

РЕВМАТОЛОГИЯ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии; влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений

ПОДАГРА

Современный взгляд на оптимальную уратснижающую терапию; влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Подходы к лечению в зависимости от локализации боли и возраста пациента; сравнение комбинированных анальгезирующих средств с монотерапией



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите <i>Е.В. Папичев, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.Р. Ахвердян, Ю.В. Полякова</i>	3
Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА)) <i>Е.В. Жиляев, Г.В. Лукина, Д.А. Муртазалиева, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, А.В. Шмитько, Д.А. Благовидов, М.П. Костинов</i>	7
Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? <i>И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова, А.Ю. Фонтуренко, Д.Б. Алиев, Я.А. Лейнеман, Е.А. Корнилова, А.А. Шаповалов, И.М. Нагирняк</i>	13
Анемия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с аксиальными спондилоартритами — существует ли взаимосвязь? <i>К.Н. Сафарова, В.И. Махина, А.П. Ребров</i>	18

ОБЗОРЫ

Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции <i>В.И. Мазуров, Р.А. Башкинов, И.З. Гайдукова, А.Ю. Фонтуренко</i>	24
Штрихи к «портрету» пациента с болевым синдромом. Разные подходы к терапии в зависимости от локализации боли и возраста больного <i>О.А. Шавловская</i>	32
Есть ли преимущества у комбинированных анальгезирующих средств по сравнению с монотерапией? <i>И.С. Дыдыкина, Е.В. Арутюнова, П.С. Коваленко</i>	40
Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность <i>Н.В. Чичасова, А.М. Ли́ла</i>	44
Оптимальная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой — современная трактовка проблемы <i>В.В. Цурко, М.А. Громова</i>	50
Лечение синдрома Фелти: современные подходы <i>С.С. Спицина, И.А. Зборовская, А.С. Трофименко, Е.Э. Мозговая, С.А. Бедина, М.А. Мамус</i>	56
Фенилбутазон: место неселективных НПВП в современной врачебной практике <i>И.С. Свиницкая, К.Ю. Волков, С.Г. Бологов</i>	62

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Необычный лихорадочный синдром как специфическая форма протекания генерализованной энтеровирусной инфекции на фоне анти-В-клеточной терапии <i>А.В. Кузьмина, А.В. Логинов, А.А. Жамбеев, П.А. Глазунов, Е.В. Жиляев</i>	66
Спондилоартриты: трудности диагностики и возможности современных методов высокотехнологичной помощи <i>В.В. Вахлевский, И.С. Свиницкая, В.В. Тыренко</i>	70

СОБЫТИЯ

Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз)	74
---	----

РМЖ

№ 7, 2021

Учредитель: ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция: ООО «Медицина-Информ». Адрес: 117628, г. Москва, ул. Патная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55; электронная почта: postmaster@doctormedia.ru; URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»; адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 303779

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов.

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.11.2021



свежий ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru



Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите

К.м.н. Е.В. Папичев, профессор Б.В. Заводовский, к.м.н. Л.Е. Сивордова,
к.м.н. Ю.Р. Ахвердян, к.м.н. Ю.В. Полякова

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность и клинико-лабораторные характеристики ревматической кахексии (РК) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), выявить показатели, определение которых может улучшить диагностику РК.

Материал и методы: в ретроспективное исследование включено 110 пациентов с РА. Всем пациентам проведено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно лабораторными методами определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка, антитела к циклическим цитруллированным пептидам (АЦЦП), показатели костного обмена (СТХ-I, P1NP, 25(OH)D), показатель CartiLaps/креатинина мочи. С помощью DEXA-денситометрии с программой Total Body определяли композитный состав тела. РК диагностировали при выявлении снижения индекса массы безжировых тканей ниже 10-го перцентиля и повышения индекса массы жировых тканей выше 25-го перцентиля.

Результаты исследования: в исследование вошли лица трудоспособного возраста (медиана 53,7 года), преимущественно женщины, с большой длительностью заболевания (85,5% пациентов имели развернутую или позднюю клиническую стадию РА). В клиническом профиле пациентов преобладали позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, умеренная активность заболевания, наличие эрозивного артрита, умеренное ограничение физической активности. РК была диагностирована у 25 больных. Статистически значимыми факторами риска развития РК являются длительность РА и наличие РФ. Большая длительность заболевания повышает риск развития данного состояния на 5,8%. Среди РФ-негативных пациентов РК встречалась почти в 10 раз реже (ОШ 0,11, $p=0,032$). Длительность РА с максимальным суммарным значением чувствительности и специфичности для РК составила 9,5 года (60% — чувствительность и 38% — специфичность). В группе пациентов с РК ($n=20$) медиана кумулятивной дозы глюкокортикоидов (ГК) была статистически выше, чем в группе без РК ($n=68$): 8,5 [6,2–17,5] г и 5,8 [3,6–13,7] г соответственно ($Z=-1,98$, $p=0,047$). Среди пациентов, продолжавших прием ГК на момент исследования, 16 — пациенты с РК с медианной ежедневной дозой ГК 5 [4–8] мг, а 61 — без РК и с дозой ГК 8 [5–10] мг ($Z=2,58$, $p=0,01$).

Заключение: у пациентов с РА, диагностированным более 10 лет назад, целесообразно определение композитного состава тела для выявления РК. Настороженность к данному состоянию должна быть выше при РФ-позитивной форме артрита и длительном приеме ГК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ревматическая кахексия, ревматоидный фактор, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите. РМЖ. 2021;7:3–6.

ABSTRACT

Clinical and laboratory markers of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis

E.V. Papichev, B.V. Zavadovskii, L.E. Sivordova, Yu.R. Akhverdyan, Yu.V. Polyakova

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd

Aim: to study the prevalence and clinical and laboratory characteristics of rheumatoid cachexia (RC) in patients with rheumatoid arthritis (RA), as well as to identify indicators, the determination of which can improve the RC detection.

Patients and Methods: 110 patients with RA were included in the retrospective study. All patients underwent a standard clinical and laboratory examination. Besides, laboratory methods were used to determine the highly sensitive C-reactive protein level, antibodies to cyclic citrullinated peptides (AB-CCP), bone metabolism indicators (CTX-I, P1NP, 25(OH)D), Urine CartiLaps / creatinine index. Using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) with the Total Body program, the body composition was determined. RC was diagnosed when there was a decrease in the body mass index (BMI) of fat-free tissues below the 10th percentile and an increase in the BMI of adipose tissues above the 25th percentile.

Results: the study included subjects of working age (median 53.7 y.o.), mainly women with long-term disease duration (85.5% of patients had the advanced or late clinical stage of RA). The clinical profile of patients was dominated by rheumatoid factor (RF) positivity and AB-CCP, moderate disease activity, the presence of erosive arthritis, moderate limitation of physical activity. RC was diagnosed in 25 patients.

Statistically significant risk factors for the RC development is the RA duration and the presence of RF. The long disease duration increases the risk of developing this condition by 5.8%. Among RF-negative patients, RC was almost 10 times less common (OR 0.11, $p=0.032$). RA duration with the maximum total value of sensitivity and specificity for RC was 9.5 years (60% sensitivity and 38% specificity). In the group of patients with RC ($n=20$), the median cumulative dose of glucocorticoids (GC) was statistically higher than in the group without RC ($n=68$): 8.5 [6.2–17.5] g and 5.8 [3.6–13.7] g, respectively ($Z=-1.98$, $p=0.047$). Among the patients who continued receiving GC during the study, 16 were patients with RC with a median daily dose of GC of 5 [4–8] mg, and 61 — without RC, at a dose of GC of 8 [5–10] mg ($Z=2.58$, $p=0.01$).

Conclusion: it is advisable to determine the body composition in patients with an established diagnose of RA more than 10 years ago to detect RC. Alertness to this condition should be higher in the RF-positive form of arthritis and prolonged use of GC.

Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatoid cachexia, rheumatoid factor, glucocorticoids.

For citation: Papichev E.V., Zavadovskii B.V., Sivordova L.E. et al. Clinical and laboratory markers of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis. RMJ. 2021;7:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, проявляющееся симметричным прогрессирующим эрозивным артритом, приводящим к ранней инвалидности. Современный уровень медицины позволяет сохранить продолжительность жизни и значительно повысить ее качество у пациентов с данным заболеванием. Тактика лечения treat-to-target нацелена на достижение ремиссии болезни с использованием необходимых для этого методов терапии. Как результат, общее число пациентов с РА и их количество в состоянии ремиссии растет [1], что нацеливает внимание специалистов на реабилитацию пациентов и повышение качества их жизни.

Изучение функциональных и физических показателей пациентов с РА демонстрирует снижение возможностей осуществления трудовой деятельности, проведения досуга и самообслуживания. Важным элементом данного процесса является не только разрушение суставов, но и снижение мышечной силы. Для описания данного процесса в медицине используются термины «саркопения» (состояние, характеризующееся прогрессирующей и генерализованной утратой мышечной массы и силы с повышением риска неблагоприятных событий, таких как ухудшение качества жизни, инвалидизация и смерть (Европейский консенсус по саркопении 2010 г.) [2]), «кахексия» (патологическое состояние, возникающее в рамках хронической патологии, связано с потерей тощей массы, при этом жировая масса (ЖМ) в начале заболевания остается неизменной или даже повышается, и это приводит к тому, что масса тела пациента может оставаться стабильной [3]). Однако патогенетические особенности РА позволяют выделить отдельную форму кахексии — ревматическую кахексию (РК), которая проявляется снижением безжировой массы (БЖМ) при нормальном или увеличенном индексе массы тела (ИМТ) [4]. В патогенезе РК играют роль несколько факторов, среди которых конституциональный, хроническое воспаление, прием лекарственных препаратов, снижение физической активности больных, мальабсорбция и ряд других [5]. Данное состояние, кроме ожидаемого влияния на качество жизни, приводит к значительному росту смертности больных, так как сочетает в себе 2 негативных состояния: непосредственно саркопению, что сопровождается двукратным повышением риска общей смертности, и относительное повышение ИМТ, что является общепризнанным фактором повышения риска сердечно-сосудистых катастроф [6]. Своевременное выявление и коррекция проводимой терапии РК способны предупредить развитие ограничений в досуговой, трудовой деятельности и самообслуживании и нацелить врачей на необходимость активной реабилитации данной группы больных, что, вероятно, снизит показатели смертности таких пациентов.

Цель работы: изучить распространенность и клинико-лабораторные характеристики РК у пациентов с РА, выявить показатели, определение которых может улучшить диагностику РК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование было включено 110 пациентов с РА, классифицированным на основании критериев ACR/EULAR (2010). Пациенты проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» либо стационарное лечение на базе ревматологического отделения ГУЗ «ГКБСМП № 25» г. Волгограда.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно лабораторными методами определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), антител к циклическим цитрулинированным пептидам (АЦЦП) — ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301), показатели костного обмена [С-терминальный телопептид коллагена I типа (СТХ-1) — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-02F1), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) — Cloud-Clone Corp. (США, Cat. No.: SEA957Hu)], 25-гидроксикальциферол [25(OH)D] — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-57F1/AC-57F2)], показатель CartiLaps/креатинина мочи — IDS GmbH (ФРГ, Cat. No.: AC-10F1), отражающий скорость разрушения суставного хряща. С помощью DEXA-денситометрии с программой Total Body на аппарате Lunar DPX GE (США) определяли композитный состав тела. РК диагностировалась при выявлении снижения индекса БЖМ ниже 10-го перцентиля и повышении индекса ЖМ выше 25-го перцентиля. Референсные значения были взяты из работы, проведенной в итальянской популяции [7].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS 22.0. Все количественные показатели были оценены на нормальность распределения методом Колмогорова — Смирнова и с помощью коэффициента вариации. Все параметрические показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm CO$) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), непараметрические — медианы и 1-го и 3-го квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Внутригрупповой анализ количественных показателей проводили с использованием критериев Стьюдента или Манна — Уитни. Проведен анализ множественной логистической регрессии. Применялась процедура пошагового прямого поиска. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании РК, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска наличия состояния и обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие лица трудоспособного возраста, преимущественно женщины, с большой длительностью заболевания (85,5% пациентов имели развернутую или позднюю клиническую стадию РА). В клиническом профиле пациентов преобладали позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, умеренная степень активности заболевания, наличие эрозивного артрита, умеренное ограничение физической активности (табл. 1).

Почти у 50% пациентов выявлен остеопороз, который до исследования был диагностирован только у 5 человек. РК была диагностирована у 25 больных, что соответствует показателям, представленным в литературе [5].

Все больные получали медикаментозную терапию по поводу РА. Базисную терапию получали 98 (89,1%) паци-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, лет	53,7±12,07 (10,8–13,7)
Пол, М:Ж	8:102
ИМТ, кг/м ²	27,9 [23,2; 32,0]
Длительность РА, лет	9,5 [4; 18]
Наличие РФ	85 (77,3%)
Наличие АЦЦП	74 (67,3%)
Индекс DAS28, баллов	3,79 [2,89; 4,40]
Наличие эрозий	87 (79%)
Рентгеновская стадия:	
I	10 (9,09%)
II	37 (33,63%)
III	54 (49,09%)
IV	9 (8,18%)
Функциональный класс:	
I	26 (23,6%)
II	62 (56,4%)
III	19 (17,3%)
IV	3 (2,70%)
Наличие внесуставных проявлений:	
ревматоидные узелки	15 (13,6%)
генерализованная амиотрофия	11 (10,0%)
лимфаденопатия	8 (7,27%)
кожный васкулит	3 (2,72%)
интерстициальное поражение легких	1 (0,90%)
Наличие осложнений РА:	
остеопороз	52 (47,2%)
вторичный остеоартрит	21 (19,0%)
анемия хронического воспалительного заболевания	23 (20,9%)
аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	2 (1,80%)
вЧСРБ, мг/л	8 [2,73; 23,4]
Индекс БЖМ, %	15,7 [14,3; 16,9]
Индекс ЖМ, %	12,3 [8,45; 14,6]
Наличие РК	25 (22,7%)

ентов, из них 54 — метотрексат, 9 — лефлуномид, 9 — сульфасалазин, 20 — гидроксихлорохин, 2 — метотрексат + гидроксихлорохин, 4 — генно-инженерные биологические препараты (двое получали ритуксимаб + метотрексат, еще двое — инфликсимаб). Принимали глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе 88 пациентов, и 77 из них продолжали принимать на момент исследования.

Медиана возраста в группе без РК (55,3 [47,4; 64,3] года) и с РК (51,9 [48,0; 58,2] года) статистически значимо не различалась ($Z=1,27$; $p=0,204$).

Нами было изучено влияние клиничко-лабораторных показателей РА на наличие РК (рис. 1). Статистически значимыми факторами для развития РК являются длительность РА и наличие РФ. Большая длительность заболевания повышает риск развития данного состояния на 5,8%. Среди РФ-негативных пациентов РК встречалась почти в 10 раз реже (ОШ 0,11; $p=0,032$).

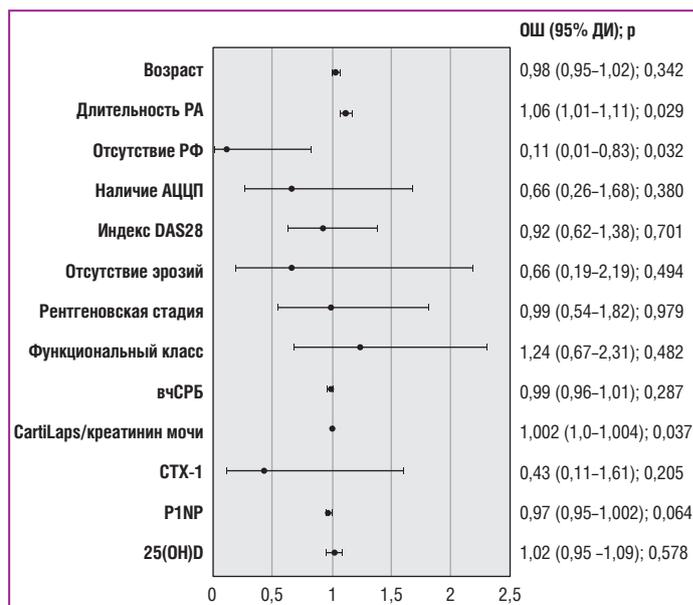


Рис. 1. Значения ОШ клиничко-лабораторных маркеров РА для РК

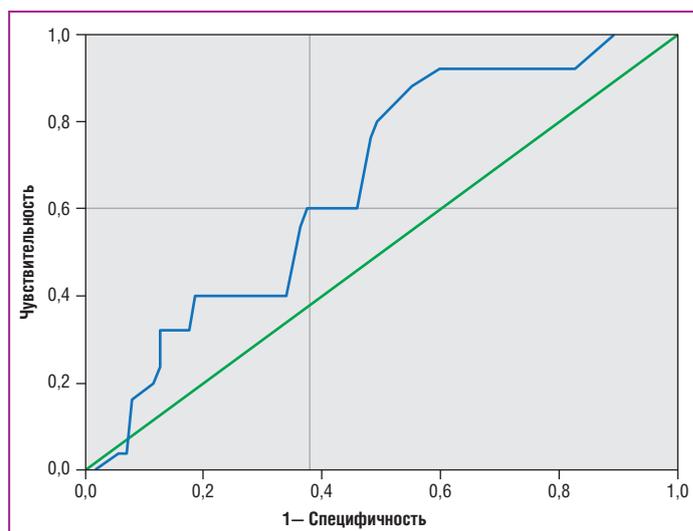


Рис. 2. ROC-кривая длительности РА для диагностики РК

С помощью анализа ROC-кривых была построена модель, характеризующая вероятность РК в зависимости от значения длительности РА (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,656±0,057$ (95% ДИ 0,543–0,768). Построение ROC-кривой для РФ не проводилось в связи с динамическим колебанием его сывороточного уровня даже у одного пациента и с тем, что данные построения таких кривых будут недостоверными.

Пороговое значение в точке cut-off для выявления РК определялось по точке пересечения чувствительности и специфичности. Длительность РА, равная 9,5 года, обладает 60% чувствительностью и 38% специфичностью для диагностики данного состояния.

В группе с РК ($n=20$) медиана кумулятивной дозы ГК была статистически выше, чем в группе без РК ($n=68$): 8,5 [6,2; 17,5] г и 5,8 [3,6; 13,7] г соответственно ($Z=-1,98$; $p=0,047$). Длительность приема ГК в группе пациентов с РК (70 [29,5; 108,0] мес.) была статистически значимо больше, чем в группе без РК (26 [12,0; 60,0] мес.) ($Z=-2,61$; $p=0,009$). Среди пациентов, продолжавших прием ГК на момент ис-

следования, 16 — пациенты с РК с медианной ежедневной дозой ГК 5 [4; 8] мг, а 61 — без РК с дозой ГК 8 [5; 10] мг ($Z=2,58$; $p=0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, встречаемость РК достигает 30% [8], однако в стандартной клинической практике она диагностируется редко по причине как низкой настороженности клиницистов, так и сложности в постановке данного диагноза. В качестве методов диагностики данного состояния могут использоваться DEXA с программой Total Body и биоимпедансный анализ, малодоступность которых обуславливает трудности в интерпретации результатов. В нашей работе мы попытались выявить маркеры, позволяющие выделить группу пациентов высокого риска наличия РК, которым будет необходимо обозначенное выше дообследование.

Ожидаемым результатом стало выявление взаимосвязи РК с длительностью РА и кумулятивной дозой ГК. Хронический воспалительный процесс с высоким уровнем провоспалительных цитокинов способствует нарушению обмена как мышечной [9], так и костной ткани, что сопровождается снижением мышечной массы и силы, замедлением процессов костного ремоделирования и повышением активности костной резорбции [10]. Схожие изменения наблюдаются и при приеме ГК, хотя они обусловлены другими патогенетическими механизмами. Взаимосвязь между дозой ГК, принимаемой на момент исследования, и наличием РК можно объяснить схемой их назначения. Высокие дозы ГК используются в качестве bridge-терапии в период инициации, подбора дозы или замены базисных противоревматических или генно-инженерных биологических препаратов. В свою очередь, низкие дозы ГК больше используются среди пациентов, длительно болеющих РА и имеющих гормонозависимость, с высокой кумулятивной дозой данных препаратов, что также подтверждено в нашем исследовании.

Интересным результатом работы является установленная связь между РК и РФ-позитивностью, но не наличием АЦЦП. Известно, что РФ-позитивная форма РА более агрессивна и сопровождается выраженным болевым синдромом и нарушением функции суставов, чем характеризуется и АЦЦП-позитивная форма болезни. Вероятно, патогенетические особенности РА, характерные для РФ-позитивной формы, больше затрагивают процессы белкового обмена. В частности, иммунные комплексы с РФ провоцируют активацию остеокластов [11] и развитие внесуставных проявлений заболевания.

Следует отметить, что проведенное исследование имело ряд методических и клинических ограничений. Увеличение числа пациентов в группе испытуемых, дальнейшее наблюдение за ними и анализ коморбидной патологии могут выявить предикторы развития РК, что будет изучаться нами в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с РА, диагностированным более 10 лет назад, целесообразно определение композитного состава тела для диагностирования РК. Настороженность к данному состоянию должна быть выше при РФ-позитивной форме артрита и длительном приеме ГК. Среди необходимых мероприятий для профилактики и лечения данного состояния следует выделить адекватную медикаментозную терапию, физические нагрузки с сопротивлением и дополнительный прием продуктов, богатых белками [12].

Литература

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2018;56(1):15–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
2. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39(4):412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
3. Kotler D.P. Cachexia. Ann Intern Med. 2000;133(8):622–634. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00015.
4. Engvall I.L., Elkan A.C., Tengstrand B. et al. Cachexia in rheumatoid arthritis is associated with inflammatory activity, physical disability, and low bioavailable insulin-like growth factor. Scand J Rheumatol. 2008;37(5):321–328. DOI: 10.1080/03009740802055984.
5. Santo R.C.E., Fernandes K.Z., Lora P.S. et al. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(5):816–825. DOI: 10.1002/jcsm.12320.
6. Summers G.D., Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Kitas G.D. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(8):445–451. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.105.
7. Coin A., Sergi G., Minicuci N. et al. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20–80 year-old Italian population. Clin Nutr. 2008;27(1):87–94. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.10.008.
8. Santo R.C.E., Silva J.M., Lora P.S. et al. Cachexia in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. Clin Rheumatol. 2020;39(12):3603–3613. DOI: 10.1007/s10067-020-05119-y.
9. Zamir O., Hasselgren P.O., Higashiguchi T. et al. Tumour necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) induce muscle proteolysis through different mechanisms. Mediators Inflamm. 1992;1(4):247–250. DOI: 10.1155/S0962935192000371.
10. Goldring S.R., Purdue P.E., Crotti T.N. et al. Bone remodelling in inflammatory arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2013;72(suppl 2):ii52–ii55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202199.
11. Harre U., Lang S.C., Pfeifle R. et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. Nat Commun. 2015;6:6651. DOI: 10.1038/ncomms7651.
12. Masuko K. Rheumatoid cachexia revisited: a metabolic co-morbidity in rheumatoid arthritis. Front Nutr. 2014;1:20. DOI: 10.3389/fnut.2014.00020.

Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА))

Профессор Е.В. Жиляев^{1,2,3}, профессор Г.В. Лукина^{4,5}, Д.А. Муртазалиева⁴, Е.Н. Кольцова⁴, к.м.н. Е.И. Шмидт⁶, к.м.н. К.А. Лыткина⁷, к.м.н. А.В. Шмитько⁸, к.м.н. Д.А. Благовидов⁸, к.м.н. М.П. Костинов^{8,9}

¹ЗАО «Европейский медицинский центр», Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

⁵ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁶ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

⁷ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва

⁸ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва

⁹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: пневмококковые вакцины — 23-валентные полисахаридные вакцины (ППВ23) и 13-валентную конъюгированную вакцину (ПКВ13) рекомендуется применять у большинства пациентов с ревматическими заболеваниями. Однако данные, подтверждающие клиническую эффективность такой вакцинации, ограничены.

Цель исследования: оценить влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами (ППВ23 и ПКВ13) пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), на риск развития инфекционных нежелательных явлений различных категорий в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: проведен анализ данных Московского Единого Регистра Артритов за 2018–2020 гг. Включали пациентов с РА старше 18 лет, получающих ГИБП или тсБПВП. Изучались все инфекционные, респираторные инфекционные и серьезные инфекционные события за один и тот же временной период у вакцинированных и невакцинированных пациентов.

Результаты исследования: в анализ включено 832 пациента, из которых 40 было вакцинировано ПКВ13, 35 — ППВ23. Длительность наблюдения составила 319 ± 198 дней. Всего было зарегистрировано 237 инфекционных событий, из которых 201 было респираторным и 21 — серьезным. Среди событий преобладали острые респираторные инфекции (70,0% всех инфекционных и 82,6% респираторных инфекционных событий). Сравнение кривых выживания (log-rank test), а также сравнение пропорционального риска методом Кокса, в том числе с поправкой на важнейшие факторы риска инфекционных событий (возраст и курение), выявило достоверное снижение риска любых инфекционных событий ($p=0,012$ и $p=0,015$ соответственно) у пациентов, иммунизированных ПКВ13, в сравнении с невакцинированными. У этих пациентов отмечено также статистически значимое снижение риска респираторных инфекций ($p=0,009$ и $p=0,014$ соответственно). Значимого влияния вакцинации ППВ23 на риск этих событий не установлено. Не было выявлено значимого влияния ни одной из вакцин на вероятность серьезных инфекционных событий.

Заключение: в настоящем исследовании впервые продемонстрирована клиническая эффективность ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетную противовоспалительную терапию. Эффект был достигнут преимущественно за счет снижения частоты острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пневмококковая вакцина, пневмония, таргетные противовоспалительные препараты, конфаундеры, курение, возраст.

Для цитирования: Жиляев Е.В., Лукина Г.В., Муртазалиева Д.А. и др. Влияние пневмококковой вакцинации на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение таргетными противовоспалительными препаратами (данные Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА)). РМЖ. 2021;7:7–12.

ABSTRACT

The effect of pneumococcal vaccination on the risk of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis treated with targeted anti-inflammatory drugs (data from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR))

E.V. Zhilyaev^{1,2,3}, G.V. Lukina^{4,5}, D.A. Murtazalieva⁴, E.N. Koltsova⁴, E.I. Shmidt⁶, K.A. Lytkina⁷, A.V. Shmit'ko⁸, D.A. Blagovidov⁸, M.P. Kostinov^{8,9}

¹CJSC European Medical Center, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Moscow Clinical Scientific Center n.a. A.S. Loginov, Moscow

⁵Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

⁶City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

⁷City Clinical Hospital No. 4, Moscow

⁸I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow

⁹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Background: pneumococcal vaccines — 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) are recommended for use in most patients with rheumatic diseases. However, data confirming the clinical efficacy of such vaccination is limited.

Aim: to evaluate the effect of vaccination with pneumococcal vaccines (PPV23 and PCV13) in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving genetically engineered biological drugs (GEBDs) and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs) on the risk of developing infectious adverse events of various categories in real clinical practice.

Patients and methods: data analysis of the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) for 2018–2020 was conducted. The patients with RA over 18 y.o. receiving GEBD or tsDMARDs were included. All infectious, respiratory infectious and serious infectious events were studied for the same period in vaccinated and unvaccinated patients.

Results: 832 patients were included in the analysis, of which 40 were vaccinated with PCV13, 35 — with PPV23. The follow-up was 319±198 days. A total of 237 infectious events were recorded, of which 201 were respiratory and 21 — serious. Acute respiratory infections prevailed among the events (70.0% of all infectious and 82.6% of respiratory infectious events). Survival curve comparison (log-rank test), as well as a comparison of the Cox proportional hazard regression, including adjusted for the most important risk factors for infectious events (age and smoking), revealed a significant reduction in the risk of any infectious events ($p=0.012$ and $p=0.015$, respectively) in patients immunized with PCV13, compared with unvaccinated. These patients also showed a statistically significant reduction in the risk of respiratory infections ($p=0.009$ and $p=0.014$, respectively). No significant effect of PPV23 vaccine on the risk of these events has been established. There was no significant effect of any of the vaccines on the serious infectious event probability.

Conclusion: in this study, the clinical efficacy of PCV13 was demonstrated for the first time in patients with RA receiving therapy with tsDMARDs. The effect was achieved mainly by reducing the incidence of acute respiratory infections.

Keywords: rheumatoid arthritis, pneumococcal vaccine, pneumonia, targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, confounders, smoking, age.

For citation: Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Murtazalieva D.A. et al. The effect of pneumococcal vaccination on the risk of infectious complications in patients with rheumatoid arthritis treated with targeted anti-inflammatory drugs (data from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR)). *RMJ*. 2021;7:7–12.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции у больных ревматоидным артритом (РА) развиваются в 1,5–2 раза чаще, чем в общей популяции, и занимают 2–3-е место в структуре причин смерти таких пациентов [1, 2]. Риск инфекционных событий еще выше у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, риск серьезных инфекций при применении ГИБП возрастал в 1,5–3 раза [3, 4]. Пневмонии — наиболее частые серьезные инфекционные проявления у пациентов с РА. По результатам исследования, проведенного с использованием баз данных Администрации здравоохранения ветеранов США, пневмонии обуславливали 37% всех госпитализаций из-за инфекционных событий [5].

С учетом высоких рисков развития инфекции, в том числе пневмоний, Европейская противоревматическая лига (EULAR) настоятельно рекомендует пневмококковую вакцинацию большинства пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, включая лиц с РА. Для этой цели предлагается использовать 23-валентные пневмококковые полисахаридные вакцины (ППВ23) и 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ13) [6]. Однако, несмотря на уверенность экспертов о необходимости пневмококковой вакцинации, для подтверждения ее эффективности у пациентов с ревмати-

ческими заболеваниями в настоящее время имеющихся данных недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние вакцинации пневмококковыми вакцинами (ППВ23 и ПКВ13) пациентов с РА, получающих ГИБП и тсБПВП, на риск развития инфекционных нежелательных явлений различных категорий в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные Московского Единого Регистра Артритов за 2018–2020 гг. В регистр включаются пациенты старше 18 лет, получающие таргетные противовоспалительные препараты. В настоящий анализ включались пациенты с РА, соответствующие критериям ACR/EULAR (2010) и получающие ГИБП или синтетический таргетный иммуносупрессор тофацитиниб. Обязательным условием включения в регистр являлось подписание информированного согласия на участие. Все пациенты наблюдаются в регистре амбулаторно.

Сбор информации о нежелательных явлениях осуществлялся методом открытых вопросов. Регистрировали информацию обо всех принимаемых препаратах в любой момент времени в период наблюдения. Анализировали риски следующих событий: любая инфекция, респираторная инфекция, в том числе пневмония, серьезная инфекция. К серьезным относили события, имеющие

хотя бы один из следующих признаков: повлекшие смерть или представлявшие угрозу жизни, вызвавшие уродства плода, потребовавшие госпитализации или продления госпитализации, приведшие к стойким функциональным нарушениям [7]. В анализ включали эпизоды наблюдения с момента вакцинации пневмококковой вакциной до момента развития анализируемого события (любая инфекция, респираторная инфекция или серьезная инфекция) или до окончания наблюдения. Для невакцинированных пациентов эпизоды наблюдения начинались со средней даты вакцинации пациентов групп сравнения (20 октября 2018 г.). Сравнивали группы пациентов, получивших ППВ23, ПКВ13, и невакцинированных.

Сравнение рисков развития инфекционных событий осуществлялось с помощью метода Каплана — Майера (log-rank test) и регрессии пропорционального риска по Коксу. При сравнении пропорционального риска внесли поправки на конфаундеры риска инфекционных событий, выявленные в ранее проведенном исследовании: возраст и курение [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включено 832 пациента, из которых 40 было вакцинировано ПКВ13, 35 — двумя видами ППВ23. Лица, получившие ППВ23, при анализе были объединены в одну группу. Мужчин было 144 (17,3%). Средний возраст — 55,4±12,1 года. Длительность наблюдения составила 319±198 дней. Подробная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Всего было зарегистрировано 237 инфекционных событий, из которых 201 было респираторным и 21 — серьезным (табл. 2).

Сравнение срока, прошедшего от вакцинации до возникновения первого инфекционного события, продемонстрировало, что как инфекции в целом, так и респираторные инфекции достоверно позже возникали в группе пациентов, вакцинированных ПКВ13, в сравнении с невакцинированными ($p=0,012$ и $p=0,009$ соответственно, log-rank test). Отличие между группами пациентов, вакцинированных ППВ23, и невакцинированных было статистически незначимым. При сравнении сроков наступления первого серьезного события значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 1. Характеристика анализируемой популяции

Характеристика		Вакцинированные ПКВ13	Вакцинированные ППВ23	Невакцинированные	Всего
Число пациентов		40	35	757	832
Возраст, лет		55,3±8,8	54,4±10,7	55,4±12,3	55,4±12,1
Женщины		29 (72,5%)	31 (88,6%)	627 (82,8%)	687 (82,6%)
Длительность РА, лет		11,7±11,7	10,9±10,9	13,0±12,9	12,8±12,8
Серопозитивный РА		33 (82,5%)	28 (80,0%)	609 (80,4%)	670 (80,5%)
АЦЦП-позитивные		17 (42,5%)	18 (51,4%)	314 (41,5%)	349 (41,9%)
АЦЦП-негативные		3 (7,5%)	3 (8,6%)	71 (9,4%)	77 (9,3%)
Индекс массы тела, кг/м ²		24,1±5,27	26,0±5,52	26,5±6,59	26,4±6,5
Курят		4 (10,0%)	3 (8,6%)	89 (11,8%)	96 (11,5%)
Курили в прошлом		10 (25,0%)	2 (5,7%)	65 (8,6%)	77 (9,3%)
Ревматоидные узелки		6 (15,0%)	4 (11,4%)	118 (15,6%)	128 (15,4%)
Клиническая стадия	очень ранняя	10 (26,3%)	12 (34,3%)	182 (25,4%)	204 (25,8%)
	ранняя	8 (21,1%)	8 (22,9%)	176 (24,5%)	192 (24,3%)
	развернутая	18 (47,4%)	12 (34,3%)	268 (37,4%)	298 (37,7%)
	поздняя	2 (5,3%)	3 (8,6%)	91 (12,7%)	96 (12,2%)
Текущий таргетный препарат	Абатацепт	0 (0,0%)	9 (25,7%)	145 (19,2%)	154 (18,5%)
	Адалimumаб	1 (2,5%)	3 (8,6%)	87 (11,5%)	91 (10,9%)
	Голimumаб	1 (2,5%)	0 (0,0%)	7 (0,9%)	8 (1,0%)
	Инфликсимаб	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (1,7%)	13 (1,6%)
	Ритуксимаб	4 (10,0%)	8 (22,9%)	111 (14,7%)	123 (14,8%)
	Сарилумаб	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,2%)
	Тофацитиниб	29 (75,0%)	6 (17,1%)	117 (15,5%)	152 (18,3%)
	Тоцилизумаб	3 (7,5%)	1 (2,9%)	103 (13,6%)	107 (12,9%)
	Цертолизумаба пэгол	0 (0,0%)	1 (2,9%)	21 (2,8%)	22 (2,6%)
Этанерцепт	1 (2,5%)	7 (20,0%)	151 (19,9%)	159 (19,1%)	
Сопутствующий метотрексат		19 (47,5%)	21 (60,0%)	408 (53,9%)	448 (53,8%)
Кумулятивная доза глюкокортикоидов, г		17,2±45,2	8,00±11,0	10,1±26,0	10,3±26,8
Текущий DAS28 (С-РБ)		3,49±1,53	2,85±0,89	3,16±1,22	3,16±1,23

Примечание. Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M\pm SD$).

При сравнении рисков развития инфекционных событий методом Кокса также отмечен достоверно меньший риск развития любой инфекции (относительный риск (ОР) 0,39, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,18–0,84, $p=0,015$) и риск респираторной инфекции (ОР 0,32, 95% ДИ от 0,13 до -0,79, $p=0,014$) в группе пациентов, вакцинированных ПКВ13, в сравнении с невакцированными. Различия оставались статистически значимыми и после внесения поправок на наиболее значимые конфаундеры, выявленные в данной популяции в ходе предыдущих исследований (возраст и курение). Кривые выживания, рассчитанные с поправкой на указанные факторы в рамках множественной линейной регрессии пропорционального риска по Коксу, приведены на рисунке 1.

Значимых различий в риске развития серьезных инфекций между тремя группами выявлено не было ввиду небольшого числа событий такого рода. Однако следует отметить, что среди пациентов, вакцинированных ПКВ13, серьезных инфекций зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целесообразность вакцинации пациентов с иммунодепрессивными заболеваниями в целом и с РА в частности пневмококковыми вакцинами в настоящее время обусловлена высокой частотой и клинической значимостью пневмоний у таких пациентов, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии и с учетом данных об эффективности вакцинации различных контингентов условно здоровых лиц. Так, клиническая эффективность ПКВ13 в отношении предупреждения пневмококковой пневмонии у лиц в возрасте 65 лет и старше была продемонстрирована в обширном рандомизированном клиническом исследовании CAPiTA [9]. Наиболее крупные исследования, проведенные в условиях реальной клинической практики, также продемонстрировали эффективность ПКВ13 в предупреждении как всех пневмоний, так и пневмоний, вызываемых представленными в вакцине серотипами пневмококка [10].

Несомненно, пациенты с РА могут существенно отличаться от общей популяции как по риску развития респираторных инфекций, так и по эффективности вакцинации. Было показано, что иммунизация против пневмококковой инфекции у пациентов как с ревматоидным артритом, так и с ювенильным идиопатическим артритом высокоэффективна, хорошо переносится и не отражается негативно на течении ревматического заболевания [11, 12]. Единственное рандомизированное исследование [13] не смогло подтвердить способность ППВ23 снижать риск развития пневмонии у пациентов с РА. В одном ретроспективном исследовании отмечено достоверное повышение риска развития пневмонии у невакцинированных пациентов с РА, находящихся на лечении метотрексатом, по сравнению с иммунизированными ППВ23 (ОР 9,7, 95% ДИ 3,1–38,7) [14].

Таким образом, настоящее исследование является первым подтверждением клинической эффективности ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетные противовоспалительные препараты. Исследование проведено в условиях реальной клинической практики на репрезентативной выборке в одно время. Анализ выполнен с поправками на наиболее значимые конфаундеры, актуальные именно для данной популяции больных. Эти особенности исследования дают основание считать полученные данные вполне достоверными.

Таблица 2. Зарегистрированные инфекционные события

Группа событий	Локализация	Количество событий	
		всего	из них серьезных
Респираторные инфекции	Инфекции уха, придаточных пазух, миндалин	16	2
	Инфекции верхних дыхательных путей	166	0
	Пневмонии	18	14
	Абсцесс легкого	1	1
Прочие инфекции	Глаза и придатков	3	–
	Кожи и подкожной клетчатки	7	1
	Костей и суставов	2	2
	Мочеполовой системы	6	0
	Пищеварительной системы, включая ротовую полость	2	1
	Герпетические*	16	0

Примечание. * — в группу вынесены все события вне зависимости от локализации, в другие разделы данные события не включались.

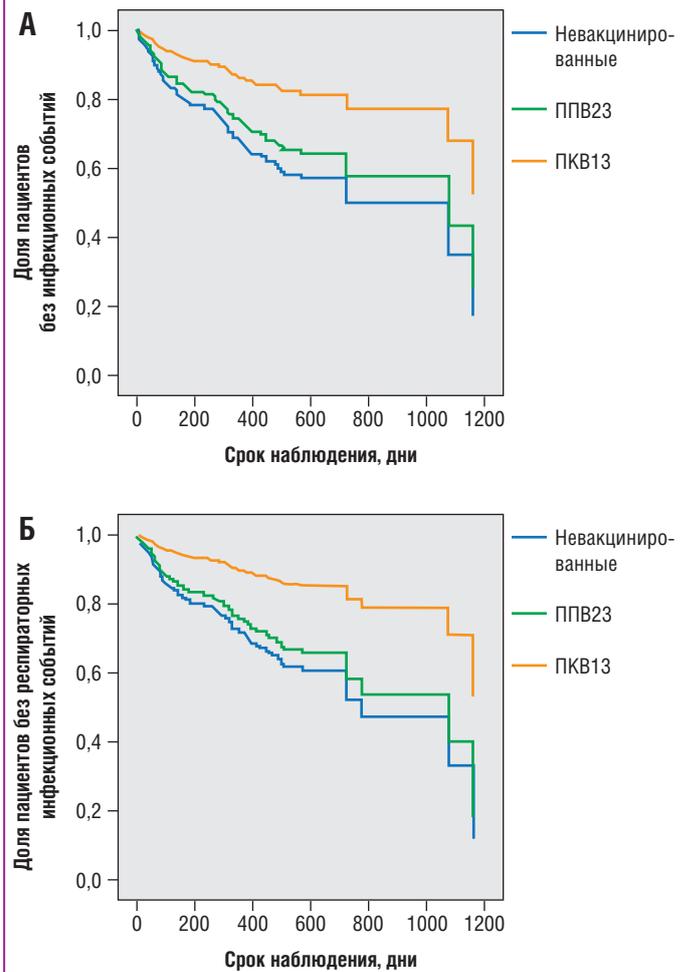
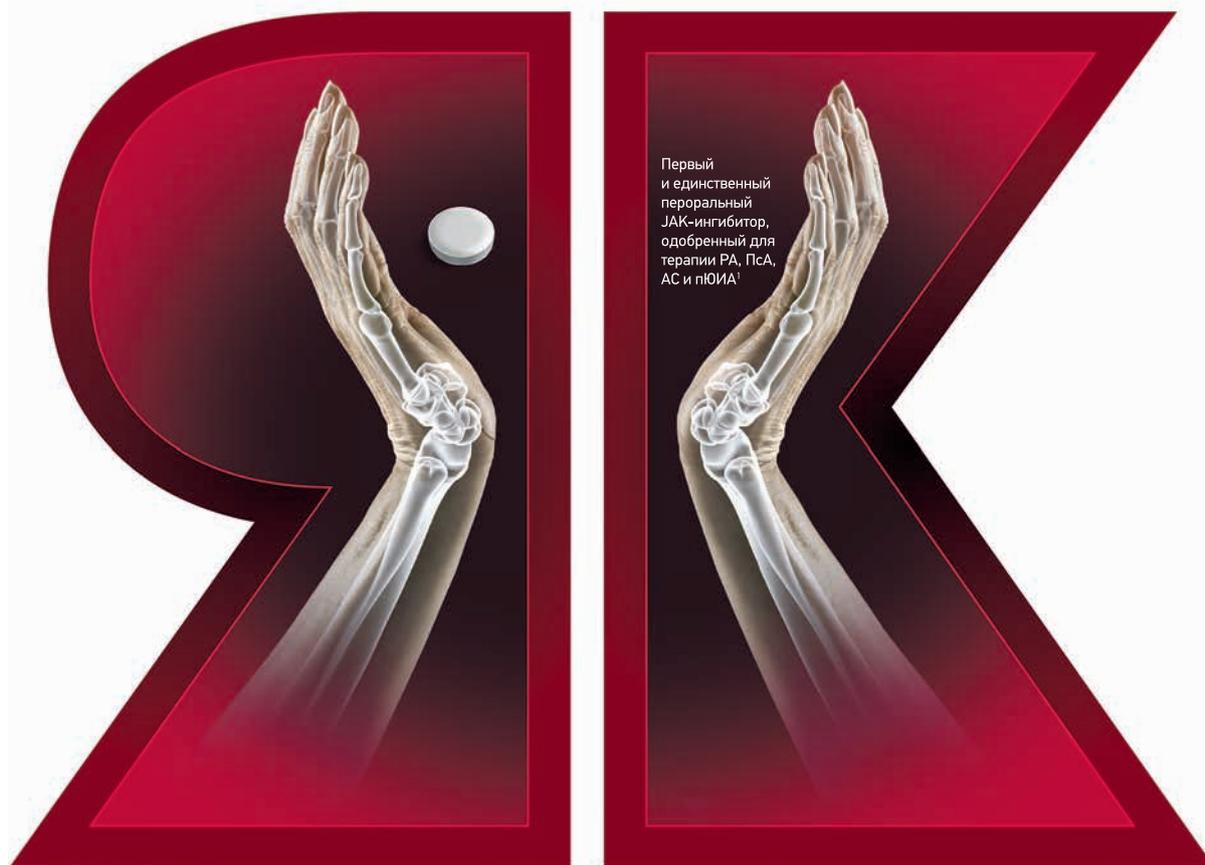


Рис. 1. Выживание без инфекционных событий (А) и без респираторных инфекционных событий (Б) в зависимости от вакцинации, рассчитанное с поправками на возраст и курение

ЯКВИНУС®

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ¹⁻⁸



Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для терапии РА, ПсА, АС и пЮИА¹

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ¹

- Первый пероральный ингибитор янус-киназы, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориазического артрита, Анкилозирующего спондилита и полиартикулярного Ювенильного Идиопатического Артрита¹
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА²⁻⁸
- Изученный профиль безопасности и переносимости для пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА²⁻¹⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Международное непатентованное наименование: Тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит действующее вещество тофацитиниб 5/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** селективный ингибитор киназы. **Код АТХ:** L04AA27. **Фармакологические свойства.** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении киназы человека. По результатам исследований ингибитор янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназы 2, 8. Янус-киназы передают сигнал парам, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-1/или янус-киназой-2, обладающую селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-2 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством обеих рецепторов, в отношении нескольких цитоксинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитоксины выполняют важную роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модифицированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **Показания к применению.** Ревматоидный артрит. Янус-киназа показана для лечения взрослых пациентов умеренной или тяжелой активной ревматоидным артритом с неудачным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), Глюкокортикоидный спондилит/артрит. Янус-киназа показана для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом/артритом (АС) с неудачным ответом на традиционную терапию. **Безопасность и переносимость.** Янус-киназа показана для лечения взрослых хронических воспалительных заболеваний умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Лечебный эффект.** Янус-киназа показана для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). **Поллиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.** Янус-киназа показана для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение новых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Янус-киназа с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антигистаминные интерфероны (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антиокислители ИЛ-17, антиокислители ИЛ-22/ИЛ-23, антигистаминные, селективные н-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммуносупрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорины и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риска развития инфекции; активные инфекции, включая локальные; беременность; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. **Тофацитиниб 10 мг** два раза в сутки **противопоказан** пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний: **Использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии.** Сердечная недостаточность. Венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия. **Наследственное нарушение свертываемости крови.** Злокачественное новообразование; Пациенты, подвергавшиеся значительным хирургическим вмешательствам. **С осторожностью:** при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе) и у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **Способ применения и дозы:** внутрь, вне зависимости от приема пищи. **Анксиозный спондилит/артрит.** Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания

терапевтического эффекта. **Поллиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.** Препарат Янус-киназа может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Для детей с массой тела <40 кг рекомендуемая доза препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки. Две таблетки препарата Янус-киназа 5 мг биобинавивлены одной таблетке препарата Янус-киназа 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Янус-киназа 10 мг. Особые категории пациентов. **Нарушение функции почек.** Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. **Нарушение функции печени.** Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Янус-киназа составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки. **Побочные действия.** Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, синусит, бронхит, кандидозный фарингит; частые – со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия. **Со стороны пищеварительной системы:** частые – боль в животе, рвота, диарея, тошнота, газы, диспепсия. **Со стороны обмена веществ:** частые – гиперлипидемия; **Со стороны нервной системы:** частые – головная боль. **Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:** частые – артралгия; **Со стороны крови и лимфоцитарной системы:** частые – анемия; **Со стороны дыхательной системы:** частые – кашель. **Со стороны кожных покровов:** частые – сыпь. **Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:** частые – повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы, повышение уровня креатинина в крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатининфосфокиназы. **Особые указания.** Серьезные инфекции: Янус-киназа следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Янус-киназа следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. **Туберкулез:** перед применением препарата Янус-киназа следует провести обследование на предмет признака латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Янус-киназа подлежат стандартной антимикобактериальной терапии. **Злокачественные новообразования и лимфоцитарно-ферритозное расширение (исключая неопластический рак кожи (НМРК)).** Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме исключенного немelanогенного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Янус-киназа у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Янус-киназа. **Венозная тромбоэмболия (ВТЭ).** Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозрением ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показаний. **Случаи перфорации органов ЖКТ.** Янус-киназа следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. **Риск сердечно-сосудистых заболеваний.** Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. **Лабораторные показатели.** **Диагностика.** Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм³, лечение препаратом Янус-киназа не рекомендуется. **Нейтрофилия.** При стойком снижении в диапазоне 500-1000 клеток/мм³ следует снизить дозу или отменить препарат до достижения количества нейтрофилов более 1000 клеток/мм³. Для пациентов, получающих Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм³ возобновить прием препарата Янус-киназа в дозе 5 мг два раза в сутки. Для пациентов, получающих Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм³ увеличить прием препарата Янус-киназа в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. У пациентов с подтвержденным абсолютным количеством нейтрофилов менее 500 клеток/мм³ лечение не рекомендуется. **Гемоглобин.** Лечение препаратом Янус-киназа следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. **Вакцинация.** Не рекомендуется вводить новые вакцины одновременно с препаратом Янус-киназа. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Янус-киназа все пациенты выполнили необходимую вакцинацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминевой фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке с контролем первого вскрытия. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Янус-киназа (Тофацитиниб) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5/10 мг. № ПЛ-002026-23072021.

1. Янус-киназа инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПЛ 002026-230721. 2. Mease P et al. N Engl J Med 2017; 377: 1537-1550. 3. Mease P et al. N Engl J Med 2017; 377: 1537-1550 (appendix). 4. Gladman D et al. N Engl J Med 2017; 377: 1525-1536. 5. Gladman D et al. N Engl J Med 2017; 377: 1525-1536 (appendix). 6. Fleischmann P et al. N Engl J Med 2012; 267: 495-507. 7. Ruperto N, Szyrowska O, Ting T, et al. *Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study.* Ann Rheum Dis. 2020;71(11):180-181. Доклад OPR291. 8. Odeh A, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80:1004-1013. 9. Wollenhaupt J et al. *Poster* представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов, 3-8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США. 10. Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2017; 36:683-688 or Data on file (Pfizer). 11. Reese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. *Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes.* Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 12. Zerbin CA, Lomonte AB. *Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis.* Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 13. Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs (2013); 73:857-874. 14. Strand V et al. Arthritis Res Ther 2015 Dec 15; 17: 362. 15. Cohen SB et al. Ann Rheum Dis 2017 Jan 31, [Epub ahead of print]



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

PP-XEL-RUS-0279
Дата одобрения: 09.09.2021

Вместе с тем настоящее исследование имеет и ряд существенных ограничений. Проведенный анализ продемонстрировал значительное снижение риска всех инфекционных событий и респираторных инфекционных событий. С учетом структуры наблюдавшихся инфекций можно утверждать, что снижение их риска происходило преимущественно за счет снижения риска острых инфекций верхних дыхательных путей. Оценить влияние вакцинации на риск пневмоний и серьезных инфекций не представляется возможным ввиду их небольшого числа.

Тем не менее и снижение риска острых респираторных инфекций ввиду их существенной экономической значимости представляется важным клиническим результатом вакцинации. Кроме того, частые респираторные инфекции нередко становятся поводом к отмене как обычных синтетических, так и таргетных базисных противовоспалительных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПКВ13 у пациентов с РА, получающих таргетную противовоспалительную терапию, способно существенно снизить риск инфекционных осложнений, преимущественно за счет острых респираторных инфекций. Полученные данные обосновывают широкое применение указанной вакцины у пациентов с РА. Значимого влияния ППВ23 на риск инфекционных и респираторных событий выявить не удалось. Требуются более масштабные исследования для оценки влияния пневмококковых вакцин на риск серьезных инфекций, включая пневмонии.

Литература

- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2287–2293. DOI: 10.1002/art.10524.
- Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5 Suppl 51):35–61.
- Askling J., Fored C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1548]. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1339–1344. DOI: 10.1136/ard.2006.062760.
- Cecconi M., Ranza R., Tilton D.C. et al. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs—Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935.
- Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
- Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W. et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, document E2A. (Electronic resource.) URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf. (access date: 07.25.2021).
- Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И. и др. Поиск предикторов развития инфекционных нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические и таргетные синтетические базисные препараты по данным Московского единого регистра артритов (МЕРА). В кн.: Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге — 2020». СПб.; 2020:92–93. [Koltsova E.N., Lukina G.V., Schmidt E.I. and others. Search for predictors of the development of infectious adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving genetically engineered biological and targeted synthetic basic drugs according to the Moscow Unified Register of Arthritis (MERA). In: Collection of theses of the All-Russian Congress with international participation «Days of rheumatology in St. Petersburg — 2020». SPb.; 2020:92–93 (in Russ.)].
- Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
- Berild J.D., Winje B.A., Vestheim D.F. et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. *Pathogens.* 2020;9(4):259. DOI: 10.3390/pathogens9040259.
- Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология.* 2018;12(4):85–88. [Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S. et al. Immunogenicity and efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow-up. *Sovremennaya revmatologiya.* 2018;12(4):85–88 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.
- Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Денисова Р.В. и др. Иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: результаты проспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;16(6):493–501. [Aleksееva E.I., Dvoryakovskaya T.M., Denisova R.V. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine immunization of children with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations: results of a prospective study. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2017;16(6):493–501 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1822.
- Izumi Y., Akazawa M., Akeda Y. et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):15. DOI: 10.1186/s13075-016-1207-7.
- Coulson E., Saravanan V., Hamilton J. et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1289–1291. DOI: 10.1136/ard.2010.144451.

Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия?

Д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, к.м.н. О.В. Инамова^{1,2},
А.Ю. Фонтуренко^{1,2}, Д.Б. Алиев², Я.А. Лейнеман¹, Е.А. Корнилова¹, А.А. Шаповалов³,
И.М. Нагирняк³

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

³ООО «Тех/ЛАБ», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: системная красная волчанка (СКВ) является заболеванием, медико-социальная значимость которого определяется снижением качества жизни пациентов и высокой смертностью по причине прямого повреждающего действия болезни на организм пациента и в связи с увеличением частоты коморбидных состояний. Способно ли внедрение новых подходов к диагностике СКВ и лечению пациентов значимо изменить активность болезни и частоту встречаемости коморбидных заболеваний в указанной популяции, в настоящий момент неизвестно.

Цель исследования: провести сравнительный анализ активности заболевания и структуры коморбидных заболеваний в когортах пациентов с СКВ, диагностированной в периоды с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г.

Материал и методы: изучены демографические, клинические, лабораторные данные и коморбидные состояния пациентов с СКВ, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «КРБ № 25» с диагнозом, верифицированным в периоды с 01.01.2000 по 31.12.2009 («историческая» когорта) и с 01.01.2010 по 31.12.2019 («современная» когорта).

Результаты исследования: установлено, что, несмотря на различия в подходах к диагностике, наблюдению и лечению пациентов с СКВ, основные демографические, клинические, лабораторные показатели, а также структура коморбидных состояний в обеих когортах сопоставимы. Остается высоким число пациентов, не достигших низкой активности болезни или ремиссии (44,4% и 47,1% пациентов в «исторической» и «современной» когортах соответственно имеют индекс активности SLEDAI-2K >4), а также пациентов с изменением функций жизненно важных органов и коморбидностью. Крайне редко встречается бесстероидная ремиссия, 76% пациентов продолжают принимать преднизолон в дозах, превышающих 7,5 мг/сут.

Заключение: изменение тактики ведения пациентов с СКВ на протяжении двух последовательных десятилетий не привело к значимому изменению показателей активности болезни. Встречаемость коморбидных заболеваний в указанные периоды времени также не претерпела существенных изменений — остается высокой частота сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить снижение использования глюкокортикоидов при сохранении минимальной активности болезни.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность, коморбидные заболевания, лечение, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В. и др. Активность болезни и коморбидные заболевания у больных системной красной волчанкой — что изменилось за два десятилетия? РМЖ. 2021;7:13–16.

ABSTRACT

Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades?

I.Z. Gaydukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}, D.B. Aliyev², Ya.A. Leineman¹, E.A. Kornilova¹,
A.A. Shapovalov³, I.M. Nagirnyak³

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

²St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

³TechLab LLC, St. Petersburg

Background: systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease which medical and social significance is determined by a decrease in the life quality of patients and high mortality (due to the direct damaging disease action on the patient's body), as well as an increase in the comorbidities incidence. It is currently unknown whether the introduction of new approaches to the SLE diagnosis and treatment of patients can significantly change the disease activity and the comorbidities incidence in this population.

Aim: to conduct a comparative analysis of disease activity and comorbidities structure in the patient cohort with SLE diagnosed from 2000 to 2009 and 2010 to 2019.

Patients and Methods: demographic, clinical, laboratory data and comorbid conditions of patients with SLE observed in the St. Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25 (whose diagnosis was verified in the periods from 01.01.2000 to 31.12.2009 («history» cohort) and from 01.01.2010 to 31.12.2019 («current» cohort)) were studied.

Results: despite the differences in approaches to the diagnosis, follow-up and treatment of patients with SLE, it was found that the main demographic, clinical, laboratory indicators, as well as the structure of comorbid conditions in both cohorts were comparable. The number of

patients who have not achieved low disease activity or remission remained high (44.4% and 47.1% of patients in the «history» and «current» cohorts, respectively, had SLEDAI-2K > 4), as well as patients with changes in the vital organs functions and comorbidity. Non-steroidal remission was extremely rare, 76% of patients continued to take prednisolone in doses exceeding 7.5 mg/day.

Conclusion: the change in the patient management with SLE for two consecutive decades did not lead to a significant change in the disease activity indicators. The incidence of comorbidities in the indicated periods also did not undergo significant changes: the incidence of cardiovascular diseases and risk factors for their development still remains high. The results obtained indicate the need to search for new approaches to SLE treatment that can reduce glucocorticoids use while maintaining minimal disease activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, activity, comorbidities, treatment, glucocorticoids.

For citation: Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V. et al. Disease activity and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus — what has changed in two decades? *RMJ. 2021;7:13–16.*

ВВЕДЕНИЕ

Первые десятилетия XXI века явились периодом бурного развития ревматологии, значительного прогресса в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний, а также внедрения в практическую деятельность новых критериев диагностики и оценки активности ревматических болезней, генно-инженерных биологических препаратов [1–4]. Указанные изменения затронули и системную красную волчанку (СКВ) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, при котором наблюдаются значительное снижение качества жизни пациентов и высокая смертность по сравнению с общей популяцией [1–4]. Внедрение новых подходов к диагностике болезни и применение глюкокортикоидов (ГК), аминохинолиновых, цитостатических и генно-инженерных биологических препаратов позволило уменьшить смертность среди пациентов с СКВ с тяжелым или жизнеугрожающим повреждением центральной нервной системы, почек и/или системы крови. Однако указанные меры не привели к увеличению числа лиц с бесстероидной ремиссией, а длительная (годами и десятилетиями) лекарственная нагрузка, в том числе ГК, привела к увеличению бремени коморбидных состояний, ассоциированных как со снижением качества жизни, так и с увеличением «поздней» летальности вследствие инфекций, опухолей, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. Например, в Испании в период с 1984 по 2018 г. зафиксировано увеличение смертности пациентов с СКВ с наметившейся минимальной тенденцией к ее уменьшению с 2019 г. [8].

С учетом перечисленных причин изменение профиля пациентов с СКВ, произошедшее за последние два десятилетия, представляет клинический и научный интерес.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, индексов активности и коморбидных заболеваний в когортах пациентов с СКВ, диагностированной в периоды с 2000 по 2009 г. и с 2010 по 2019 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 999 человек, включенных в регистр пациентов с СКВ, созданный на базе облачной системы Галенос (ООО «ТехЛаб») в СПб ГБУЗ «КРБ № 25», были отобраны данные 314 пациентов, соответствующие требованиям запланированного анализа. Диагноз СКВ, по условию исследования, должен быть верифицирован лечащим врачом на основании критериев СКВ, разработанных в 1997 г. Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). В исследование включали пациентов, которым диагноз был подтвержден в период с 01.01.2000 по 31.12.2019. В базу данных не включали пациентов с неполным набором данных (отсутствие пяти и более показателей).

Критерии включения в регистр: наличие информированного согласия пациента на включение обезличенных демографических, клинических и лабораторных данных в регистр; диагноз СКВ, верифицированный в соответствии с критериями ACR; возраст более 18 лет на момент включения данных в регистр; согласие на статистическую обработку полученных обезличенных данных и их представление в виде публикаций и докладов.

Сведения, полученные из карт с ограничением свободы волеизъявления и лиц, не способных понять задачи и цели исследования, в регистр не включали.

Данные регистра были обезличены, что препятствовало распознаванию отдельного пациента как личности.

Регистр соответствует требованиям информационной безопасности, Федеральному закону о персональных данных и требованиям национального законодательства по сохранению врачебной тайны.

Исследование было одобрено локальными комитетами по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и СПб ГБУЗ «КРБ № 25» (Санкт-Петербург).

Оценка активности СКВ включала расчет индекса активности SLEDAI-2K [9]. В регистр включали информацию о титре антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора) и уровне антител к двухспиральной ДНК.

Собирали информацию о коморбидных заболеваниях пациента и их лечении. В статистический анализ включали данные визита, наиболее близкого к дате окончания периода наблюдения для когорты, к которой был отнесен пациент.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoftInc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий χ^2 . Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические, клинические, лабораторные характеристики пациентов с СКВ и частота сопутствующих заболеваний в «исторической» и «современной» когортах статистически значимо не различались ($p > 0,05$) (табл. 1).

Лечение пациентов за прошедшие 20 лет изменилось — увеличилось число пациентов, принимающих гидроксихлорохин и статины, уменьшилось число пациентов с СКВ, получающих циклоспорин А (табл. 2). Все пациенты с СКВ принимали ГК, в «современной» когорте средние дозы преднизолона были ниже, чем в «исторической» когорте. Средняя суточная доза ГК в преднизолоновом

Таблица 1. Демографические, клинико-лабораторные особенности и частота коморбидных заболеваний у пациентов с СКВ

Параметр	«Историческая» когорта (n=72)	«Современная» когорта (n=242)
Возраст (M±SD), лет	47,03±12,32	45,98±14,39
Женщины, n (%)	63 (87,5)	203 (83,88)
Длительность симптомов (M±SD), лет	3,1±3,1	2,95±3,01
SLEDAI-2K(M±SD), у. е.	6,42±3,1	5,98 ±2,1
SLEDAI-2K >4, n (%)	32 (44,44)	114 (47,1)
Повышение антинуклеарного фактора, %	98	82*
Повышение титра антител к двухспиральной ДНК, %	92	76
Коморбидные заболевания, n (%):		
артериальная гипертензия	57 (79,16)	203 (83,88)
ХСН I-IV ФК	23 (31,94)	81 (33,47)
инфаркт миокарда в анамнезе	3 (4,17)	9 (3,71)
нарушения ритма и проводимости	34 (47,22)	92 (38,01)
стенокардия напряжения I-III ФК	4 (5,56)	10 (4,13)
тромбозы в анамнезе	7 (9,72)	20 (8,26)
ТЭЛА	2 (2,78)	6 (2,47)
транзиторная ишемическая атака в анамнезе	3 (4,16)	8 (3,3)
ОНМК	8 (11,1)	23 (9,51)
дислипидемия	67 (93,05)	235 (86,79)
ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	18 (25)	83 (30,51)
нарушение толерантности к глюкозе	9 (12,5)	35 (14,46)
сахарный диабет 2 типа	7 (9,72)	22 (9,09)
бронхиальная астма	4 (5,56)	8 (3,3)
ХОБЛ	2 (2,78)	8 (3,3)
МКБ	7 (9,72)	23 (9,51)
хронический пиелонефрит	12 (16,67)	54 (22,31)
хроническая болезнь почек С1-С4 стадии	43 (59,72)	156 (64,46)
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	6 (8,33)	20 (8,26)
хронический гастрит	57 (79,16)	181 (74,79)
язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки	23 (31,94)	79 (32,64)
хронический панкреатит	2 (2,77)	18 (7,43)
желчнокаменная болезнь	5 (6,9)	24 (9,97)
неалкогольная жировая болезнь печени	2 (2,77)	9 (3,18)
воспалительные заболевания кишечника	0	2 (0,82)

Примечание. ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии в анамнезе, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, МКБ — мочекаменная болезнь. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Лечение пациентов с СКВ

Препарат	«Историческая» когорта (n=72), n (%)	«Современная» когорта (n=242), n (%)
ГК	72 (100)	238 (98,34)
Метотрексат	12 (16,66)	43 (17,76)
Азатиоприн	13 (18,056)	39 (16,11)
Микофенолата мофетил	-	28 (11,57)
Циклоспорин А	10 (13,88)	17 (7,06)*
Гидроксихлорохин	46 (63,89)	225 (92,98)*
Циклофосфамид	9 (12,5)	21 (8,6)
Ритуксимаб	3 (4,1)	14 (5,7)
Белимумаб	-	5 (2,06)
Антиагреганты	38 (52,78)	148 (61,15)
Антикоагулянты	5 (6,99)	46 (19)*
АИР	-	8 (3,3)
β-адреноблокаторы	18 (25)	121 (50)
БКК	24 (33,34)	101 (41,73)
БРА	-	38 (15,7)
Диуретики	15 (20,83)	45 (18,5)
иАПФ	44 (61,11)	201 (73,89)
Нитраты	8 (11,11)	28 (11,57)
Статины	4 (5,55)	46 (20)*
ПССС	15 (20,83)	39 (16,11)

Примечание. АИР — антагонисты имидазолиновых рецепторов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПССС — пероральные сахароснижающие препараты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системная красная волчанка — заболевание, при котором крайне редко в реальной клинической практике удается достигнуть ремиссии, обозначенной Европейским альянсом противоревматических ассоциаций EULAR в качестве основной цели лечения СКВ [3, 4]. Согласно современным представлениям ремиссией следует считать состояние, при котором индекс SLEDAI не превышает 4 баллов у пациента, принимающего гидроксихлорохин и не получающего ГК. В нашей выборке подобных пациентов было 4 из 242.

Вместе с тем следует отметить, что прогресс, достигнутый в течение последних десятилетий, несомненен. При лечении острых и тяжелых форм СКВ мощное иммуносупрессивное анти-В-клеточное лечение, применение циклофосфамида, мофетила микофенолата и других препаратов у пациентов с тяжелым или острым течением СКВ обеспечивает предотвращение «ранней» смертности по причине жизнеугрожающего аутоиммунного повреждения органов и тканей. В то же время подавляющее число (>80%) пациентов с СКВ в дебюте заболевания демонстрируют легкие или среднетяжелые его формы, при которых

эквиваленте составила $18,7 \pm 14,1$ мг в «исторической» когорте и $15,1 \pm 13,89$ мг в «современной» когорте ($p < 0,05$). Доза ГК менее 7,5 мг/сут назначена 64 (26,44%) пациентам «современной» когорты и 11 (15,2%) пациентам «исторической» когорты ($p < 0,05$).

указанная выше активная тактика неприменима [1–4]. Важным представляется тот факт, что легкие и среднетяжелые формы СКВ, не являясь жизнеугрожающими, склонны к рецидивирующему, прогрессирующему и резистентному к лечению течению, которое приводит к постепенному повреждению жизненно важных органов лекарственного и аутоиммунного генеза, прогрессирующему снижению качества жизни и увеличению числа коморбидных заболеваний. Несмотря на отсутствие исходно тяжелого повреждения органов и тканей, большинство пациентов со среднетяжелыми формами СКВ не достигают низкой активности, в связи с чем не могут отказаться от приема ГК и цитостатиков [5–8]. Зачастую достигнутая низкая активность краткосрочна и сменяется очередным обострением. Следствием постепенного повреждения органов и тканей у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами СКВ является так называемая «поздняя» летальность, которая чаще всего обусловлена сердечно-сосудистыми событиями или инфекционными заболеваниями.

Одним из основных факторов риска прогрессирования атеросклеротического и инфекционных процессов при СКВ считают ГК, длительное применение которых чревато многими другими нежелательными реакциями (остеопороз, язвообразование, стероидный сахарный диабет и др.). Было бы неправильным считать ГК единственной причиной сохранения повышенной летальности при СКВ и отрицать, что аутоиммунная активация В-клеточного звена иммунитета, патологическая активность нейтрофилов и интерферонов I типа не оказывают прямого негативного влияния на сосудистую стенку при этом заболевании. Не случайно СКВ, вне зависимости от активности болезни, считают независимым фактором сердечно-сосудистого риска в ряде расчетных сердечно-сосудистых индексов (например, индекса QRISK3).

Представленное нами исследование, как и некоторые зарубежные работы, показывает, что современная цитостатическая терапия не способна обеспечить бесстероидную ремиссию СКВ в подавляющем большинстве случаев [8]. По нашим данным, практически все пациенты с СКВ продолжают принимать ГК, причем 76% из них принимают более 7,5 мг преднизолона в сутки. Имеющиеся позитивные изменения в лечении не привели к уменьшению числа коморбидных заболеваний, среди которых особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания. Так, S. Ajeganova et al. [10] показали, что вероятность сердечно-сосудистого события у пациента с СКВ в течение 10 лет втрое превышает таковую у человека без СКВ, имеющих сопоставимые факторы сердечно-сосудистого риска. Полученные в ходе последних 10 лет результаты по лечению СКВ нельзя считать удовлетворительными, несмотря на достигнутый прогресс в виде некоторого уменьшения нагрузки ГК и увеличения числа пациентов, получающих аминоксинолины и статины. Очевидно, что одним из способов уменьшения кардиоваскулярного риска при СКВ служит контроль за активностью заболевания, в том числе у пациентов без жизнеугрожающих изменений органов и тканей. Одной из патогенетически обоснованных альтернатив в лечении СКВ, направленном на достижение стойкой бесстероидной ремиссии, следует считать применение ингибиторов интерферонов и ингибиторов тирозин- или янус-киназ [11–13]. Если особенности влияния блокаторов янус-киназ на сосудистую стенку при СКВ нуждаются в изучении, то блокада интерферонов I типа в эксперименте и клини-

ческих исследованиях (анифролумаб, подан к регистрации в Минздрав России) продемонстрировала не только возможность контроля над мышечно-скелетными и кожными проявлениями СКВ [14], которые могут нарушать качество жизни пациента, оставаясь резистентными к стандартному лечению, но и способность улучшать цитокиновый профиль, ассоциированный с сосудистой дисфункцией. Плейотропным эффектом ингибирования интерферонов I типа ряд авторов считает их позитивное влияние на сердечно-сосудистые и метаболические проявления у больных с СКВ [15]. Так, в исследовании II фазы MUSE K.A. Casey et al. [15] показали, что анифролумаб в дозе 300 мг/сут значительно уменьшает дисрегуляцию нейтрофилов, а также концентрацию фактора некроза опухоли α и интерлейкина-10, что может служить патогенетической основой наблюдаемого при блокаде интерферонов I типа уменьшения дисфункции эндотелия.

Таким образом, есть все основания считать, что поставленная EULAR цель лечения СКВ в реальной практике достигается редко, а подходы, применявшиеся для лечения СКВ в течение последних десятилетий, не привели к значимому изменению профиля пациентов, а следовательно, разрабатываемые в настоящий момент способы медикаментозного лечения СКВ должны быть направлены на достижение ремиссии, при которой минимальная выраженность аутоиммунного воспаления и отсутствие глюкокортикоидной терапии будут способствовать значимому снижению рисков неблагоприятных исходов у пациентов указанной популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

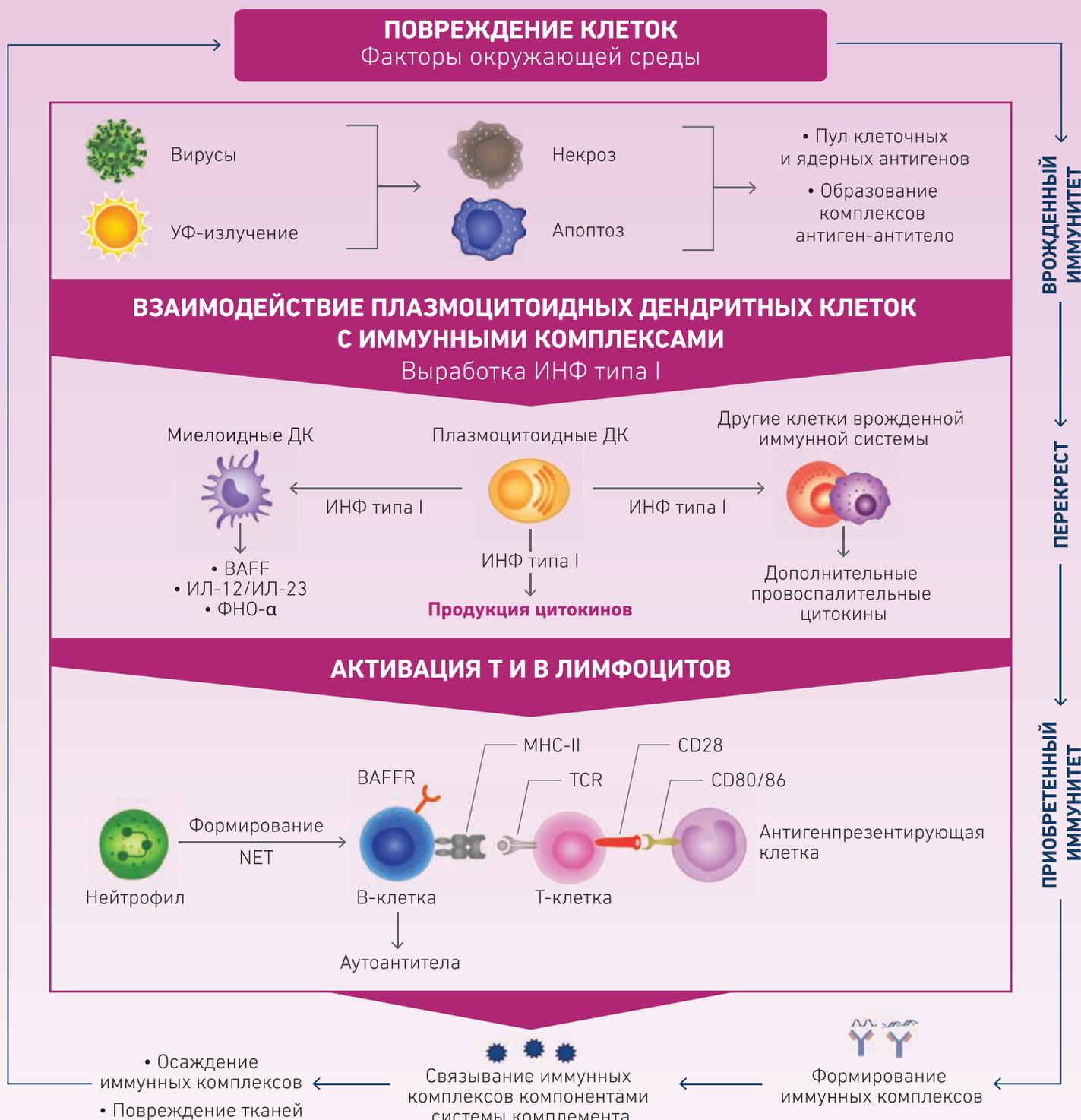
Изменение тактики ведения пациентов с СКВ на протяжении двух последних десятилетий не привело к значимому изменению показателей активности СКВ — более 44% пациентов имеют индекс активности SLEDAI-2K >4, а 76% пациентов принимают ГК в дозах, превышающих 7,5 мг преднизолона в сутки. Встречаемость коморбидных заболеваний также не претерпела существенных изменений — она остается высокой у сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости поиска новых подходов к лечению СКВ, способных обеспечить снижение использования ГК при сохранении минимальной активности болезни.

Литература

1. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
2. Трофимов Е.А., Нестерович И.И., Лейнман Я.А. Системная красная волчанка. В кн. Мазуров В.И., ред. Клиническая ревматология: руководство для врачей. 3-е изд. М.: Е-нот; 2021: 231–251. [Trofimov E.A., Nesterovich I.I., Leineman Ya.A. Systemic lupus erythematosus. In: Mazurov V.I., ed. *Clinical Rheumatology: A Guide for Physicians*. 3rd ed. M.: E-noto; 2021: 231–251 (in Russ.).]
3. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
4. Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertsias G. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958–967. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139.
5. Singh R.R., Yen E.Y. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus.* 2018;27(10):1577–1581. DOI: 10.1177/0961203318786436.
6. Pego-Reigosa J.M., Nicholson L., Pooley N. et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):60–72. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa478.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

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



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

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

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

Анемия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с аксиальными спондилоартритами — существует ли взаимосвязь?

К.Н. Сафарова¹, В.И. Махина², А.П. Ребров¹

¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

²ГУЗ «ОКБ», Саратов

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможные взаимосвязи между развитием анемии и ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксСпА).

Материал и методы: обследовано 92 пациента (65 (70,6%) мужчин) с аксСпА, возраст — 37 [31; 45] лет, длительность аксСпА — 16 [9; 21] лет. Рассчитаны индексы BASDAI, ASDAS-СРБ, исследованы гемограмма, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), параметры феррокинетики, уровень С-реактивного белка (СРБ), всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ). В зависимости от наличия анемии и/или артериальной гипертензии (АГ) сформировано 4 группы пациентов: 1-я группа — пациенты без анемии и АГ (n=25), 2-я группа — пациенты с анемией без АГ (n=34), 3-я группа — пациенты с АГ без анемии (n=22), 4-я группа — пациенты с анемией и АГ (n=11).

Результаты исследования: доля пациентов с нормальной геометрией сердца по данным Эхо-КГ имела тенденцию к снижению в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й группами (50% и 46% против 80% и 73% соответственно, p=0,056). Частота встречаемости различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ в группах: концентрическое ремоделирование — у 12% пациентов 1-й группы, 12% — 2-й группы, 27% — 3-й группы и 18% — 4-й группы; концентрическая гипертрофия ЛЖ — у 4% пациентов 1-й группы, 6% — 2-й группы, 5% — 3-й группы, у больных 4-й группы данный тип ремоделирования сердца отсутствовал; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ — у 4% пациентов 1-й группы, 9% — 2-й группы, 18% — 3-й группы и 36% — 4-й группы (p=0,165 для всех).

Заключение: в ходе исследования не получены статистически значимые различия в частоте встречаемости ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с аксСпА в зависимости от наличия анемического синдрома, однако наиболее высокая частота эксцентрической гипертрофии ЛЖ регистрировалась у пациентов с АГ и анемией. Частота встречаемости ремоделирования миокарда ЛЖ закономерно нарастала у пациентов с более длительным течением аксСпА, для которых было характерно накопление традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, прежде всего АГ, ожирения и дислипидемии. В связи с этим основополагающей стратегией модификации риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с аксСпА следует считать подавление активности системного воспаления и контроль традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: анемия, воспаление, аксиальный спондилоартрит, ремоделирование миокарда левого желудочка, гипертрофия левого желудочка.

Для цитирования: Сафарова К.Н., Махина В.И., Ребров А.П. Анемия и ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с аксиальными спондилоартритами — существует ли взаимосвязь? РМЖ. 2021;7:18–23.

ABSTRACT

Anemia and left ventricular remodeling in patients with axial spondyloarthritis — is there any association?

K.N. Safarova¹, V.I. Makhina², A.P. Rebrov¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

²Regional Clinical Hospital, Saratov

Aim: to evaluate the possible association between anemia occurrence and left ventricular (LV) remodelling in patients with axial spondyloarthritis (axSpA).

Patients and Methods: 92 patients with axSpA were examined: 65 (70.6%) men; age — 37 [31; 45] y.o.; axSpA duration — 16 [9; 21] years. BASDAI and ASDAS-CRP indices were calculated, as well as hemogram, erythrocyte sedimentation rate (ESR), ferrokinetic parameters, C-reactive protein (CRP) level were studied. All patients underwent transthoracic echocardiography (EchoCG). The following 4 groups of patients were formed depending on the anemia and/or hypertension presence: group 1 — patients without anemia and hypertension (n=25), group 2 — patients with anemia without hypertension (n=34), group 3 — patients with hypertension without anemia (n=22), group 4 — patients with anemia and hypertension (n=11).

Results: the proportion of patients with normal LV geometry according to EchoCG data tended to decrease in groups 3 and 4 versus groups 1 and 2 (50 and 46% vs. 80 and 73%, respectively; p=0.056). The incidence of various types of LV remodeling in groups: LV concentric remodelling — 12% of patients of group 1, 12% of group 2, 27% of group 3 and 18% of group 4; concentric LV hypertrophy — 4% of patients of group 1, 6% of group 2, 5% of group 3, in patients of group 4, this type of LV remodeling was absent; eccentric LV hypertrophy — 4% of patients of group 1, 9% of group 2, 18% of group 3 and 36% of group 4 (p=0.165 for all).

Conclusion: the study did not show statistically significant differences in the incidence of LV remodeling in patients with axSpA, depending on the presence of anemia. However, the highest incidence of eccentric LV hypertrophy was recorded in patients with hypertension and anemia. The incidence of LV remodeling naturally increased in patients with a longer course of axSpA, which was characterized by the accumulation of traditional cardiovascular risk factors (primarily hypertension, obesity and dyslipidemia). In this regard, the fundamental strategy for

modifying the risk of cardiovascular pathology occurrence and progression in patients with axSpA should be considered the inhibition of the systemic inflammation activity and the control of traditional cardiovascular risk factors.

Keywords: anemia, inflammation, axial spondyloarthritis, left ventricular remodeling, left ventricular hypertrophy.

For citation: Safarova K.N., Makhina V.I., Rebrov A.P. Anemia and left ventricular remodeling in patients with axial spondyloarthritis — is there any association? *RMJ. 2021;7:18–23.*

ВВЕДЕНИЕ

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) — группа ревматических заболеваний, характеризующихся формированием аутовоспалительного статуса и специфическим поражением осевого скелета, периферических суставов и энтезисов, возможным вовлечением органа зрения, кожи и желудочно-кишечного тракта [1]. Персистирующее системное воспаление и накопление традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) выступают основными причинами, определяющими раннее формирование и быстрое прогрессирование кардиоваскулярной патологии, приводя к увеличению сердечно-сосудистой смертности пациентов с аксСпА по сравнению с общей популяцией [2–4].

Негативная роль воспаления реализуется в развитии миокардиальной дисфункции с последующим ремоделированием сердца, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), наличие которой является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [5–7]. В ряде исследований продемонстрировано, что анемия также выступает самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза и увеличивает риск смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [8] и хронической болезнью почек [9]. Несмотря на высокую частоту встречаемости в популяции аксСпА, вклад анемии в формирование кардиоваскулярной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника на настоящий момент не определен. В связи с этим представляет интерес изучение влияния уровня гемоглобина на процессы ремоделирования сердца у пациентов с аксСпА.

Цель исследования: оценить возможные взаимосвязи между развитием анемии и ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с аксСпА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 92 пациента (возраст 37 [31; 45] лет, 65 (71%) мужчин) с аксСпА, соответствующих критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (The Assessment of Spondyloarthritis International Society, 2009) [10]. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2017–2020 гг. Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст 18 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования. На момент включения в исследование у пациентов не было сердечно-сосудистых заболеваний, кроме медикаментозно контролируемой артериальной гипертензии (АГ) I–II стадии. В исследование не включали пациентов с неконтролируемой или резистентной АГ, тяжелой АГ (III стадии), заболеваниями позвоночника врожденного или приобретенного характера (остеохондропатии и др.) за исключением слабо-

выраженных стигм дисплазии соединительной ткани (сколиоз I–II стадии и др.), вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, хроническими заболеваниями в фазе обострения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит), с онкологическими и лимфопролиферативными заболеваниями, почечной или печеночной недостаточностью, беременными.

Определяли стандартные показатели гемограммы, биохимического анализа крови, параметры феррокинетики, оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Расчетная скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Активность аксСпА оценивалась с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СРБ.

В зависимости от наличия анемии и/или АГ сформировано 4 группы пациентов: 1-я группа включала пациентов без анемии и АГ (n=25), 2-я группа — с анемией без АГ (n=34), 3-я группа — с АГ без анемии (n=22), 4-я группа — с анемией и АГ (n=11).

Для оценки структурно-функционального состояния сердца в стандартных эхокардиографических позициях на комплексе Acuson 128 XP/10 выполнялась трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) в М-модальном режиме, двухмерном (В) режиме, режимах импульсной и постоянно-волновой доплерографии с определением показателей ЛЖ: конечный диастолический размер ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки. Наличие ГЛЖ устанавливали путем расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) к площади поверхности тела (S).

Критерием ГЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography) и Европейской ассоциации эхокардиографии (European Association of Echocardiography) считали ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин. Типы гипертрофии и ремоделирования ЛЖ определялись в зависимости от значений ИММЛЖ и индекса относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ: нормальная геометрия (нормальный ИММЛЖ и ИОТ ≤ 0,42), концентрическое ремоделирование (нормальный ИММЛЖ и ИОТ > 0,42), концентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ и ИОТ > 0,42), эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ и ИОТ ≤ 0,42).

Статистический анализ полученных данных выполняли с применением пакета прикладных программ статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 23. Оценка характера распределения данных проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для описания количественных признаков приведены медиана, 1-й и 3-й квартили — Me [Q1; Q3]. Для сравнения количественных переменных между двумя группами использовался критерий Манна — Уитни,

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с аксСпА и особенности проводимой противовоспалительной терапии

Показатель	1-я группа (пациенты без анемии и АГ), n=25	2-я группа (пациенты с анемией без АГ), n=34	3-я группа (пациенты с АГ без анемии), n=22	4-я группа (пациенты с анемией и АГ), n=11	p
Возраст, лет	33 [26; 39]	35 [29; 38]	45 [38; 49]	44 [38; 54]	<0,001 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₄ =0,012 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,004
Мужчины, n (%)	18 (72)	23 (68)	16 (73)	8 (73)	0,975
Длительность аксСпА, лет	10,8 [8,3; 18,3]	12,6 [8,8; 17,6]	16,3 [7,5; 26,5]	19,0 [15,8; 21,8]	0,124
Курящие пациенты, n (%)	9 (36)	11 (32)	6 (30)	5 (46)	0,819
ИМТ, кг/м ²	24,6 [20,1; 28,0]	22,6 [19,5; 26,0]	28,4 [24,9; 30,8]	30,5 [25,1; 32,0]	0,003 p ₂₋₃ =0,013 p ₂₋₄ =0,023
Ожирение, n (%)	3 (12)	2 (6)	7 (32)	6 (55)	0,002
Сахарный диабет, n (%)	1 (4)	-	-	1 (9)	0,192
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [4,3; 5,2]	4,8 [3,8; 5,2]	5,1 [4,7; 5,8]	5,3 [4,9; 6,0]	0,089
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	82 [67; 94]	91 [77; 113]	83 [78; 90]	84 [81; 88]	0,199
САД, мм рт. ст.	122 [118; 130]	126 [121; 133]	131 [126; 140]	133 [128; 141]	0,057
ДАД, мм рт. ст.	71 [66; 76]	70 [63; 79]	77 [71; 85]	83 [77; 88]	0,006 p ₁₋₄ =0,082 p ₂₋₄ =0,013
BASDAI	4,0 [1,8; 5,6]	5,3 [3,8; 6,8]	5,7 [4,0; 6,5]	5,8 [4,0; 6,6]	0,235
BASDAI >4, n (%)	10 (40)	23 (68)	14 (64)	8 (73)	0,338
ASDAS-CPB	3,2 [2,2; 3,9]	3,7 [3,0; 4,2]	3,5 [3,0; 4,0]	3,2 [2,4; 3,9]	0,336
ASDAS-CPB ≥2,1, n (%)	16 (64)	30 (88)	18 (82)	9 (82)	0,468
Терапия, n (%)					
НПВП	22 (88)	31 (91)	21 (96)	11 (100)	0,740
Глюкокортикоиды	4 (17)	16 (47)	10 (46)	7 (64)	0,027
БПВП, в том числе:	12 (48)	22 (65)	16 (73)	8 (73)	0,377
метотрексат и/или сульфасалазин	7 (58)	18 (82)	8 (50)	5 (62,5)	0,259
метотрексат/сульфасалазин + ГИБП	3 (25)	4 (18)	5 (31)	1 (12,5)	0,674
ГИБП	2 (17)	-	3 (19)	2 (25)	0,128

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный базисный препарат.

для сравнения трех и более групп — критерий Краскела — Уоллиса. Для сравнения номинальных переменных использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России на проведение исследования получено.

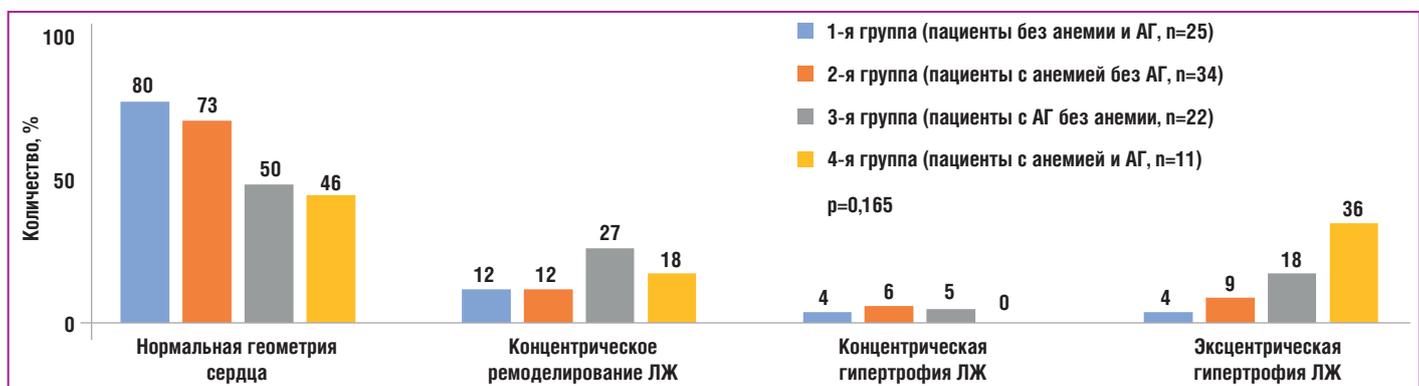
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с аксСпА и особенности проводимой терапии представлены в таблице 1. Пациенты были сопоставимы по полу, длительности заболевания и базисной противовоспалительной терапии, за исключением того, что пациенты 1-й группы существенно реже использовали системные глюкокортикоиды, а пациенты с АГ были существенно старше. Ак-

Таблица 2. Гематологические параметры, традиционные маркеры активности системного воспаления и показатели феррокинетики у пациентов с аксСпА

Показатель	1-я группа (пациенты без анемии и АГ), n=25	2-я группа (пациенты с анемией без АГ), n=34	3-я группа (пациенты с АГ без анемии), n=22	4-я группа (пациенты с анемией и АГ), n=11	p
Гемоглобин, г/л	137 [132; 146]	117 [107; 125]	144 [132; 152]	120 [116; 127]	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₄ =0,002 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
MCV, фл	88,9 [85,4; 92,4]	87,6 [80,3; 90,9]	89,2 [86,1; 96,3]	87,6 [80,0; 92,6]	0,226
MCH, пг	29,8 [28,4; 31,3]	28,8 [26,0; 30,2]	30,4 [28,1; 32,7]	28,9 [25,7; 31,5]	0,061
Гематокрит, %	40,9 [38,6; 43,7]	34,8 [32,9; 36,5]	43,0 [40,6; 44,4]	37,1 [36,3; 37,8]	<0,001 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₃₋₄ =0,009
СОЭ, мм/ч	10 [6; 15]	17 [11; 30]	9 [4; 12]	14 [8; 21]	0,001 p ₁₋₂ =0,009 p ₂₋₃ =0,001
СРБ, мг/л	6,4 [2,2; 13,0]	18,3 [7,5; 42,0]	8,7 [4,0; 16,0]	8,1 [5,6; 15,8]	0,004 p ₁₋₂ =0,004 p ₂₋₃ =0,057
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,9 [9,2; 16,7]	8,8 [5,4; 12,6]	13,0 [9,3; 15,0]	7,4 [5,0; 12,0]	0,120
Ферритин, нг/мл	90 [67; 102]	74 [51; 115]	43 [27; 149]	62 [44; 107]	0,535
Сатурация трансферрина, %	19,6 [16,9; 31,0]	16,2 [11,6; 23,4]	21,3 [17,9; 29,4]	13,5 [8,4; 22,5]	0,074

Примечание. MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

**Рис. 1.** Изменения геометрии сердца у пациентов с аксСпА с наличием и без анемии или АГ

тивность заболевания по индексам BASDAI и ASDAS-СРБ статистически значимо не различалась, однако у пациентов с анемией лабораторная активность аксСпА, согласно значениям СОЭ и концентрации СРБ, была выше, чем у пациентов без анемического синдрома (табл. 2). Пациенты с АГ имели более высокие значения систолического и диастолического артериального давления, у них чаще встречались ожирение и гиперхолестеринемия.

При сравнении гематологических параметров (см. табл. 2) у пациентов с анемией регистрировалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина, гематокрита, отмечалась тенденция к снижению сатурации трансферрина и более низкому значению эритроцитарного индекса МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците).

Сравнительный анализ основных показателей Эхо-КГ включенных в исследование пациентов представлен в таблице 3. Глобальная сократимость миокарда у пациентов исследуемых групп соответствовала норме, статистически значимых различий во фракции выброса (ФВ) ЛЖ не выявлено. Среди пациентов 3-й и 4-й групп отмечена тенденция к увеличению ММЛЖ по сравнению с пациентами без АГ. Размеры предсердий и правого желудочка, толщина стенок ЛЖ, межжелудочковой перегородки, передней стенки правого желудочка статистически значимо отличались у пациентов с АГ.

При оценке частоты встречаемости ремоделирования миокарда у пациентов исследуемых групп по данным Эхо-КГ отмечена тенденция к снижению доли пациентов с нормальной геометрией сердца в группах с АГ и/или

Таблица 3. Эхокардиографические показатели у пациентов с аксСпА

Показатель	1-я группа (пациенты без анемии и АГ), n=25	2-я группа (пациенты с анемией без АГ), n=34	3-я группа (пациенты с АГ без анемии), n=22	4-я группа (пациенты с анемией и АГ), n=11	p
ММЛЖ, г	182 [144; 198]	160 [132; 194]	193 [160; 231]	197 [164; 223]	0,053
ИММЛЖ, г/м ²	91 [81; 105]	94 [80; 104]	101 [88; 110]	100 [93; 115]	0,307
КДР ЛЖ, см	5,0 [4,6; 5,2]	4,8 [4,6; 5,3]	5,1 [4,8; 5,4]	5,2 [4,9; 5,4]	0,417
КСР ЛЖ, см	3,3 [3,1; 3,4]	3,1 [2,9; 3,3]	3,3 [3,1; 3,5]	3,4 [3,2; 3,6]	0,036 p ₂₋₄ =0,053
КДО ЛЖ, мл	116 [103; 128]	106 [91; 133]	123 [108; 140]	131 [115; 139]	0,219
КСО ЛЖ, мл	43 [38; 45]	39 [32; 47]	45 [38; 49]	47 [42; 55]	0,068
УО ЛЖ, мл	70 [67; 84]	71 [60; 91]	74 [69; 89]	78 [73; 84]	0,664
ФВ ЛЖ, %	63 [61; 68]	65 [62; 68]	63 [61; 66]	62 [61; 65]	0,205
Толщина ЗСЛЖ, см	0,96 [0,87; 1,02]	0,93 [0,9; 1,0]	1,03 [0,94; 1,06]	1,03 [0,97; 1,07]	0,022 p ₂₋₃ =0,094
Толщина МЖП, см	0,96 [0,84; 1,02]	0,94 [0,9; 1,05]	1,03 [0,94; 1,06]	1,02 [0,97; 1,07]	0,065
Правое предсердие, см	3,75 [3,5; 3,9]	3,76 [3,62; 3,88]	3,99 [3,82; 4,05]	3,97 [3,78; 4,0]	0,004 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,028
Левое предсердие, см	3,78 [3,55; 3,9]	3,76 [3,64; 3,9]	3,92 [3,85; 4,0]	3,97 [3,85; 4,0]	0,006 p ₁₋₃ =0,033 p ₁₋₄ =0,072 p ₂₋₃ =0,093
Толщина ПСПЖ, см	0,46 [0,44; 0,5]	0,45 [0,42; 0,46]	0,48 [0,45; 0,5]	0,48 [0,46; 0,52]	0,004 p ₂₋₃ =0,006 p ₂₋₄ =0,041
Диастолический размер ПЖ, см	2,8 [2,6; 3,0]	2,7 [2,5; 2,9]	2,8 [2,7; 3,0]	2,8 [2,7; 2,9]	0,091
СДЛА, мм рт. ст.	28,5 [28,0; 31,5]	27,0 [25,0; 33,5]	30,0 [28,0; 35,0]	30,0 [29,0; 37,0]	0,090

Примечание. ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

анемией ($p=0,056$). Частота встречаемости различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов в группах статистически значимо не различалась ($p=0,165$), однако доля пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ была выше в группах с АГ, а самая высокая частота эксцентрической гипертрофии отмечена у пациентов 4-й группы, имевших как АГ, так и анемию (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническое воспаление считается ключевым независимым фактором формирования сердечно-сосудистой

патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями, однако взаимосвязи между воспалением, традиционными факторами риска, генетическими предрасположенностями и влиянием медикаментозной терапии до сих пор четко не обозначены [3]. Помимо воспаления к добавочным факторам ССР относится анемия. Несмотря на доказанную негативную роль анемии в прогрессировании поражения миокарда у пациентов кардиологического профиля, четкие позиции в отношении анемического синдрома при воспалительных заболеваниях позвоночника не определены.

Ведущей причиной развития анемии у пациентов с аксСпА является цитокин-индуцированное нарушение ме-

таболизма железа в рамках персистирующего системного воспаления [11]. Частота встречаемости анемического синдрома при спондилоартритах варьирует, по разным данным, от 11,1% до 39,3%, преобладающим патогенетическим вариантом является анемия хронических заболеваний с истинным железodefицитным компонентом или без такового [12, 13]. Вклад анемии в формирование ремоделирования миокарда обусловлен следующими патогенетическими механизмами. Гемическая гипоксия, возникающая на фоне анемии, запускает гемодинамические и не ассоциированные с нарушениями гемодинамики адаптивные механизмы, позволяющие на ранних стадиях компенсировать недостаточный газообмен. Гемодинамические механизмы реализуются в повышении сократительной способности миокарда, снижении постнагрузки за счет индуцированного гипоксией снижения сосудистого сопротивления ввиду повышенной секреции оксида азота, увеличения преднагрузки в результате повышения венозного возврата, а также положительного хроно- и инотропного влияния [14]. При длительно существующем анемическом синдроме данные процессы приводят к дезадаптивному ремоделированию миокарда ЛЖ и развитию сердечной недостаточности.

В ряде исследований показана отягощающая роль анемии у пациентов как с наличием, так и без имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) с участием 14 410 лиц без ССЗ было продемонстрировано самостоятельное значение анемии в качестве неблагоприятного прогностического маркера развития сердечно-сосудистой патологии [15]. Снижение уровня гемоглобина выявлялось практически у каждого второго пациента с ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ, по данным анализа когорты MAGGIC (Metaanalysis Global Group in Chronic Heart Failure), и было ассоциировано с увеличением функционального класса заболевания и смертности от всех причин [16].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития АГ у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, являются многофакторными. Установлено, что иммунная дисрегуляция и хроническое воспаление играют ключевую роль в формировании АГ в результате запуска генерализованной эндотелиальной дисфункции, увеличения артериальной ригидности, преждевременного развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки [17]. Следует отметить, что, по данным исследования Н. Midtbø et al. [18], увеличение встречаемости ремоделирования ЛЖ у пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлялось независимо от наличия таких традиционных факторов ССР, как АГ, ожирение и сахарный диабет. В нашем исследовании у всех пациентов 1-й группы с изменением геометрии сердца отсутствовали другие факторы ССР, помимо высокоактивного системного воспаления. В то же время частота встречаемости ремоделирования миокарда ЛЖ закономерно нарастала у пациентов с более длительным течением аксСпА, для которых было характерно накопление традиционных факторов ССР, прежде всего АГ, ожирения и дислипидемии.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Небольшая выборка пациентов, вероятно, не позволила обнаружить статистически значимые различия частоты встречаемости ремоделирования миокарда ЛЖ в исследуемых группах, в связи с чем полученные результаты следует считать предварительными. Требуется дальнейшее исследование и анализ взаимосвязей между наличием анемии

и развитием ремоделирования сердца на большей когорте пациентов, а также изучение самостоятельного вклада анемии в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании не получены статистически значимые различия в частоте ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с аксСпА в зависимости от наличия анемического синдрома, однако наиболее высокая частота эксцентрической ГЛЖ регистрировалась у пациентов с АГ и анемией. Безусловно, у пациентов с аксСпА имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к формированию патологической геометрии сердца. Основполагающей стратегией модификации риска развития и прогрессирования ССЗ у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника следует считать подавление активности системного воспаления и контроль традиционных факторов ССР.

Литература

1. Sieper J., Braun J., Dougados M., Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15013. DOI: 10.1038/nrdp.2015.13.
2. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):100–105. [Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Poddubnyi D.A. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):100–105 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1281.
3. Nurmohamed M.T., Heslinga M., Kitas G.D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693–704. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.112.
4. Zhao S.S., Robertson S., Reich T. et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2020;59:47–57. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa246.
5. Chen Y., Chung H.Y., Zhao C.T. et al. Left ventricular myocardial dysfunction and premature atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2015;54:292–301. DOI: 10.1093/rheumatology/keu337.
6. Artham S.M., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Clinical Impact of Left Ventricular Hypertrophy and Implications for Regression. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:153–67. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.05.002.
7. Tsao C.W., Gona P.N., Salton C.J. et al. Left ventricular structure and risk of cardiovascular events: A framingham heart study cardiac magnetic resonance study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e002188. DOI: 10.1161/JAHA.115.002188.
8. Chopra V.K., Anker S.D. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Hear Fail.* 2020;7:2007–2011. DOI: 10.1002/ehf2.12797.
9. Hörl W.H. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:291–301. DOI: 10.1038/nrneph.2013.21.
10. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:iii1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
11. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:205–215. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.183.
12. Furst D.E., Kay J., Wasko M.C. et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2013;52:1845–1855. DOI: 10.1093/rheumatology/ket233.
13. Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? Альманах клинической медицины. 2019;47(5):410–418. [Safarova K.N., Dorogoykina K.D., Rebrov A.P. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):410–418 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.
14. Duke M., Abelmann W.H. The Hemodynamic Response to Chronic Anemia. *Circulation.* 1969;39:503–515. DOI: 10.1161/01.CIR.39.4.503.
15. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:27–33. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01938-1.
16. Berry C., Poppe K.K., Gamble G.D. et al. Prognostic significance of anaemia in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient data meta-analysis. *QJM.* 2016;109(6):377–382. DOI: 10.1093/qjmed/hcv087.
17. Bartoloni E., Alunno A., Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:33–44. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.118.
18. Midtbø H., Gerds E., Berg I.J. et al. Ankylosing spondylitis is associated with increased prevalence of left ventricular hypertrophy. *J Rheumatol.* 2018;45:1249–1255. DOI: 10.3899/jrheum.171124.

Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, д.м.н. И.З. Гайдукова^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований. Повышение ее уровня в сыворотке крови определяется как гиперурикемия (ГУ), а при отсутствии признаков подагрического артрита ГУ считается бессимптомной. В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению распространенности ГУ, которая, как оказалось, имеет широкий диапазон влияния на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля. Экспериментальные и клинические исследования доказали высокую ассоциацию ГУ с различными коморбидными заболеваниями. Имеются прямые патогенетические связи повышенного уровня МК с формированием и прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы, поражением опорно-двигательного аппарата, болезнями почек и метаболическим синдромом, что свидетельствует о том, что бессимптомная ГУ (БГУ) становится общетерапевтической проблемой. Именно поэтому в регламентирующих документах РМОАГ, IDEA и ряда других медицинских сообществ представлены условия инициации уратснижающей терапии (УСТ) при БГУ. Вместе с тем мнения специалистов различного профиля остаются неоднозначными в отношении назначения УСТ при БГУ, что ставит вопрос о целесообразности подготовки междисциплинарного консенсуса по ведению пациентов с БГУ и коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, коморбидные заболевания, уратснижающая терапия.

Для цитирования: Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;7:24–30.

ABSTRACT

The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction

V.I. Mazurov^{1,2}, R.A. Bashkinov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, A.Yu. Fonturenko^{1,2}

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

²Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

Uric acid (UA) is the end product of purine metabolism. An increase in its serum level is defined as hyperuricemia (HU). In the absence of gouty arthritis signs, HU is considered asymptomatic. In recent decades, there has been a worldwide tendency to increase the prevalence of HU, which, as it turned out, has a wide range of effects on the progression of a large variety of pathologies with a therapeutic profile. Experimental and clinical studies have proven a high association of HU with various comorbidities. There are direct pathogenetic associations concerning elevated UA level with the occurrence and progression of cardiovascular pathology, damage to the musculoskeletal system, kidney disease and metabolic syndrome, which indicates that asymptomatic HU (aHU) is becoming a general therapeutic problem. That is why the conditions for the initiation of urate-lowering therapy (UST) in aHU are presented in the regulatory documents of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension (RMSAH), IDEA and many other medical communities. At the same time, the viewpoints of specialists of various profiles remain ambiguous regarding the prescription of oral therapy in aHU, which raises the question concerning the expediency of preparing an interdisciplinary consensus on the patient management with aHU and comorbidities.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, comorbidities, urate-lowering therapy.

For citation: Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaidukova I.Z., Fonturenko A.Yu. The effect of asymptomatic hyperuricemia on comorbidities and the possibility of its correction. RMJ. 2021;7:24–30.

ВВЕДЕНИЕ

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, и ее концентрация в крови может увеличиваться у людей, человекообразных обезьян и некоторых видов собак в результате произошедших в процессе эволюции генетических мутаций [1]. Повышение уровня МК в сыворотке крови выше 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и женщин после менопаузы и выше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у женщин до менопаузы определяется как гиперурикемия (ГУ). Уровень МК

в крови регулируется тремя механизмами: эндогенным синтезом, экскрецией и реабсорбцией в почках и кишечнике [2]. В физиологических условиях производство и выведение МК находятся в состоянии баланса, а при его нарушении развивается ГУ. Генетически обусловленное нарушение реабсорбции [3] или экскреции [4] МК может приводить к гипо- или гиперурикемии, соответственно демонстрируя двунаправленность транспорта уратов в эпителии проксимальных канальцев почек. При повышении уровня МК и отсутствии признаков подагрического

артрита ГУ считается бессимптомной. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) по диагностике и лечению подагры [5] выделяют две последовательные стадии бессимптомной ГУ (БГУ): без депозитов моноурата натрия (МУН) и с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствие приступов артрита и тофусов).

В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению встречаемости ГУ [6–11], что связано с ростом продолжительности жизни в экономически развитых странах мира, снижением физической активности, увеличением частоты метаболических нарушений (избыточной массы тела и ожирения, патологии углеводного и липидного обмена), а также увеличением потребления в пищу продуктов питания, богатых пуринами (мясо и морепродукты), сладких безалкогольных напитков и алкоголя [12–15]. В США с 1960-х по 1990-е годы распространенность ГУ выросла более чем в 2 раза и продолжала неуклонно расти до 2007–2008 гг., достигнув 21,4% (на 3,2%

выше, чем в 1988–1994 гг.), а по данным за 2015–2016 гг. она составляет 20,1% [6]. В Италии распространенность ГУ увеличилась с 8,54% в 2005 г. до 11,93% в 2009 г. [7]. В Японии она составляет около 30% среди мужского населения, а среди женщин — 1–3% в зависимости от возраста [8]. В Ирландии ГУ определяется у 19,9% населения [9]. В Китае, в зависимости от района исследования, ГУ встречается с частотой от 5,5% до 23,55%, в среднем составляя 13,3% [10]. Распространенность ГУ в Российской Федерации составляет 16,8% (примерно 14,9 млн взрослого населения). При этом среди мужчин она встречается в 25,3% случаев, а среди женщин — в 11,3%. Уровень МК более 416,5 мкмоль/л выявляется у 9,8% населения Российской Федерации [11].

Увеличение сывороточного уровня МК происходит в результате взаимодействия множества факторов, таких как пол, возраст, генетические особенности, образ жизни (ОЖ) (курение, физическая активность, пищевое поведение, употребление алкоголя), окружающая среда, наличие коморбидных заболеваний и др. (рис. 1) [16].

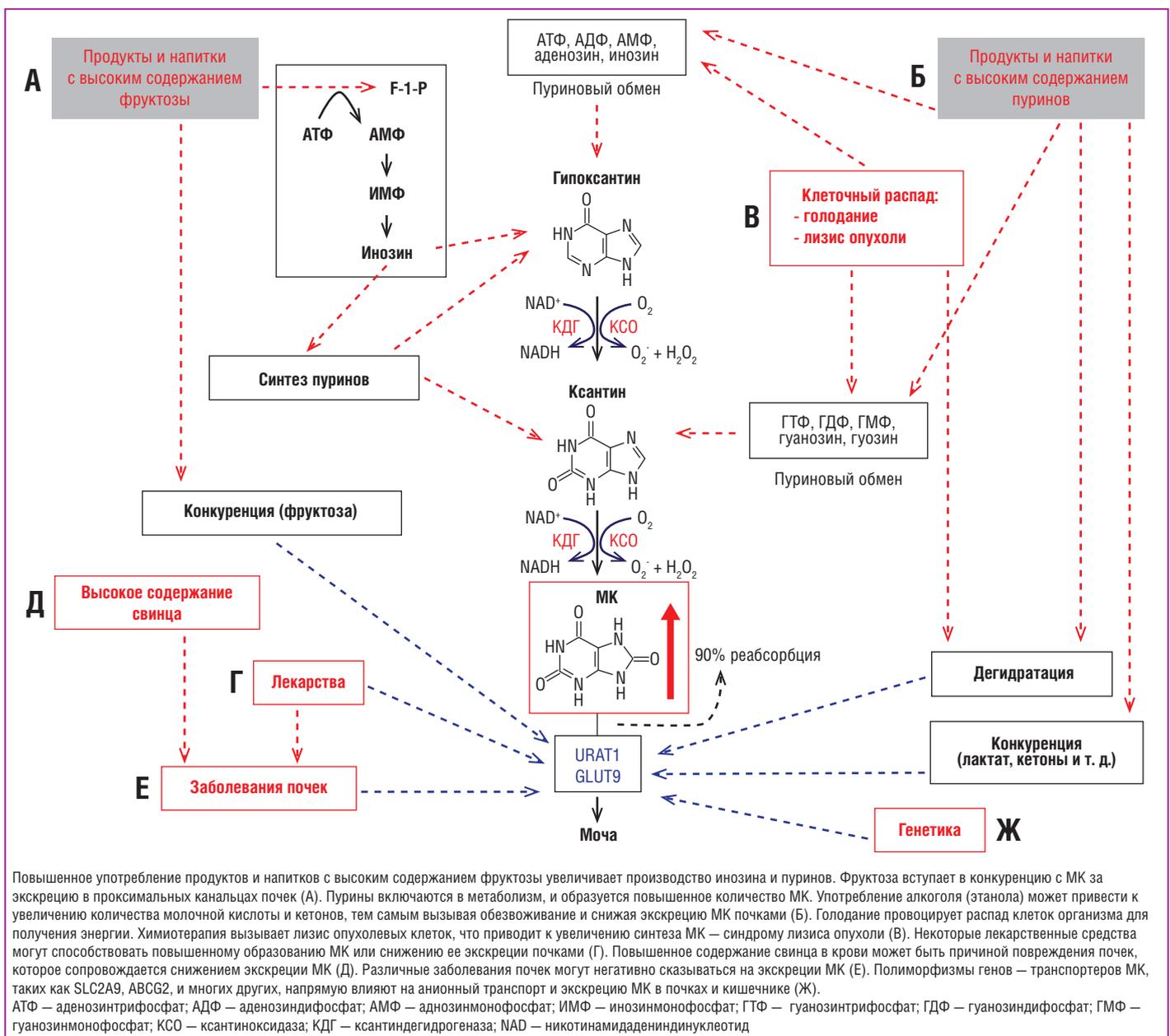


Рис. 1. Основные причины ГУ (адаптировано из [17])

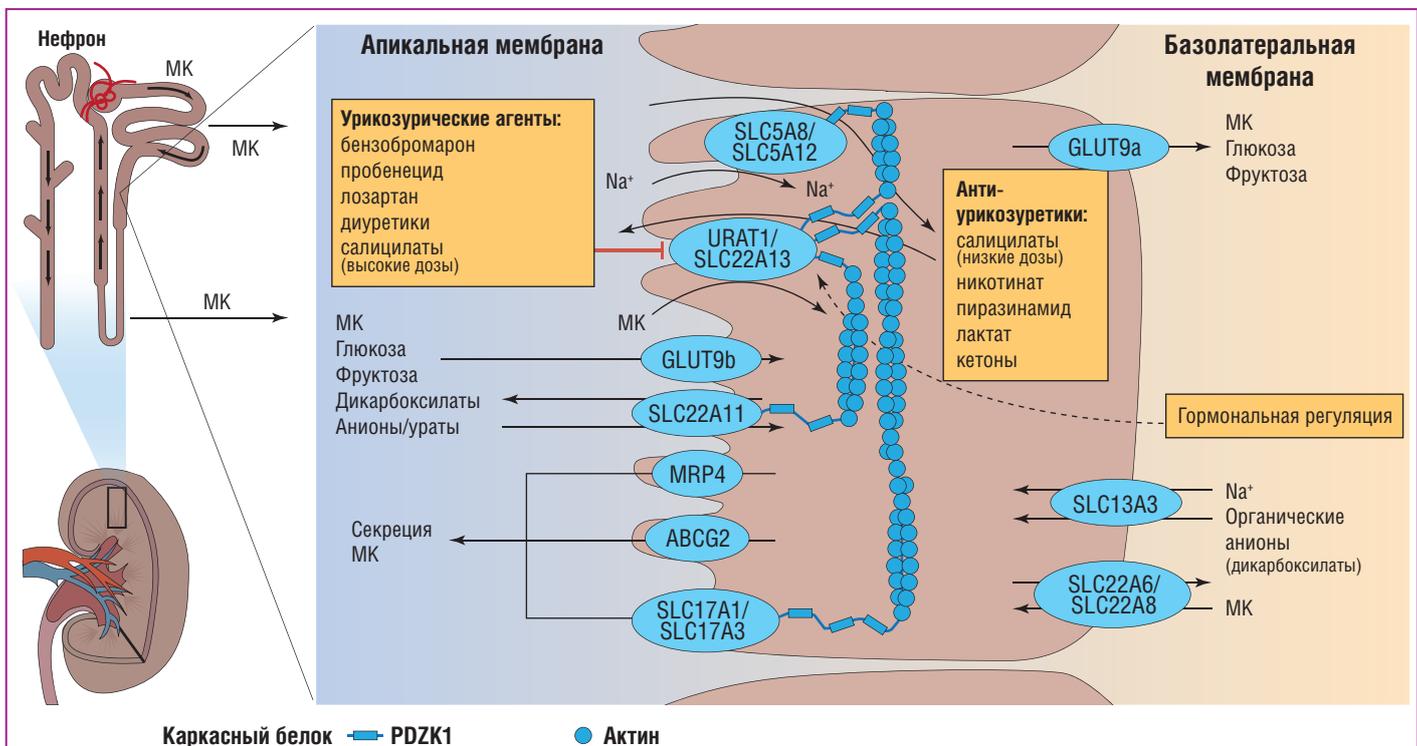
Имеется тенденция к увеличению встречаемости ГУ среди женщин после менопаузы, что связано со снижением уровня эстрогенов. Известно, что высокий уровень эстрогенов может способствовать более эффективной экскреции уратов [18]. Доказательством влияния женских половых гормонов на метаболизм МК служит исследование, в котором у мужчин, получавших эстрогены, отмечалось снижение уровня уратов в крови [19]. В экспериментальной модели эстрадиол играл более значимую роль в экспрессии генов — транспортеров МК (URAT1, GLUT9 и ABCG2) по сравнению с прогестероном [20]. Целый ряд лекарственных средств может способствовать развитию ГУ: некоторые дезагреганты (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), тикагрелор), β -адреноблокаторы, диуретики (тиазидные, петлевые, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон)). Напротив, прием гиполипидемических препаратов (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), фибраты), лозартана и сахароснижающих препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2)) способствует снижению уровня МК [21].

Проводимые в последние годы полногеномные исследования продемонстрировали важную роль генетической предрасположенности к нарушению пуринового обмена. В частности, полиморфизмы генов, кодирующих уратные транспортеры в почках и кишечнике (SLC2A9, SLC22A12, ABCG2 и др.), могут быть причиной повышения уровня МК, т. е. значимым фактором риска (ФР) возникновения подагры и ГУ (рис. 2) [22].

Несмотря на то, что наличие ГУ является необходимым условием для возникновения подагры, далеко не у всех пациентов с повышением МК дебютирует суставной синдром. Так, по данным наблюдательного исследования, 5-летняя кумулятивная заболеваемость подагрой мужчин с БГУ составила 18,83% [23]. E.W. Campion et al. [24] кумулятивную заболеваемость подагрическим артритом оценивают в 22% при уровне МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л) или более. В другом наблюдательном исследовании за 7,5 года наблюдения подагра дебютировала у 3,1% пациентов с БГУ [25]. Несмотря на это, ГУ имеет широкий диапазон влияния на развитие и прогрессирование целого ряда патологий терапевтического профиля.

Влияние ГУ на сердечно-сосудистую систему

Экспериментальные исследования показали, что повышенный уровень МК способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), проатерогенным процессам, субклиническому воспалению, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и окислительному стрессу. Активные формы кислорода, продуцируемые после активации ксантиноксидазы (КСО), являются одной из основных причин, вызывающих ЭД и поражение сердечно-сосудистой системы [26]. Описано несколько механизмов, объясняющих возможное участие МК в формировании ССЗ. Так, результаты исследования R.J. Johnson et al. [27] показали, что повышение уровня МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения,



В проксимальных канальцах почек происходят процессы секреции и реабсорбции уратов, находящиеся в состоянии баланса. Секреция включает SLC22A6 и SLC22A8, которые транспортируют МК в эпителиальную клетку через базолатеральную мембрану, и URAT1, SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 и ABCG2, которые транспортируют МК из эпителиальной клетки через апикальную мембрану. В реабсорбции через апикальную мембрану участвуют урат-анионные транспортеры URAT1 и SLC22A13, которые обеспечивают поступление МК в клетку в обмен на монокарбоксилаты (транспортируемые в клетку натрий-зависимыми переносчиками SLC5A8 и SLC5A12), а также SLC22A11, который принимает участие в обмене уратов и дикарбоксилатов (транспортируемые в клетку с помощью SLC13A3). Антиурикозурические препараты могут выступать как обменный анион для URAT1 и стимулировать транспорт МК. С другой стороны, URAT1 ингибируется урикозурическими препаратами и может регулироваться гормонами. Транспортер глюкозы GLUT-9 играет важную роль в реабсорбции МК: GLUT9b транспортирует ураты через апикальную мембрану, а GLUT9a переносит их из эпителиальной клетки через базолатеральную мембрану. Строительный белок PDZK1 участвует в сборке транспортного комплекса в апикальной мембране.

Рис. 2. Обмен МК в эпителии проксимальных канальцев почек (адаптировано из [22])

способствующие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению артериального давления (АД), при этом данные изменения могут регрессировать после устранения ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [28] продемонстрировали, что высокое содержание МК может индуцировать повреждение сосудистой стенки, которое регрессирует при использовании препарата аллопуринол. Более того, показано, что ГУ вызывает спазм сосудов почек, провоцируя активацию РААС [28, 29], и является значимым фактором развития ЭД [30]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность фермента КСО могут способствовать сосудистому повреждению, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного процесса [31]. Следует отметить, что кристаллы МУН могут депонироваться в аорте и коронарных артериях, тем самым участвуя в образовании бляшек и кальцификации сосудов [32]. Таким образом, доказано, что МК может принимать непосредственное участие в патогенезе целого ряда ССЗ и атеросклероза.

Эпидемиологические исследования показали, что повышение концентрации МК является предиктором развития артериальной гипертензии (АГ) [33]. Данные метаанализа 18 исследований [34] демонстрируют увеличение на 13% частоты впервые возникшей АГ на каждый 1% повышения уровня МК. Исследование PAMELA [35] подтвердило, что увеличение уровня МК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) связано со значительным повышением риска развития впервые возникшей АГ. ГУ является значимым ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистой и общей смертности [36–39]. Двенадцатилетнее исследование RIUMA [40], в котором приняли участие 1720 пациентов с АГ, также показало, что уровень МК — сильный предиктор смертности. В метаанализе данных 8776 пациентов с острым коронарным синдромом и сопутствующей ГУ было выявлено повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, общей и сердечно-сосудистой смертности после корректировки на другие известные ФР [41]. У пациентов с хронической СН была показана прямая связь между повышением уровня МК, снижением фракции выброса левого желудочка и уровнем NT-proBNP [42]. В литературе представлены доказательства взаимосвязи ГУ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [43]. Более того, среди пациентов, перенесших ОНМК и имеющих ГУ, отмечалось увеличение смертности [44]. Нарушения ритма сердца также ассоциированы с ГУ, в частности, описаны пути патологического влияния МК на формирование фибрилляции предсердий [45].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови тесно связана с повышением уровня липидов, триглицеридов, глюкозы в крови и метаболическим синдромом (МС) [46]. Инсулинорезистентность (ИР) и повышенный уровень лептина могут быть связующим звеном между ожирением, дислипидемией и ГУ [47]. Установлена ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией [48], причинами которой в большинстве случаев являются ИР и гиперинсулинемия [49]. Результаты исследования C. Lie et al. [50] подтверждают предположение о том, что ИР занимает центральное место в причинно-следственной

связи между МС и ГУ. ИР ассоциируется не только с патогенезом МС, но и с повышением синтеза пуринов, который является результатом энергетического обмена с участием гипертриглицеридемии, играющей важную роль в данном механизме [51]. Избыточная масса тела и центральное ожирение тесно связаны с повышенным уровнем МК. Было показано, что нарастание индекса массы тела на 4 единицы увеличивает уровень МК в крови на 0,5 мг/дл (30 мкмоль/л) и риск развития ГУ на 7,5% [52].

В данный момент актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) заметно повысилась. Как показал метаанализ 13 исследований [53], ГУ связана с повышенным риском развития НАЖБП в азиатских популяциях. По данным обзора 5 наблюдательных исследований, пациенты с ГУ и НАЖБП имели более высокий уровень индекса активности НАЖБП (≥ 5 баллов), более того, повышенный уровень МК был связан с более тяжелым поражением печени при гистологическом исследовании [54].

Влияние ГУ на почки

Гиперурикемия является сильным независимым ФР развития хронической болезни почек (ХБП) [55–58]. Риск поражения почек быстро увеличивается, когда концентрация МК в сыворотке достигает 7 мг/дл (420 мкмоль/л) и более [59]. После того, как у пациентов развивается поражение почек, уровень МК в сыворотке становится более переменчивым, и некоторые исследователи предполагают, что ГУ является независимым предиктором ухудшения течения ХБП [56, 60]. Имеются свидетельства того, что биологические эффекты МК, вызывающие заболевание почек, могут быть в большей степени опосредованы ее внутриклеточными эффектами [61]. Внутриклеточные уровни могут быть выше в условиях стимуляции синтеза МК, что может наблюдаться при высокой активности КСО. В свою очередь, активность КСО в крови связана с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми исходами независимо от уровня МК [62, 63].

Считается, что ГУ вызывает повреждение почек за счет как кристаллозависимых, так и кристаллонезависимых механизмов [63]. Кристаллозависимый путь включает отложение кристаллов МУН в канальцах или интерстиции почек, что приводит к хроническому воспалению и повреждению канальцев [63]. С другой стороны, повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [64]. Интересно, что наличие микрокристаллической нефропатии не было связано с выявлением кристаллов уратов в мочевом осадке, что подтверждает независимость двух патофизиологических механизмов [65]. Растворимая внутриклеточная МК может вызывать ХБП через кристаллонезависимый процесс. Это может происходить либо за счет повышенного уровня МК в сыворотке крови, либо за счет эндогенного синтеза [66]. Механизм включает повышение как системного, так и внутриклубочкового давления в сочетании с афферентной артериололярной вазоконстрикцией и нарушением почечного кровотока, которое опосредуется активацией системы РААС, снижением биодоступности эндотелиального оксида азота и индукцией окислительного стресса [67, 68]. С другой стороны, происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, вызывающая артериолопатию с нарушением ауторегуляции, а также воздействие на канальцы, включая эпителиально-

Таблица 1. Клинические исследования влияния УСТ препаратом аллопуринол на течение коморбидных заболеваний

Исследование	Исследуемая выборка	Результат лечения
M. Dubreuil et al., 2015 [72]	5927 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол, и 5927 контрольных пациентов с ГУ; 4795 пациентов с подагрой, получавших аллопуринол, и 4795 контрольных пациентов с подагрой	Снижение смертности от всех причин на 11% в группе пациентов с ГУ и на 19% в группе подагры
D.I. Feig et al., 2008 [73]	Перекрестное исследование. 30 подростков с впервые выявленной АГ	Значительное снижение систолического и диастолического АД
M. Kanbay et al., 2011 [74]	30 пациентов с ГУ, получавших аллопуринол 300 мг; 37 контрольных пациентов с ГУ и 30 пациентов с нормоурикемией	Снижение систолического АД, показателя ЭД (FMD), уровня высокочувствительного С-реактивного белка и увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
M.M. Alem et al., 2019 [75]	96 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию, и 96 пациентов с ИБС, дополнительно получавших аллопуринол	Ассоциация с самым низким индексом массы левого желудочка у пациентов с нормальным уровнем креатинина и лучший гликемический контроль (HbA1c)
M. Goicoechea et al., 2010 [76]	113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Снижение уровней С-реактивного белка, увеличение расчетной СКФ на 1,3±1,3 мл/мин/1,73 м ² (против снижения на 3,3±1,2 мл/мин/1,73 м ² в группе контроля), замедление прогрессирования ХБП, снижение риска сердечно-сосудистых событий на 71%
G.D. Levy et al., 2014 [77]	Ретроспективный анализ. 11 192 пациента с ГУ, не получавших терапию; 3902 пациента, получавших терапию менее 80% времени; 1092 пациента, получавших терапию не менее 80% времени	Снижение частоты неблагоприятных исходов (снижение СКФ от исходного уровня на ≥30%; начало диализа; или снижение СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м ² в течение периода наблюдения) на 37%
Y.P. Siu et al., 2006 [78]	54 пациента с ГУ и ХБП	Тенденция к более низкому уровню креатинина сыворотки после 12 мес. терапии (не достигла статистической значимости). Замедление снижения функции почек (16% пациентов против 46,1% пациентов в контрольной группе)
P. Liu et al., 2015 [79]	176 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ГУ	Снижение скорости экскреции альбумина, уровня креатинина сыворотки и увеличение СКФ
P. Liu et al., 2015 [80]	176 пациентов с СД 2 типа и ГУ	Значительное снижение уровней триглицеридов и высокочувствительного С-реактивного белка, индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), систолического и диастолического АД и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Снижение частоты впервые возникшей АГ (6,8% пациентов против 13,6% пациентов в контрольной группе)
M. Takir et al., 2015 [81]	73 пациента с бессимптомной ГУ: 40 пациентов, получавших терапию; 33 пациента, не получавших терапию; 48 человек с нормоурикемией	Снижение уровней глюкозы и инсулина натощак, НОМА-IR, высокочувствительного С-реактивного белка. Снижение количества пациентов с увеличением уровня глюкозы натощак через 3 мес.

мезенхимальные и воспалительные изменения [69, 70]. В конечном итоге ишемия становится одним из основных результатов патологии почек у лиц, страдающих ГУ и подагрой [71].

Влияние уратснижающей терапии на течение коморбидных заболеваний

Ввиду значимого влияния ГУ на возникновение и течение сердечно-сосудистой, нефрологической и метаболической патологии было проведено довольно большое количество экспериментальных и рандомизированных клинических исследований влияния уратснижающей терапии (УСТ) ингибиторами КСО, а именно препаратом аллопуринол, на их течение (табл. 1).

Бессимптомная ГУ и депозиты МУН

Существует три основных патологии, связанные с депонированием кристаллов МУН: подагра, уратная нефропатия и МКБ. Стойкая БГУ — это ФР развития вышечисленных клинических событий, и эти риски связаны

с выраженностью и продолжительностью ГУ. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 [82], фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) [83], ИЛ-8, хемокины [84], метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы. Имеются исследования, демонстрирующие, что ГУ сопровождается системным повышением продукции ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, микроРНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах [85].

Современные визуализационные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ), продемонстрировали патофизиологическую связь между ГУ и отложением депозитов МУН в опорно-двигательном аппарате еще до дебюта суставного синдрома [85–95]. Было показано, что данные методы обследования предоставляют возможность выявлять депозиты МУН, устанавливать их локализацию и количество, а также проводить динамическое наблюдение во время УСТ. В ряде случаев отложения МУН

в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий при отсутствии артрита, безболезненны и бессимптомны. При УЗИ кристаллы МУН, покрывающие суставной хрящ, могут быть обнаружены как симптом «двойного контура», тофусы (скопление кристаллов МУН, окруженных организованным клеточным ободком и фиброваскулярной зоной) или в виде гиперэхогенных включений в полости сустава (вид «метели») [96]. ДЭКТ, имеющая два источника рентгеновского излучения и два детектора, способна определять, включает ли химический состав исследуемой области кристаллы МУН, и с помощью программного обеспечения оценивает их объем.

В попытке доказать наличие депозитов МУН у лиц с БГУ многие исследователи [85–95] проводили инструментальное обследование данной категории пациентов. По полученным данным, субклинические отложения депозитов МУН в структурах опорно-двигательного аппарата определялись у 42% пациентов с БГУ при помощи УЗИ и ДЭКТ. В исследовании [86] отложения МУН в области суставов и сухожилий стоп по ДЭКТ наблюдались у 24% пациентов. P. Wang et al. [87] у 15% пациентов обнаружили отложения кристаллов МУН по данным ДЭКТ со средним общим объемом $0,13 \pm 0,14 \text{ см}^3$. Y. Sun et al. [88] с помощью ДЭКТ выявили 80 областей отложений депозитов МУН среди 19 пациентов с БГУ, при этом среднее количество участков отложения составило 3. В работе [89] симптом «двойного контура» при УЗИ был выявлен в 25% первых плюснефаланговых суставов (1ПлФС) стоп и 17% тазобедренных суставов, а внутрисуставные тофусы были обнаружены у 16% пациентов с БГУ. Симптомы отложений МУН по данным УЗИ были выявлены у 42% пациентов, причем у 82% пациентов наличие кристаллов МУН было подтверждено при поляризационной микроскопии синовиальной жидкости [90]. J.G. Puig et al. [91] у 34% пациентов при УЗИ выявили тофусы в области сухожилий, синовиальной оболочки или мягких тканей, воспалительная реакция в области тофусов наблюдалась у 23% пациентов. M. Andes et al. [92] по данным УЗИ коленных, голеностопных и 1ПлФС обнаружили гиперэхогенные включения, симптом «двойного контура» и тофусы у 53,3, 26,7 и 10% пациентов соответственно, а у 14,8% пациентов при поляризационной микроскопии синовиальной жидкости были выявлены кристаллы МК. Отложения МУН по данным УЗИ коленных суставов и 1ПлФС присутствовали у 29% пациентов [93]. M.A. Reuss-Borst et al. [94] выявили при УЗИ в 14% исследуемых суставов патологические изменения (из них 8% с симптомом «двойного контура»). A. Abhishek et al. [95] обследовали 131 человека (сыновья пациентов с подагрой): уровень МК был не менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 64,1% и не менее 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у 29%, а у 29,8% пациентов были обнаружены изменения по УЗИ не менее чем в 1 суставе. В работе [85] частота синовита и симптома «двойного контура» при УЗИ составляла 67% и 27% соответственно у пациентов с БГУ и подагрой и была выше, чем в контрольной группе, а пациенты с отложениями депозитов МУН имели более высокие уровни ИЛ-6 и микроРНК-155.

Подходы к терапии БГУ

В рекомендациях некоторых профессиональных ревматологических сообществ по ведению пациентов с подагрой (Япония, Тайвань, Китай и Португалия) высказывается мнение,

что БГУ подлежит медикаментозному лечению при неэффективности нефармакологических методов терапии, высоком уровне МК в крови и наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений [97]. Так, согласно Японским национальным рекомендациям, при уровне МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует рассматривать независимо от модификации ОЖ, кроме того, применение УСТ возможно, когда уровень МК в сыворотке достигает 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и более, если у пациента имеются сопутствующие заболевания, в особенности патология почек (ХПБ, МКБ) [98]. В Португалии у пациентов с уровнем сывороточной МК не менее 9 мг/дл (540 мкмоль/л) фармакологическое лечение рассматривают после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры [99]. A. Brucato et al. [100] рекомендуют следующие показания к применению аллопуринола: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (780 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой или химиотерапии (профилактика нефропатии и других проявлений синдрома лизиса опухоли).

Однако имеется и противоположная точка зрения относительно необходимости проведения УСТ у пациентов с БГУ. Так, клиническими рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [101], Американской коллегии ревматологов (ACR) [102] и APP [5] не рекомендуется проведение медикаментозной терапии пациентам с БГУ в плане профилактики подагры, несмотря на уровень МК и наличие или отсутствие коморбидных заболеваний.

В реальной клинической практике, по данным Городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и БГУ, среди 400 пациентов с остеоартритом, БГУ и обширным перечнем сопутствующих заболеваний (АГ — 84%, СД — 31,8%, ХБП — 48,8%, ожирение — 45%, гиперхолестеринемия — 65,7% и т. д.) УСТ получали лишь 36,8% пациентов, при ее эффективности всего в 20,4% случаев [103].

Следует отметить, что в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2018) [104] и Российского кардиологического общества (РКО, 2020) [105] по ведению пациентов с АГ обозначено, что МК является значимым прогностическим фактором при данной патологии, а также отмечается наличие доказанной связи между ГУ и повышением сердечно-сосудистой смертности, в связи с чем определение ее уровня в крови является обязательным для всех пациентов, страдающих АГ (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А; уровень достоверности доказательств (УДД) 2).

Более того, экспертами в области кардиологии Европы (С. Borghi et al.) и Российской Федерации (РМОАГ) был опубликован консенсус по ведению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), рекомендуемый проведение УСТ препаратом аллопуринол при неэффективности немедикаментозных методов лечения [27, 106, 107]. Согласно данному документу рекомендуется придерживаться следующего пошагового алгоритма действий [27]:

♦ *Шаг 1.* Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень более 360 мкмоль/л (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — более 300 мкмоль/л).

♦ *Шаг 2.* Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким ССР целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: у пациентов с наличием минимум двух из следующих ФР: АГ, СД, дислипидемия, поражение органов-мишеней или пережитые сердечно-сосудистые события — менее 300 мкмоль/л, у иных пациентов — менее 360 мкмоль/л).

♦ *Шаг 3.* Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниям и сердечно-сосудистых ФР. Рекомендовать изменения ОЖ, диеты (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: ограничение потребления пуринов, в том числе красного мяса, морепродуктов, продуктов с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков и алкоголя; регулярная физическая активность; употребление кофе, молочнокислых продуктов, вишни и аскорбиновой кислоты и снижение массы тела, а также строгая приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: рекомендуется применение лозартана; по возможности отмена/замена диуретиков, низких доз АСК (при первичной профилактике ССЗ); в то же время не рекомендуется переход с других блокаторов рецепторов ангиотензина на лозартан; прекращение приема низких доз АСК у пациентов со вторичной профилактикой ССЗ; переход со статинов на фенофибрат).

♦ *Шаг 4.* Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут, до достижения целевого уровня МК (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: — максимальная доза 900 мг/сут).

♦ *Шаг 5.* Контролировать уровень МК в крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим эффектом) (в пересмотре С. Borghi et al. от 2021 г. [107]: при достижении целевых значений МК не прекращать лечение).

Консенсус Объединенной академии эндокринологии и диабета (IDEA) [108] рекомендует начинать УСТ при БГУ до уровня МК 9 мг/дл (540 мкмоль/л) с наличием сопутствующей ХБП III–IV стадии и/или МКБ, при этом терапия аллопуринолом также рекомендована при уровне МК выше 9 мг/дл (540 мкмоль/л) и нормальной функции почек (целевой уровень — менее 360 мкмоль/л).

В клинических рекомендациях Ассоциации нефрологов России (2021) по ведению пациентов с ХБП [109] всем пациентам с данной патологией рекомендовано исследование и мониторинг уровня МК в крови, которое при необходимости должно быть дополнено исследованием уровня МК в моче и расчетом ее суточной экскреции для выявления и дифференциальной диагностики ГУ, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии (УУР — А, УДД — 1). D. Viggiano et al. [110] предлагают в качестве обследования идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП уратного генеза путем анализа

исследования мочевого осадка (на предмет наличия кристаллов уратов), УЗИ опорно-двигательного аппарата (на предмет наличия депозитов кристаллов МУН) и динамического наблюдения за функцией почек. По мнению коллектива авторов, УСТ целесообразно начинать пациентам с наличием кристаллов уратов в осадке мочи и депозитов МУН в области опорно-двигательного аппарата, а также отрицательной динамикой расчетной СКФ за 6 мес.

По данным актуальных международных клинических рекомендаций, препаратом первой линии для УСТ при подагре и БГУ является ингибитор КСО аллопуринол (Милурит®, «ЭГИС»). Милурит® — единственный в Российской Федерации препарат, имеющий в качестве официального показания к применению не только подагру, но и различные виды ГУ. Применение аллопуринола более предпочтительно для пациентов с ССР, так как, по данным исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), шансы смерти от всех причин и от ССЗ на фоне приема аллопуринола в сравнении с фебуксостатом ниже на 22% и 34% соответственно [111].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений тот факт, что ГУ служит ключевым ФР возникновения подагры. Однако применение УСТ при БГУ, протекающей в сочетании с различными КЗ, до сих пор является предметом дискуссий. Наряду с этим в настоящее время доказаны прямые патогенетические связи ГУ с формированием и прогрессированием патологии сердечно-сосудистой системы, поражением опорно-двигательного аппарата, болезнями почек и метаболическим синдромом. Именно поэтому в рекомендациях РМОАГ, IDEA и ряде других медицинских сообществ представлены показания для инициации УСТ при БГУ, в перечень которых входят высокие риски сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с АГ и ИБС, а также ХБП и МС. Вместе с тем назрела необходимость в разработке междисциплинарного консенсуса по ведению пациентов с БГУ и наличием коморбидных заболеваний, который базировался бы на результатах клинических исследований и анализе данных отечественных и зарубежных регистров.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «ЭГИС-РВС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

- Bannasch D., Safra N., Young A. et al. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet.* 2008;4(11):e1000246. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000246.
- Lipkowitz M.S. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179–188. DOI: 10.1007/s11926-012-0240-z.
- Dinour D., Gray N.K., Campbell S. et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):64–72. DOI: 10.1681/ASN.2009040406.
- Jutabha P., Anzai N., Kitamura K. et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem.* 2010;285(45):35123–35132. DOI: 10.1074/jbc.M110.121301.
- Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Подагра», 2018. [Association of rheumatologists of Russia Federation. Clinical guidelines «Gout». 2018 (in Russ.)].
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K. 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):991–999. DOI: 10.1002/art.40807.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Милурит®

У пациентов с гиперурикемией может продлить жизнь и улучшить ее качество^{1,2,3,4}



Гиперурикемия может увеличить риск СС заболеваний³, вызвать подагру, нефропатию, мочекаменную болезнь^{5,6}. Милурит снижает уровень мочевой кислоты через ингибирование ксантиноксидазы⁷.

Способствует снижению сердечно-сосудистого риска^{2,3,5}, увеличению интервалов между обострениями подагры, предотвращению камнеобразования в почках^{4,2,3}.



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Милурит®

РН: П N012684/01. **Торговое наименование:** Милурит®. **МНН:** аллопуринол. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** *Взрослые:* все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и клинические осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней); лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта. *Дети и подростки:* вторичная гиперурикемия различного происхождения; вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза; врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нихана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы). Беременность и период грудного вскармливания. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактоза моногидрат – только для таблеток 100 мг. **С осторожностью.** Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст, пожилой возраст, нарушение функции почек. **Нарушения функции почек.** Клиренс креатинина (КК) >20 мл/мин – нормальная доза аллопуринола – 100–300 мг/сут, КК 10–20 мл/мин – 100–200 мг/сут, КК <10 мл/мин – 100 мг/сут или удлинение интервалов дозирования. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня. Гемодиализ: если сеансы гемодиализа проводятся 2–3 раза в неделю, то прием 300–400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. *Частые:* сыпь; повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). *Нечастые:* реакции гиперчувствительности; тяжелые реакции гиперчувствительности, (в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) Сопутствующий васкулит или реакции со стороны тканей могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантинные конкременты и, в очень редких случаях, судороги, рвота, тошнота, диарея; бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Описан случай приема внутрь аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений. **Острый приступ подагры.** Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП.

1. Chandrate P et al. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. Clin Rheumatol 2016 May;35(5):1197–205.

2. Widecka K et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardiovascular risk – experts opinion. Arterial Hypertens 2017, vol. 21, no. 1, pages: 10–17.

3. Borghi C et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiology Journal 2018, Vol. 25, No. 5, 545–563.

4. Shoji A et al. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 51, No. 3, June 15, 2004, pp 321–325.

5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.

6. Borghi C et al. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. Heart Fail Rev 2019 Nov 19.

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит.

ML 15/04/2020 РЕВИЗИЯ

Надежный союзник в борьбе с гиперурикемией^{1,7}

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, https://ru.egis.health/



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Штрихи к «портрету» пациента с болевым синдромом. Разные подходы к терапии в зависимости от локализации боли и возраста больного

Профессор О.А. Шавловская

АНО ВО «МУВМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Более 90% людей подвержены болевым синдромам. От 15% до 25% взрослого населения страдает от хронической боли. Распространенность хронической боли в старшей возрастной группе может достигать 86%. Цель данной статьи — помочь врачу в выборе тактики лечения, ориентируясь на «портрет» пациента с болевым синдромом с учетом локализации болевого синдрома и возраста больного. Боль в шее (цервикалгия) на фоне дегенеративных изменений в шейных позвонках наблюдается у 25% взрослых людей до 40 лет, у 50% — после 40 лет, у 85% — в возрасте 60 лет. Цервикалгия чаще наблюдается у женщин в возрасте 40 лет. Препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в сочетании с миорелаксантом и разными лечебными упражнениями, также используются препараты хондроитина сульфата (ХС). Пациенты с болями в нижней части спины (БНЧС) с мышечно-тоническим синдромом или без него — как правило, лица в возрасте старше 50 лет, преимущественно женщины, для купирования болевого синдрома используют в равной степени комбинации препаратов: НПВП + миорелаксант, НПВП + инъекции ХС, реже монотерапию перорально глюкозамина сульфатом (ГС). Терапия лиц пожилого возраста с болевым синдромом должна учитывать возрастные особенности пациента с коморбидными соматическими заболеваниями, остеоартритом (ОА), инволютивными изменениями (саркопения), локомотивным синдромом. С учетом последних рекомендаций европейских и американских исследователей воздействие на боль у лиц пожилого возраста может быть достигнуто путем применения ХС и ГС, которые обладают доказанной противовоспалительной активностью и структурно-модифицирующими эффектами.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, остеоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, SYSADOA, хондроитин сульфат, Хондрогард, глюкозамина сульфат, Сустагард Артро.

Для цитирования: Шавловская О.А. Штрихи к «портрету» пациента с болевым синдромом. Разные подходы к терапии в зависимости от локализации боли и возраста больного. РМЖ. 2021;7:32–38.

ABSTRACT

Outlines of the patient profile with pain syndrome. Different approaches to therapy depending on the pain localization and the age of the patient O.A. Shavlovskaya

International University of Rehabilitation Medicine, Moscow, Russian Federation

More than 90% of people are prone to pain syndromes. 15% to 25% of the adult population suffers from chronic pain. The prevalence of chronic pain in the elderly group can reach 86%. The article is aimed at the help of the doctor in choosing treatment tactics, focusing on the patient profile with a pain syndrome (considering the pain syndrome localization and the patient's age). Neck pain (cervicalgia) in the setting of degenerative changes in the cervical vertebrae is observed in 25% of adults under 40 years, in 50% — after 40 years, in 85% — at the age of 60 years. Cervicalgia is commonly observed in women aged 40 years. The front-line therapy is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with a muscle relaxant and various therapeutic exercises, as well as chondroitin sulfate (CS) preparations. As a rule, patients with low back pain (LBP) with or without muscular tonic syndrome are people over the age of 50, mainly women. Equally combinations of drugs are used to relieve pain: NSAIDs + muscle relaxant; NSAIDs + CS injections; less common, oral glucosamine sulfate (GS) monotherapy. Therapy of elderly people with pain syndrome should consider the patient's age characteristics with comorbid somatic diseases, osteoarthritis (OA), involuntal changes (sarcopenia), locomotive syndrome. Considering the latest recommendations of European and American researchers, the effect on pain in the elderly can be achieved by using CS and GS, which have proven anti-inflammatory activity and structural modifications.

Keywords: low back pain, osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SYSADOA, chondroitin sulfate, Chondroguard, glucosamine sulfate, Sustaguard Arthro.

For citation: Shavlovskaya O.A. Outlines of the patient profile with pain syndrome. Different approaches to therapy depending on the pain localization and the age of the patient. RMJ. 2021;7:32–38.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль продолжает по-прежнему оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Боль — неприятное или мучительное ощущение, сложное, многофакторное, зависящее от взаимодействия ряда биопсихосоциальных факторов. Более 90% людей в мире подвер-

жены болевым синдромам. От 15% до 25% взрослого населения страдают от хронической боли [1].

Болезни опорно-двигательной системы, сопровождающиеся болевым синдромом, занимают 1-е место по обращаемости за медицинской помощью. В последние годы распространенность боли в спине и суставах до-

стигла масштабов медико-социальной проблемы. Боль в суставе (артралгия) как синдром может быть спровоцирована различными патологическими состояниями (ревматоидный артрит, системные заболевания, постинфекционные и посттравматические осложнения и др.). Представленность болевых синдромов в общей популяции: коленные/тазобедренные суставы — до 57,8% [2], плечевой сустав — от 26% (с вовлечением периартикулярных тканей — до 48–84% [3–5]), боль в нижней части спины (БНЧС) — до 85% [6], боль в шее (цервикалгия) — 10,4–21,3% [7]. Приблизительно треть взрослых лиц в популяции в течение года испытывают боли в спине, при этом 14% страдают от боли и в шее, и в пояснице, 12% — только в пояснице, 5% — только в шее [8]. Через год после дебюта БНЧС 33% больных беспокоит умеренная, а 15% — сильная боль [9], у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине наблюдается рецидив [10].

Распространенность хронической боли в старшей возрастной группе варьирует от 27% до 86% [11]. Согласно исследованию ROAD (Research on Osteoarthritis / Osteoporosis Against Disability) отмечается высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов (в частности, остеоартрит, ОА) в популяции лиц старше 60 лет [12].

Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO)

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO). В 2019 г. появился обновленный Европейский алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава [13, 14], согласно которому применение хондропротекторов (ХП) составляет базовую часть лечения ОА (шаг 1). В предложенных рекомендациях было впервые подчеркнuto, что 1) начинать терапию ОА надо с хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), а уже потом добавлять топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); 2) ХС и ГС должны быть фармацевтического качества; 3) пероральные формы ХС и ГС должны применяться длительно (рис. 1) [13]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 г. [15] терапию ОА следует начинать с топических НПВП как препаратов с меньшими системными побочными эффектами. Именно такую терапию ACR считает предпочтительной: сначала топические, затем (при их неэффективности) пероральные НПВП. И только при ОА тазобедренного сустава сразу рекомендуются пероральные НПВП, что связано с глубиной залегания структур, задействованных в патогенезе ОА. Согласно рекомендациям Российского общества по изучению боли (РОИБ) при острой БНЧС (средний уровень доказательности) назначаются НПВП [16], и применяться они должны коротким курсом, в минимальных эффективных дозах, с учетом риска возможных побочных эффектов [17].

Цель данной статьи — помочь врачу сориентироваться в выборе тактики лечения, ориентируясь на «портрет» пациента с болевым синдромом, с учетом локализации болевого синдрома и возраста больного.

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С БОЛЯМИ В ШЕЕ (ЦЕРВИКАЛГИЕЙ) ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

Традиционно локальную боль в позвоночнике подразделяют в соответствии с его отделами. Особенности анатомо-физиологических отделов позвоночника определяют распространенность и клинические проявления болевых синдромов. Чаще всего боли в спине локализуются в шейном и поясничном отделах позвоночника.

Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease, 2010) боль в шее находится на 4-м месте среди причин инвалидности при оценке по показателю «годы, прожитые с инвалидностью» (Years Lived with Disability, YLD) и на 21-м месте «по общей обремененности заболеванием» из 291 заболевания [18], что приводит к снижению производительности труда, увеличению числа невыходов на работу и увеличению расходов на страхование [19].

Общая распространенность боли в шее среди населения в целом колеблется от 0,4% до 86,8% (в среднем 23,1%), распространенность цервикалгии — в пределах от 0,4% до 41,5% (в среднем 14,4%), распространенность за 1 год — от 4,8% до 79,5% (в среднем 25,8%) [7, 20]. Более высокая частота возникновения цервикалгии отмечена у женщин, повышенный риск развития наблюдается в возрастной группе 35–49 лет, после чего риск развития цервикалгии начинает снижаться [7].

Выраженные дегенеративные изменения дисков шейных позвонков обнаруживаются у 25% взрослых людей до 40 лет, у 50% людей после 40 лет и, наконец, у 85% людей в возрасте 60 лет [21]. Наиболее часто поражается диск С5–С6 и в несколько меньшей степени — диски С6–С7 и С4–С5 [22]. Однако в других источниках сообщается, что развитие болевого синдрома в области шеи часто связано с поражением позвонка С2–С3 или С3–С4 [23]. Бо-



Рис. 1. Алгоритм терапии ОА согласно рекомендациям ESCEO 2019 г. (сокращенный вариант) [14]

левые синдромы в шейном отделе позвоночника в старшей возрастной группе встречаются редко. Дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника являются источником трех клинических синдромов: аксиальных болей в шее, цервикальной радикулопатии, цервикальной миелопатии; у некоторых пациентов наблюдается комбинация этих трех синдромов [24]. Источниками формирования цервикалгии могут быть верхние шейные мышцы, сухожилия; унко-verteбральные сочленения; фасеточные суставы; периост, связки [24]. Также среди факторов риска развития боли в шее рассматривают эмоциональные факторы (подавленное настроение (депрессия), высокая стрессовая нагрузка), ведущие к напряжению мышц шеи [25].

Исходя из наблюдений за пациентами с болевыми синдромами в области шеи, следует отметить, что преимуществами обладает комплексный подход, сочетающий в себе физические, поведенческие и фармакологические методы лечения [1, 26]. Одним из условий успешной терапии является купирование болевого синдрома, с этой целью назначаются НПВП. При интенсивной боли или в случае недостаточного терапевтического ответа на НПВП, в качестве альтернативной терапии или дополнительно могут назначаться симптоматические препараты замедленного типа действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA). Они включены в российские и зарубежные руководства по лечению остеоартрита (ОА) и других дегенеративно-дистрофических заболеваний. SYSADOA — это препараты со структурно-модифицирующими свойствами, ХП, среди которых наиболее известным является ХС, Хондрогад® [27].

Сообщается об успешном опыте применения комплексной терапии миорелаксантом (толперизон) в сочетании с НПВП (мелоксикам) у 81 пациента (средний возраст — 43,3 года) с острой болью в шейном отделе позвоночника [28]. Методом рандомизации пациенты разделились на 2 группы: 1-я группа (n=41) получала гелевую форму мелоксикама в сочетании с внутримышечными инъекциями толперизона 2 р/сут курсом 15 сут и постизометрической релаксацией мышц (ПИРМ); 2-я группа (n=40) получала таблетированную форму мелоксикама 15 мг/сут курсом 15 дней с ПИРМ. Более выраженная положительная динамика (регресс миофасциальных и корешковых синдромов, нормализация биомеханических параметров) получена на фоне лечения толперизоном в сочетании с мелоксикамом и ПИРМ.

В другом исследовании с участием 120 пациентов (средний возраст — 48,8 года) с острыми болевыми синдромами на шейном, грудном и поясничном уровнях [29] также продемонстрирована эффективность терапии НПВП разных групп в течение 7 дней. Авторами сделан вывод, что НПВП разных групп могут быть препаратами первой линии при острой боли в шее и спине. Применение НПВП сопровождается быстрым противовоспалительным и обезболивающим действием, улучшает качество жизни пациентов при минимальном числе побочных эффектов.

Представляют интерес результаты клинического наблюдения ведения пациентов с вертеброгенной цервикалгией с использованием препарата Хондрогад® 400 мг/нед. (курсовая доза 2,4 г) при стандартном внутримышечном введении [27, 30] в ягодичную мышцу в течение 6 нед. в сочетании с техникой мышечной релаксации и растяжения мышц [31]. Под наблюдением находились 57 больных, из которых 94,7% составляли женщины,

средний возраст — 55,3 года. У 90% пациентов выявлен спондилоартроз шейного отдела позвоночника. Оценивались болевые характеристики (субъективно, пальпаторно), функциональные изменения в области шеи (амплитуды ротации головы) и показатели качества жизни. Динамика состояния пациентов проводилась при включении в исследование, через 3 и 6 мес. наблюдения. К концу наблюдения получено значимое снижение выраженности ночной боли в шее по ВАШ более чем на 80%, отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома при пальпации остистых отростков шейных позвонков на 97%. Амплитуда ротации головы при наклонах вправо-влево увеличилась на 40,5%, при наклонах вперед-назад — на 80%. Полученные данные продемонстрировали благоприятное соотношение эффективности и безопасности предлагаемого метода лечения.

Попробуем кратко охарактеризовать пациента с болью в шее. Одни исследователи сообщают, что цервикалгия чаще наблюдается у женщин [19, 31], другие считают, что боль в шее в равной степени встречается и у мужчин, и у женщин [28]. Также имеются сообщения, что при детальном отборе пациентов из групп риска (опасные профессии, малоподвижная работа и др.) имеется преобладание данной патологии у мужчин, однако среди пациентов в возрастной категории 41–45 лет заболевание встречается одинаково часто среди лиц обоего пола [26]. Таким образом, можно заключить, что боль в шее в большей степени свойственна женщинам в возрасте 40 лет. Как правило, препаратом выбора является НПВП в сочетании с миорелаксантом и разными комбинациями лечебно-физкультурных тренингов, но также возможно применение ХС.

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С БНЧС И МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Представляют интерес результаты ряда клинических исследований. В одном из них дана сравнительная оценка эффективности лечения пациентов с неспецифической БНЧС при назначении комплексной терапии (миорелаксант + НПВП) и при монотерапии НПВП [32]. В исследование вошли 60 больных (65% женщин), средний возраст — 53,7 года. Основным критерием включения была выраженность боли более 4 баллов по численно-рейтинговой шкале (ЧРШ), костно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника при визуализации. Проводимая терапия в 1-й группе (n=30; средний возраст — 50,6 года) включала комбинированную терапию НПВП (мелоксикам 7,5 мг 2 р/сут в течение 7 дней) и миорелаксант (толперизон 150 мг 2 р/сут в течение 10 дней), в группе контроля (n=30; 56,8 года) — только НПВП (мелоксикам 7,5 мг 2 р/сут в течение 7 дней). Статистических различий между группами по возрасту не было. Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при движении, с иррадиацией в ногу, на ограничение подвижности в поясничном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника из-за боли, чувство скованности и напряжения в поясничном отделе. У большинства обследованных выявлена болезненность при пальпации остистых отростков, напряжение паравертебральных мышц, мышечно-тонический синдром (МТС) в нижней части спины. Оценка динамики болевого синдрома по ЧРШ (боль

в покое, боль при движении, боль при пальпации) на 14-й и 30-й день показала, что эффективность терапии в группе НПВП + миорелаксант значительно выше, чем в группе НПВП. Выраженность боли в группе НПВП + миорелаксант статистически значимо уменьшалась на 81,9%, в группе НПВП — на 71,8%. По шкале Освестри в группе НПВП + миорелаксант получена более выраженная положительная динамика. При назначении комплексной терапии (мелоксикам + толперизон) статистически значимо улучшились показатели функционального статуса больных — на 64,2%, в группе НПВП — на 29,4%. Полученные результаты продемонстрировали, что применение комплексной терапии БНЧС позволяет улучшить результаты лечения.

Представляют интерес результаты другого клинического исследования по ведению пациентов с неспецифической БНЧС с использованием препарата Хондрогард® при стандартном внутримышечном введении в ягодичную мышцу в сочетании с НПВП (мелоксикам) при сравнении с группой пациентов, которым назначали только мелоксикам [33]. Оценивалась степень влияния инъекционного ХС на выраженность болевого синдрома в составе комплексной терапии боли в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов (61,7% женщин), средний возраст — 48,65 года. При рентгенографическом исследовании выявлены костно-дистрофические изменения в поясничном отделе позвоночника (сужение суставной щели, краевые остеофиты, гипертрофия суставного отростка, эрозивные изменения суставной поверхности). Основным критерием включения была боль более 4 баллов по ЧРШ. Проводимая терапия в 1-й группе (n=30; 48,1 года) включала внутримышечные инъекции ХС по схеме: первые 3 инъекции (1, 3, 5-й день) — по 1 мл (100 мг), с 4-й инъекции (7-й день) — по 2 мл (200 мг), в течение 6 нед. в сочетании с НПВП (мелоксикам) 7,5 мг 2 р/сут, курсом 7–10 дней. В группе контроля (n=30; 49,3 года) назначался только НПВП (мелоксикам) 7,5 мг 2 р/сут, курсом 7–10 дней. Оценка динамики болевого синдрома по ЧРШ (боль в покое, боль при движении, боль при пальпации) на 10, 20 и 50-й дни показала, что эффективность терапии в группе НПВП + ХС выше, чем в группе НПВП. Выраженность боли в группе НПВП + ХС статистически значимо уменьшалась на 89,8%, в группе НПВП — на 68,3%. По шкале Освестри в группе НПВП + ХС получена более выраженная положительная динамика. При назначении комплексной терапии статистически значимо улучшились показатели функционального статуса больных — в 95,5% случаев по сравнению с группой НПВП — в 86,6%. Полученные результаты продемонстрировали, что применение внутримышечных инъекций исследуемого препарата в комплексной терапии БНЧС позволяет улучшить эффективность лечения.

Выполнено сравнение эффективности перорального применения ХП Сустагард® артро (порошок для приготовления раствора для приема внутрь), содержащего глюкозамина сульфат (ГС), и различных НПВП с целью уменьшения степени выраженности боли в нижней части спины. Одной из задач исследования была оценка уровня глюкозы в крови у больных, принимающих ХП [34]. Основным критерием включения была выраженность боли более 4 баллов по ЧРШ, костно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника при визуализации. Наблюдались 60 больных (76,7% женщин) с БНЧС, разделенных на две группы: терапия пациентов из 1-й группы (n=30; средний возраст — 53 года) включала назначение

Сустагард® артро (содержимое 1 пакета 1 р/сут внутрь) в течение 6 нед.; больные из 2-й (контрольной) группы (n=30; средний возраст — 49,1 года) получали инъекционные формы НПВП коротким курсом 3–7 дней. Статистических различий между группами по возрасту не было. Уменьшение выраженности болевого синдрома по ЧРШ и оценке функционального статуса (шкала Освестри) не имело статистически значимых различий, что свидетельствует о схожей эффективности терапии болевого синдрома как при пероральном приеме препарата Сустагард® артро, так и при применении НПВП. Следует отметить, что колебания уровня глюкозы на фоне приема ХП не выходили за верхнюю границу нормы, что важно для пациентов старшей возрастной группы с коморбидными заболеваниями.

Приведем краткую характеристику пациента с БНЧС и МТС. К данной категории больных могут быть отнесены лица в возрасте старше 50 лет, преимущественно женского пола, соответствующие критериям БНЧС, с МТС или без него. В равной степени препаратами выбора могут быть как комбинированная терапия НПВП + миорелаксант, НПВП + ХС (инъекции препарата Хондрогард®), так и, в ряде случаев, монотерапия пероральными ХП (Сустагард® артро).

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С БНЧС, ОА, ЛОКОМОТИВНЫМ СИНДРОМОМ И КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Важными моментами терапии лиц пожилого возраста с болевыми синдромами являются высокая коморбидность распространенного ОА различной локализации с отягощенным соматическим анамнезом, а также инволютивные изменения в физиологии человека, такие как саркопения (возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы), локомоторный синдром (неудовлетворительное состояние пациентов старше 60 лет, при котором им требуется или может потребоваться в ближайшем будущем посторонняя помощь из-за ухудшения функционального состояния опорно-двигательного аппарата, включающего патологию костной ткани, суставов, мышц и нервной системы) [35]. В основе ОА лежит деструкция всех составляющих элементов сустава (хряща, субхондральной кости, связок, капсулы, периартикулярных мышц). ОА у лиц старше 60 лет является частой причиной хронической боли с ограничением или утратой подвижности, травматизации. Для ОА любого типа характерна потеря мышечной силы (динапения) с последующим развитием саркодинапии и саркопении [36].

В одном из клинических исследований с участием 300 пациентов (средний возраст — 75,1 года, 87,3% женщин) с хроническим болевым синдромом дана оценка влияния мышечной массы и силы на интенсивность и длительность болевого синдрома у пациентов старше 60 лет [37]. При сравнении пациентов с нормальной мышечной массой и силой с пациентами с саркопенией, сниженной мышечной массой и силой выявили, что чем ниже у пациентов мышечная масса, тем интенсивнее и длительнее болевой синдром. Стратегии коррекции или замедления развития локомоторного синдрома должны включать в себя в первую очередь изменение двигательного режима и рациона питания (с добавлением в рацион витамина D, ГС и ХС) [36].

У пациентов в возрасте 60 лет артроз фасеточных суставов встречается чаще, чем у лиц более молодого возраста, как и ОА тазобедренных суставов [38, 39]. Обследование лиц в возрасте 67 лет, проведенное с использованием компьютерной томографии (КТ), выявило выраженные дегенеративно-дистрофические изменения на уровне поясничного отдела позвоночника (L4–L5, L5–S1) у 54% пациентов [40]. У пожилых пациентов при ОА и болях в спине местные формы НПВП (гели, мази, пластыри) предпочтительнее пероральных, поскольку риск развития сердечно-сосудистых событий (острого инфаркта миокарда) ниже [41]. У пожилых пациентов и лиц с риском развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) необходимо с осторожностью использовать НПВП, в том числе местно.

Снижение риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений при лечении пациентов старшего возраста со старческой астенией может быть достигнуто путем применения ХС и ГС. Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС при лечении ОА и саркопении [42–44]. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность ХС при болевом синдроме у пациентов с ОА коленного сустава.

В одном из исследований у пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах и БНЧС (при доказанной связи боли с ОА фасеточного сустава и дегенеративными изменениями межпозвоночного диска) дана оценка эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения ХС и ГС в совокупности с ежедневной физической активностью (ходьбой и индивидуально подобранным комплексом физических упражнений) [45]. В исследование вошли 70 пациентов, разделенных на 2 группы: в 1-й группе (n=35; средний возраст — 52,7 года; 68,6% женщин) использовалась интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогард®) по 2,0 мл (200 мг) в/м через день № 20 и ГС (Сустагард® артро) по 3,0 мл в/м (раствор 200 мг/мл; ампулы по 2 мл и 1 мл растворителя) через день № 20. Препараты вводили в режиме чередования: 1, 3, 5-й и т. д. день — ХС; 2, 4, 6-й и т. д. день — ГС. В группе контроля (n=35; средний возраст — 54,6 года; 65,7% женщин) применяли НПВП разных групп. Предложенная схема интермиттирующей терапии позволила добиться эффективного обезболивания в 91,4% случаев, прием НПВП — в 62,9%. В течение 6 нед. лечения ХС и ГС интенсивность боли в суставах уменьшилась на 62%, в спине — на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, существенных нежелательных явлений не отмечено, в том числе изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, выявлена тенденция к снижению уровня С-реактивного белка.

Можно ориентировочно охарактеризовать пациента с БНЧС, ОА, локомоторным синдромом и коморбидными заболеваниями. Во многих исследованиях под наблюдением находились пациенты в возрасте старше 60 лет, преимущественно женщины (от 65% до 85%). Схемы терапевтического воздействия на болевой синдром у лиц старшей возрастной группы назначаются крайне аккуратно, с учетом коморбидных заболеваний, инволютивных изменений, возможных побочных явлений от применения НПВП. С учетом последних рекомендаций европейских и американских ученых воздействие на боль у лиц пожилого возраста может быть достигнуто применением ХС и ГС.



Рис. 2. Предпочтительный выбор лекарственных препаратов для терапии болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательного аппарата

Хондрогард® является хорошо зарекомендовавшим себя инъекционным ХП для стартовой терапии ОА, с высоким уровнем доказательной базы. ХС включен в клинические рекомендации МЗ РФ для лечения хронической боли у пациентов пожилого и старческого возраста (уровень убедительности рекомендации — А; уровень достоверности доказательств — 1). Эксперты подчеркивают, что для купирования болевого синдрома в суставах рекомендуется использовать именно парентеральные формы ХС (100–200 мг/сут, через день, курс: 25–30 инъекций). Эффективность и безопасность применения ХС у пациентов с ОА подтверждены в многочисленных исследованиях, а также систематических обзорах и метаанализах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье была предпринята попытка представить «портрет» пациента с болевым синдромом и возможными схемами терапевтического воздействия в зависимости от локализации болевого синдрома и с учетом возрастного аспекта.

При всех перечисленных выше состояниях в клинической практике используются различные группы фармакотерапевтических препаратов. Препараты, обладающие выраженным противовоспалительным эффектом, такие как НПВП, назначают для купирования острого болевого синдрома, при обострении хронической боли. Препараты с хондропротективным типом действия используют с целью сохранить структуру хряща; ХП также обладают медленным противовоспалительным действием. Возможность длительного и безопасного курсового применения ХП (для инъекционного ХС — до 2 мес.) и существенно меньшее количество возможных нежелательных явлений по сравнению с НПВП позволяют широко применять ХП у пациентов старших возрастных групп, в том числе с сопутствующими коморбидными заболеваниями. Указанные обстоятельства диктуют необходимость персонализированного подхода при выборе тактики лечения болевых синдромов, с учетом ожидаемых клинических эффектов от применения препаратов, вариативности заболеваний и возраста пациента (рис. 2).

Таким образом, для купирования боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов и позвоночника короткими курсами используются НПВП, наряду с которыми возможно длительное применение ХП. Курсовое применение инъекционного ХС, обладающего не только анальгетическим, но и структурным действием на хрящ,

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

ХОНДРОГАРД®



БРЕНД № 1

среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата¹

**ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ (2020,2021),
ОДОБРЕННЫХ МИНЗДРАВОМ РФ**

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ рекомендован в четырех нормативных документах минздрава России² – клинических рекомендациях, регламентирующих лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника:



РЕКЛАМА.

ЛП-Н (000042)-(PF-RU)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного
и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25



**В УКАЗАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ
МИНЗДРАВА РФ ПРИВЕДЕНЫ ССЫЛКИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ХОНДРОГАРД® 7,8,9**



Лечение пациентов должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями¹⁰, согласно новым правилам оказания медицинской помощи, вступающим в силу с 01.01.2022

ПРАВИЛА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С 01.01.2022

С 01.01.2022 медицинская организация обязана обеспечивать оказание медицинскими работниками медицинской помощи на основе клинических рекомендаций¹⁰, а также создавать условия, обеспечивающие соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи (п. 2.1 ч. 1 ст. 79 Закона N 323-ФЗ, Письмо Минздрава России от 20.05.2021 N 17-4/И/1-7530)¹¹

Ссылки: 1. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M01AX25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года. 2. «Парентеральный хондроитина сульфат включен в клинические рекомендации «Коксартроз» (2021) и «Гонартроз» (2021)», Пресс-релиз, РМЖ Ревматология, 2021; 3. 2021 Гонартроз https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1; 4. 2021 Коксартроз https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1; 5. 2020 Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1; 6. 2020 Падения у пациентов пожилого и старческого возраста https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/600_2; 7. Алексеева Л.И., Анникин С.Г., Зайцева Е.М., Кашеверова Н.Г., Короткова Т.А., Шарлова Е.П., Чичасова Н.В., Имамбетдинова Г.Р., Бадюкин Н.В., Колова С.А. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом // РМЖ. 2013. № 32. С. 1624; 8. "Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом" <https://grs.rosminzdrav.ru/>; 9. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочин А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Гапустаев А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020. Т. 13. № 4. С. 399–410. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066>; 10. "Стандарты и порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации"; http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141711529d8da5a3fd5a6e7bac9da26bc0f1ce1c48b77a/; 11. Письмо Минздрава России от 20.05.2021 N 17-4/И/1-7530 «О переходе медицинских организаций на работу в соответствии с клиническими рекомендациями с 1 января 2022 года» http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_385664/;



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

является хорошо зарекомендовавшей себя мерой борьбы с болевым синдромом в суставах у пациентов с ОА, с накопленной доказательной базой эффективности и безопасности (в том числе с собственным метаанализом).

Благодарность

Редакция благодарит компанию ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

1. Caró-Juan M.A. Cervical myofascial pain syndrome. Narrative review of physiotherapeutic treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(1):105–115. DOI: 10.23938/ASSN.0058.
2. Thiem U., Lamsfuß R., Günther S. et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One*. 2013;8(4):e60753. DOI: 10.1371/journal.pone.0060753.
3. Шавловская О.А., Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Прокофьева Ю.С. Хронический болевой синдром при заболеваниях периартикулярных тканей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3):104–114. [Shavlovskaya O.A., Gordeeva I.E., Ansarov K.Sh., Prokofyeva Yu.S. Chronic pain syndrome in diseases of periarticular tissues. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(3):104–114 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012003104.
4. Murphy R., Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Educator Inspirat General Pract*. 2009;2(7):402–407. DOI: 10.1093/innovait/imp044.
5. Murphy R., Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1107.
6. Becker H.H., Redaelli M., Strauch K. et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18):1714–1720. DOI: 10.1097/brs.0b013e3181c18d656f.
7. Hoy D.G., Protani M., De R., Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):783–792. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
8. Wolsko P.M., Eisenberg D.M., Davis R. et al. Patterns and perception of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey. *Spine*. 2003;28(3):292–297. DOI: 10.1097/01.brs.0000042225.88095.7c.
9. Tegner H., Frederiksen P., Esbensen B.A. et al. Neurophysiological pain education for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–786. DOI: 10.1097/ajp.0000000000000594.
10. McIntosh G., Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102.
11. Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.А. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):90–95. [Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.A. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2020;12(6):90–95 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95.
12. Yoshimura N., Oka H., Muraki S. et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthopaed Sci*. 2011;16(6):768–777. DOI: 10.1007/s00776-011-0160-1.
13. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
14. Bruyere O., Honvo G., Verone 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):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
15. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
16. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11 [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2018;10(2):4–11 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11.
17. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7–16. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S. et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(Suppl. 2):7–16 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16.
18. Hoy D., March L., Woolf A. et al. The global burden of neck pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1309–1315. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204431.
19. Табеева Г.Р. Боль в шее: клинический анализ причин и приоритетов терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):69–75. [Tabeeva

- G.R. Neck pain: a clinical analysis of causes and therapy priorities. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(Suppl. 2):69–75 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2S-69-75.
20. Barreto T.W., Svec J.H. Chronic neck pain: nonpharmacologic treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(3):180–182.
21. Matsumoto M., Okada E., Ichihara D. et al. Age-related changes of thoracic and cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. *Spine*. 2010;35(4):1359–1364. DOI: 10.1097/brs.0b013e3181c17067.
22. Suzuki A., Daubs M.D., Hayashi T. et al. Patterns of cervical disc degeneration: analysis of magnetic resonance imaging of over 1000 symptomatic subjects. *Global Spine J*. 2018;8(3):254–259. DOI: 10.1177/2192568217719436.
23. Park M.S., Moon S.H., Kim T.H. et al. Relationship between modic changes and facet joint degeneration in the cervical spine. *Eur. Spine J*. 2015;24:2999–3004. DOI: 10.1007/s00586-015-4257-7.
24. Воробьева О.В. Цервикальная радикулопатия: диагностика и терапия. Эффективная фармакотерапия. 2012;2:40–45. [Vorobyeva O.V. Cervical radiculopathy: diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;2:40–45 (in Russ.)].
25. Kim R., Wiest C., Clark K. et al. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;33:77–83. DOI: 10.1016/j.msksp.2017.11.007.
26. Алексеев К.Э., Жемчужнова Н.Л., Хоменчук Н.В., и др. Опыт проведения комплексной медицинской реабилитации пациентов с цервикалгией. *Российский журнал боли*. 2018;2(56):102–103. [Alekseev K.E., Zhemchuzhnova N.L., Khomenchuk N.V. et al. Experience of complex medical rehabilitation of patients with cervicgia. *Russian Journal of Pain*. 2018;2(56):102–103 (in Russ.)].
27. Хондритина сульфат (Электронный ресурс). URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm (дата обращения: 07.06.2021). [Chondroitin sulfate (Electronic resource.) URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm (access date: 07.06.2021) (in Russ.)].
28. Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М. Эффективность сочетанного применения миорелаксантов и топических форм НПВП в противоболевой терапии цервикалгии и цервикобрахиалгии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(2–377):6–10. [Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M. Efficacy of combined use of muscle relaxants and topical forms of NSAIDs in anti-pain therapy of cervicgia and cervicobrachialgia. *Medical Alphabet*. 2019;1(2–377):6–10 (in Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-2(377)-6-10.
29. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Исаков Л.К. и др. Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):42–47 [Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Isakov L.K. et al. Efficacy and safety of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute neck and back pain. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2020;12(2):42–47 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-42-47.
30. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: КИ/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом». (Электронный ресурс). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 26.06.2021). [Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: КИ/1216-1 «Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondroguard®, solution for intramuscular injection 100 mg / ml (ZAO PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis». (Electronic resource.) URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (access date 26.06.2021) (in Russ.)].
31. Широкова Л.Ю., Мокроусова М.В., Горихова В.А. Клиническая эффективность комплексного подхода к лечению хронической неспецифической вертеброгенной цервикалгии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(8–1):27–31. [Shirokova L.Yu., Mokrousova M.V., Gorokhova V.A. Clinical efficiency of comprehensive approach to the treatment of the chronic non-specific vertebrogenic cervicgia. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(8–1):27–31 (in Russ.)].
32. Шавловская О.А., Романов И.Д. Оценка эффективности и переносимости комплексной терапии неспецифической поясничной боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7):64–68. [Shavlovskaya O.A., Romanov I.D. The assessment of efficacy and tolerability of complex low back pain therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):64–68 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202012007164.
33. Шавловская О.А., Романов И.Д., Прокофьева Ю.С. Опыт применения хондритина сульфата в комплексной терапии боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):75–81. [Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Prokofyeva Yu.S. Experience with chondroitin sulfate in the combination therapy of lower back pain. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2020;12(3):75–81 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-75-81.
34. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р., Кузнецов С.Л. Опыт применения хондропротектора Сустагард Артро (порошок) при болях в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):40–45. [Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Artemenko A.R., Kuznetsov S.L. Experience of using the chondroprotector Sustaguard Arthro (sash) in the treatment of lower back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):40–45 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911910140.
35. Ikemoto T., Arai Y.C. Locomotive syndrome: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:819–827. DOI: 10.2147/CIA.S148683.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Парентеральный хондроитина сульфат включен в клинические рекомендации «Коксартроз» (2021) и «Гонартроз» (2021) (пресс-релиз)



Парентеральный хондроитина сульфат рекомендован в четырех нормативных документах Минздрава России — клинических рекомендациях, регламентирующих лечение пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника: «Коксартроз» (2021), «Гонартроз» (2021), «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020), «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020). В указанных документах приведены ссылки на клинические исследования препарата Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

Согласно новым правилам оказания медицинской помощи, вступающим в силу с 1 января 2022 г., лечение пациентов должно проводиться в соответствии с клиническими рекомендациями.

В 2021 г. группа экспертов (ревматологи, травматологи-ортопеды, реабилитологи, неврологи, гериатры и клинические фармакологи) представила мультидисциплинарный Консенсус, посвященный месту и роли парентеральной формы хондроитина сульфата (ХС) — препарата Хондрогард® в терапии остеоартрита (ОА) с учетом анализа медико-социальных, клинических и фармакотерапевтических аспектов [1].

Одной из самых частых причин хронической боли у пациентов старше 60 лет являются болезни костно-мышечной системы, включая ОА. Распространенность хронической боли в старших возрастных группах варьирует в интервале 27–86% [2]. Падения в пожилом и старческом возрасте, в том числе связанные с прогрессированием ОА, регистрируются у 33% лиц в возрасте 65 лет и старше [3]. Смертность, связанная с падениями, увеличивается с возрастом, составляя от 50 на 100 000 человек в возрасте 65 лет и достигая 150 на 100 000 человек в 75 лет и 5252 на 100 000 человек в 85 лет [4].

Распространенность ОА оценивается от 7,5% в молодом возрасте до 40% в возрасте старше 65 лет. ОА страдают больше 250 млн человек во всем мире [5]. ОА тазобедренного сустава и коленного сустава вместе занимают 11-ю строку основных заболеваний, которые приводят к общей инвалидности: суммарное количество лет жизни, прожитых с инвалидностью, вызванной ОА, с 1990 г. увеличилось на 64%, и в 2010 г. число больных ОА достигло 17 млн человек [6]. Ежегодно в мире проводится не менее 1 млн операций эндопротезирования тазобедренного сустава [7].

Рабочая группа ESCEO (2019) обозначила рецептурный ХС в качестве сильной рекомендации (при поддержке 81% экспертов) для лечения пациентов с ОА коленного сустава, начиная с первого этапа лечения ОА и в рамках длительной базисной терапии [8].

Являясь высокомолекулярным мукополисахаридом, ХС влияет на воспаление и обменные процессы в гиалиновом хряще, синтез эндогенных протеогликанов, способствуя замедлению дегенеративных изменений в суставах и позвоночнике и сохранению хряща.

Хондроитина сульфат в составе препарата Хондрогард® соответствует критериям фармацевтической стандартизации по показателям чистоты и содержания действующего вещества, что доказали авторы исследования [9].

Клиническая эффективность применения Хондрогарда (раствор для внутрисуставного и внутримышечного введения 100 мг/мл) в терапии ОА показана в метаанализе, объединившем результаты 8 контролируемых ис-

следований Хондрогарда, проведенных в России (n=771, возраст 53,6±6,2 года) [10].

Эксперты включили парентеральную форму ХС в клинические рекомендации, одобренные Минздравом России, — «Коксартроз» (2021) (уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 1) и «Гонартроз» (2021) (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) — для консервативного лечения ОА, начиная с ранних стадий заболевания. ХС также включен в клинические рекомендации 2020 г. «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1). В указанных документах приведены ссылки на клинические исследования Хондрогарда.

С 1 января 2022 г. в России вступают в силу новые правила оказания медицинской помощи в соответствии с клиническими рекомендациями [11], что позволит повысить качество терапии.

Эксперты мультидисциплинарного Консенсуса «Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита» (2021) на основании результатов фармацевтических и клинических исследований пришли к заключению, что парентеральный ХС (Хондрогард®) может быть рекомендован для стартовой терапии пациентов с ОА любой локализации на всех стадиях заболевания, на этапах оказания травматологической и реабилитационной помощи (в том числе до и после эндопротезирования), а также для пациентов с коморбидными заболеваниями и при наличии ограничений к применению НПВП.

О компании «ФармФирма «Сотекс»

ЗАО «ФармФирма «Сотекс» — основа производственного сегмента ГК «Протек», одно из наиболее высокотехнологичных и инновационных фармацевтических предприятий России. Портфель «Сотекса» включает свыше 200 наименований лекарственных средств. Основные направления: ревматология, неврология, онкология, нефрология, психоневрология. Продукция компании «Сотекс» поставляется в 20 стран ближнего и дальнего зарубежья, включая государства — члены ЕС. Хондрогард® применяется в лечении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника и занимает лидирующие позиции в сегменте инъекционных препаратов с МНН «хондроитина сульфат».

Подробнее на www.sotex.ru. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Есть ли преимущества у комбинированных анальгезирующих средств по сравнению с монотерапией?

К.м.н. И.С. Дыдыкина¹, Е.В. Арутюнова², к.м.н. П.С. Коваленко¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день известно, что недостаточный контроль боли приводит к снижению качества жизни пациентов, удлинению периода восстановления и повышению смертности. Таким образом, рациональный выбор и безопасное использование лекарственных средств при лечении боли и воспаления относятся к числу основных задач практикующего врача. В данной статье обсуждается возможность использования комбинации парацетамола и диклофенака при лечении боли различного генеза. Представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность применения данной комбинации у пациентов с костно-мышечными заболеваниями, а также после перенесенных оперативных вмешательств, при зубной боли и др. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и диклофенака позволяют использовать меньшую дозу лекарственных средств при сохранении или увеличении их терапевтического эффекта. Подобный подход является перспективной стратегией для максимального увеличения соотношения «польза/риск» при фармакотерапии боли, особенно у коморбидных и пожилых пациентов. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности диклофенака, позволяют считать применение этой комбинации целесообразным и оправданным.

Ключевые слова: боль, парацетамол, диклофенак, НПВП, коморбидность, фармакотерапия боли, комбинированное анальгезирующее средство.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С. Есть ли преимущества у комбинированных анальгезирующих средств по сравнению с монотерапией? РМЖ. 2021;7:40–43.

ABSTRACT

Are there any benefits of combined analgesics compared to monotherapy?

I.S. Dydykina¹, E.V. Arutyunova², P.S. Kovalenko¹

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

Nowadays, it is known that inadequate pain management leads to a decrease in the life quality of patients, an extension of the recovery period and an increase in mortality. Thus, the rational choice and safe use of medicines in the treatment of pain and inflammation is one of the main tasks of a practicing physician. This article discusses the possibility of using a combination of paracetamol and diclofenac in the treatment of pain of various origins. The results of randomized controlled trials are presented, in which the efficacy and safety of this combination were studied in patients with musculoskeletal diseases, as well as after surgery, toothache, etc. Different mechanisms of action and administration localizations of paracetamol and diclofenac allow using a lower dose of drugs while maintaining or increasing their therapeutic effect. This approach is a promising strategy for maximizing the benefit-risk ratio in the pharmacotherapy of pain, especially in comorbid and elderly patients. Various mechanisms of action and administration localizations of paracetamol and NSAIDs, in particular diclofenac, allow considering this combination appropriate and justified.

Keywords: pain, paracetamol, diclofenac, NSAIDs, comorbidity, pharmacotherapy of pain, combined analgesics.

For citation: Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S. Are there any benefits of combined analgesics compared to monotherapy? RMJ. 2021;7:40–43.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление — критически важный процесс, определяющий сохранение гомеостаза после повреждения ткани (инфекция, травма, аутоиммунные нарушения и др.) и реализуемый путем сложных каскадов физиологических и патофизиологических реакций. Оно может протекать субклинически, распространяться во все ткани, в том числе сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки пери-

ферической и центральной сенситизации. Фундаментальными признаками воспаления являются боль (*dolor*), покраснение (*rubor*), отек (*tumor*), жар (*color*) и нарушение функции (*functio laesa*). Именно боль (острая или хроническая) является причиной обращения пациентов за помощью к врачу, поиска способов ее устранения. Определение экспертов Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) гласит: «Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным

повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Боль — это не только ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, но и эмоциональное переживание. Существует несколько классификаций боли в зависимости от длительности, времени возникновения, интенсивности проявления, локализации и др. Значимой особенностью воспалительной боли (в противоположность нейропатической боли) является повышенная чувствительность в области поражения, проявляющаяся аллодинией (ранее безвредные стимулы вызывают боль) и гипералгезией (болевые ощущения неадекватны силе воздействия). Подобные явления, безусловно, имеют физиологическое и эволюционное объяснение, поскольку они побуждают пациента сохранять неподвижность поврежденной области, что способствует предотвращению повторной травматизации.

Часто избыточно выраженная и некупируемая боль в значительно большей степени влияет на снижение качества жизни и инвалидизацию пациента, чем собственно заболевание, симптомом которого она является. Так, пациенты с ревматоидным артритом обычно называют боль наиболее беспокоящим проявлением болезни, нарушающим физическую, психологическую и социальную активность [1, 2]. Прогноз относительно возможности адекватного обезболевания может быть неблагоприятным даже при оптимальном контроле других симптомов заболевания [3]. Также было показано, что недостаточный контроль боли в послеоперационном периоде приводит к повышению смертности, снижению качества жизни, удлинению периода восстановления и пролонгации приема опиоидных анальгетиков, обладающих негативным влиянием на организм пациента [4]. Беспокойство вызывает возможность хронизации болевого синдрома, что связано, по-видимому, с персистенцией воспаления, а также с феноменом центральной сенситизации. С хронической болью сталкиваются 25–35% пациентов в Европе [5–7]. В исследовании, включавшем 2184 пациента, было показано, что за 4 года наблюдения у 78,5% пациентов с хронической болью контроль над болью так и не был достигнут [8].

Подходы к купированию болевого синдрома

Несмотря на то, что арсенал лекарственных препаратов для избавления от боли велик, фармакотерапия боли до сих пор вызывает затруднения, зачастую оказывается неадекватной или неэффективной, сопровождается возникновением неблагоприятных реакций. Рациональный выбор и безопасное использование лекарственных препаратов всегда находятся в центре внимания. Для купирования боли используют неопиоидные анальгетики, представленные, в первую очередь, парацетамолом, местные анестетики, локальные, пероральные и парентеральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты опиоидного ряда и адъювантные средства, такие как глюкокортикоиды, антидепрессанты и антиконвульсанты [9, 10].

На протяжении многих лет парацетамол остается препаратом первой линии для лечения боли у детей, беременных женщин, пожилых людей, пациентов с остеоартритом, головными болями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата [11]. Некоторые авторы называют парацетамол «слабым» анальгетиком, поскольку он эффективен при боли, ассоциированной с легко или умеренно выражен-

ным воспалением, но оказывает недостаточное обезболивающее действие в качестве монопрепарата при активных воспалительных процессах, например при ревматоидном артрите или приступе подагры, что объясняют снижением его активности при высоких концентрациях арахидоновой кислоты и пероксидов [9, 12, 13]. В то же время парацетамол обладает рядом преимуществ, которые не позволяют отказаться от его использования в клинической практике. При использовании парацетамола в терапевтических дозах (до 3–4 г в сутки) отмечается хорошая переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта и отсутствие значимого влияния на агрегацию тромбоцитов. До настоящего времени не представлено убедительных доказательств его гепатотоксичности, за исключением случаев передозировки, назначения препарата на фоне заболевания печени или употребления с алкоголем [14, 15].

Фокус на комбинацию парацетамола и НПВП

Рациональным шагом стала разработка препаратов, объединяющих парацетамол и НПВП. Последние являются универсальным лекарственным средством, созданы для устранения воспаления и боли. Используются врачами всех специальностей более 100 лет. За этот период удалось установить сравнительную эффективность препаратов этой группы, определить факторы риска и меры профилактики «ожидаемых побочных эффектов», таких как поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, нарушения агрегации тромбоцитов, функции почек и др. Комбинация НПВП и парацетамола позволяет использовать меньшую дозу препаратов при сохранении или увеличении их терапевтического эффекта. Подобный подход является перспективной стратегией для максимального увеличения соотношения «польза/риск» при фармакотерапии боли, особенно в группе коморбидных и пожилых пациентов.

Подтверждение этому продемонстрировано в обзоре, где были проанализированы результаты 21 клинического исследования (n=1909). В послеоперационном периоде комбинация парацетамола и НПВП была более эффективна, чем применение парацетамола или НПВП в монорежиме, в 85% и 64% релевантных исследований соответственно [16]. К схожим выводам пришли авторы другого обзора, также оценивавшие эффективность обезболевания в послеоперационном периоде: назначение парацетамола дополнительно к НПВП усиливало обезболивающее действие [17].

Среди возможных вариантов комбинаций препаратов перспективным представляется сочетание парацетамола и диклофенака. В метаанализе J.W. Busse et al. [18], в котором проводилось сравнение различных вариантов вмешательств при мышечно-скелетных травмах и повреждениях, препараты, содержащие диклофенак и парацетамол, оказались одними из наиболее эффективных в уменьшении боли и облегчении других симптомов в первые 2 ч после приема.

Целесообразность применения комбинации парацетамола и диклофенака не вызывает сомнений при послеоперационном обезболивании. В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 120 пациенток после операции кесарева сечения, проводилось сравнение интенсивности болевого синдрома на разных послеоперационных сроках. По окончании операции пациентки из 1-й группы получали диклофенак в лекарственной форме «суппози-

торий» ректально (2 суппозитория) и парацетамол в дозе 1 г внутривенно болюсно; затем пациентки получали указанные препараты каждые 4 ч в течение 12 ч. Пациенткам из 2-й группы вводили 20 мг меперидина внутривенно болюсно после операции и далее каждые 4 ч в течение 12 ч. Наличие боли непосредственно при пробуждении отмечали 23,3% пациенток 1-й группы и 38,3% — 2-й группы ($p=0,009$), через 6 ч — 16,7% и 38,7% ($p=0,01$) соответственно, через 12 ч — 15% и 38,3% ($p=0,002$) соответственно [19]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании участвовало 78 пациенток, также перенесших операцию кесарева сечения, которые были распределены в 3 группы. Пациентки из 1-й группы получали 1 г парацетамола в лекарственной форме «суппозитории ректальные» сразу по окончании операции, затем через каждые 6 ч 1 г парацетамола перорально и через каждые 8 ч плацебо диклофенака перорально; пациентки во 2-й группе получали диклофенак в дозе 100 мг в лекарственной форме «суппозитории ректальные», плацебо парацетамола через каждые 6 ч и диклофенак 50 мг перорально через каждые 8 ч; пациентки из 3-й группы получали после операции суппозиторий, содержащий 1 г парацетамола и 100 мг диклофенака, затем парацетамол в дозе 1 г перорально через каждые 6 ч и диклофенак в дозе 50 мг перорально через 8 ч. Всего принимали по 4 таблетки парацетамола или плацебо парацетамола и по 3 таблетки диклофенака или плацебо диклофенака. Также у каждой пациентки была установлена система для внутривенного введения морфина для осуществления анальгезии, контролируемой пациентом. Первичной конечной точкой эффективности являлось количество морфина, введенное в течение 24 ч после операции. Было установлено, что пациентки, у которых применяли комбинацию парацетамола и диклофенака, получили на 38% меньше морфина, чем пациентки, у которых применялся только парацетамол ($33,8 \pm 23,9$ мг и $54,5 \pm 28,5$ мг соответственно, $p=0,02$). Статистически значимых различий с группой диклофенака выявлено не было [20]. Однако данные о преобладании эффекта комбинированной терапии над монотерапией диклофенаком были представлены в ряде других работ. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании с участием 60 пациенток, направленных на плановую гинекологическую операцию, у пациенток, которые получали перед операцией парацетамол в дозе 1,5 г и диклофенак в дозе 100 мг в лекарственной форме «суппозитории ректальные», потребность в морфине в послеоперационном периоде была наименьшей в сравнении с потребностью у пациенток, получивших перед операцией парацетамол или диклофенак в монорежиме ($p<0,01$) [21]. Сходные положительные результаты были получены при изучении 108 педиатрических пациентов 3–8 лет, направленных на паховую герниопластику. За 1 ч до операции пациентам были однократно ректально введены диклофенак 1 мг/кг, парацетамол 40 мг/кг или их комбинация ($n=36$ в каждой группе). Суммарная доза морфина, полученного в послеоперационном периоде по требованию пациентов, составила в среднем $3,6 \pm 0,8$ мг, $5,5 \pm 1,5$ мг и $2,9 \pm 1,5$ мг для групп диклофенака, парацетамола и комбинированной терапии соответственно ($p<0,01$ по сравнению с показателем у пациентов из группы парацетамола и $p<0,05$ по сравнению с показателем у пациентов из группы диклофенака). Число доз морфина также было статистически ниже при совместном применении диклофенака и парацетамола ($p<0,05$) [22].

Преобладание эффектов двойной анальгезии над монотерапией парацетамолом или диклофенаком в послеоперационном периоде было продемонстрировано и в других работах, в т. ч. при аортокоронарном шунтировании, лапаротомии, мастэктомии с немедленной реконструкцией груди, операции по поводу расщелины неба [23–26]. Достаточно широко исследовано применение диклофенака и парацетамола в стоматологии. В двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое вошли 120 пациентов с умеренной или сильной болью вследствие хирургического удаления зубов мудрости, сравнили обезболивающее действие различных лекарственных средств и комбинаций: диклофенак 100 мг; парацетамол 1 г; парацетамол 1 г в комбинации с кодеином 60 мг; диклофенак 100 мг в комбинации с парацетамолом 1 г; диклофенак 100 мг в комбинации с парацетамолом 1 г и кодеином 60 мг. Все препараты использовали в лекарственной форме «таблетки» и принимали перорально. Таблетки диклофенака были покрыты кишечнорастворимой оболочкой. Пациентам было предложено оценивать интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и степень купирования боли по шкале PAR (Pain Relief Scale) каждые 30 мин в течение 8 ч после приема препарата. Испытуемые, получившие парацетамол и диклофенак (в сочетании с кодеином и без него), отмечали более удовлетворительное облегчение боли и ее меньшую интенсивность, чем пациенты в других группах ($p<0,05$). Дополнительное применение кодеина в сочетании с парацетамолом и диклофенаком не показало статистически значимого повышения эффективности обезболивания [27].

Другое исследование было посвящено оценке различных стратегий обезболивания у пациентов с умеренной или сильной болью, связанной с необратимым пульпитом. После эндодонтического лечения 170 участников получили одно из следующих лекарственных средств или комбинаций: парацетамол 1 г; парацетамол 1 г и ибупрофен 600 мг; парацетамол 1 г и мефенамовая кислота 500 мг; парацетамол 1 г и диклофенак калия 50 мг; плацебо. Далее пациентам было предложено ежедневно оценивать интенсивность боли по вербальной и числовой оценочной шкале в течение 8 ч после приема анальгетиков. Наилучший результат отмечался у больных, принимавших парацетамол в сочетании с ибупрофеном или диклофенаком ($p<0,05$) [28].

Большой интерес вызывает возможность использования комбинированной анальгезии при поражениях костно-мышечной системы у ревматологических больных. Наблюдения об усилении положительного анальгетического действия при применении парацетамола у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих НПВП, имеют большую историю. Отмечается, что двойная терапия анальгетиками способствует более выраженному обезболиванию и улучшению показателей суставного индекса Ричи [29]. Также высказывается мнение о том, что сочетание НПВП и парацетамола при остеоартрите обеспечивает большее облегчение болевого синдрома, чем монотерапия, а потенциальный риск нежелательных побочных эффектов минимален при использовании этой комбинации с ограничением суточной дозы парацетамола до 2 г [30]. В связи с этим весьма примечательным представляется мультицентровое исследование с включением 199 пациентов с остеоартритом в периоде обострения. Участники были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе больные получали ацеклофенак 100 мг и парацетамол 500 мг, во 2-й группе — только ацеклофенак 100 мг. В обе-

их группах больные получали назначенные препараты 2 р/сут в течение максимум 10 дней. Было установлено, что двойная терапия способствовала более эффективному обезболиванию в течение 4 ч после первого приема препаратов ($p < 0,05$), также она была связана с большей удовлетворенностью проводимым лечением и пациентов, и лечащих врачей ($p < 0,05$) [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональный выбор и безопасное использование лекарственных средств при лечении боли и воспаления являются основными задачами врача. Получены убедительные клинические доказательства, свидетельствующие о значительной эффективности такого подхода при лечении воспалительной боли у пациентов с различными заболеваниями. Одним из препаратов, позволяющих реализовать данную стратегию, является Паноксен®, содержащий диклофенак 50 мг и парацетамол 500 мг в одной таблетке. Показанием к применению препарата является воспалительная боль различного генеза, в т. ч. при дегенеративных и воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит; заболевания околосуставных тканей (тендовагинит, бурсит); посттравматические болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением; зубная боль. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и НПВП, в частности диклофенака, позволяют считать применение данной комбинации целесообразным и оправданным.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Оксфорд Лабораториз Пвт. Лтд.» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии (AAA-A-19-119021190148-3, 0514-2019-0005).

Литература

- Heiberg T., Kvien T.K. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):391-397. DOI: 10.1002/art.10515.
- Da Rocha Castelar Pinheiro G., Khandker R.K., Sato R. et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: an observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):334-340.
- Lee Y.C., Cui J., Lu B. et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R83. DOI: 10.1186/ar3353.
- Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-2298. DOI: 10.2147/JPR.S144066.
- Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth.* 2001;87:3-11. DOI: 10.1093/bja/87.1.3.
- Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolau A. et al. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Economics.* 2010;13:571-581. DOI: 10.3111/13696998.2010.516709.
- Leuter C., Piroli A., Marinangeli F. et al. Care strategies and therapeutic pathways for chronic pain patients in Abruzzo Region, Italy. *Ann Ig.* 2017;29:63-72. DOI: 10.7416/ai.2017.2133.
- Elliott A.M., Smith B.H., Hannaford P.C. et al. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain.* 2002;99:299-307. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00138-0.
- Varrassi G., Alon E., Bagnasco M. et al. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther.* 2019;36(10):2618-2637. DOI: 10.1007/s12325-019-01053-x.
- Fine P.G. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. *Pain Med.* 2012;13 Suppl 2:S57-66. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01307.x.
- Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther.* 2000;7(2):143-147.
- Van Rensburg R., Reuter H. An overview of analgesics: NSAIDs, paracetamol, and topical analgesics Part 1. *S Afr Fam Pract.* 2019;61:S4-S10. DOI: 10.1080/20786190.2019.1610228.
- Przybyła G., Szychowski K., Gmiński J. Paracetamol — An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48:3-19. DOI: 10.1111/1440-1681.13392.
- Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of Paracetamol. *Drug Safety.* 2005;28(3):227-240. DOI: 10.2165/00002018-200528030-00004.
- McCrae J.C., Morrison E.E., MacIntyre I.M. et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-2230. DOI: 10.1111/bcp.13656.
- Ong C.K., Seymour R.A., Lirk P., Merry A.F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170-1179. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
- Hyllested M., Jones S., Pedersen J.L., Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth.* 2002;88(2):199-214. DOI: 10.1093/bja/88.2.199.
- Busse J.W., Sadeghirad B., Oparin Y. et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):730-738. DOI: 10.7326/M19-3601.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Сила двух компонентов
против боли и воспаления**



- Комбинация Парацетамола с НПВП обеспечивает более выраженный обезболивающий эффект в сравнении с монотерапией каждым из них^{1,2}
- Парацетамол быстро купирует боль — уже через 11 минут³
- Диклофенак оказывает выраженный противовоспалительный эффект^{1,3}

1. Л.С. Страчунский, «Нестероидные противовоспалительные средства», 2008. 2. Ong CK и соавт. // *Anesth Analg.* 2010 Apr 1; 110(4). 3. Машковский М.Д. «Лекарственные средства», 2014.

РУ №: П N009777
РЕКЛАМА

Производитель Oxford Laboratories Pvt.Ltd

OXFORD

Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лила^{1,2}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день основной целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии, а альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в течение 6 мес. у каждого больного. Представлены данные по эффективности и безопасности оригинального препарата этанерцепта и его биоаналога препарата Эзелзи[®], зарегистрированного в РФ. Показана иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), особое внимание уделено ингибиторам фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Указаны преимущества этанерцепта перед другими иФНО- α , связанные с его низкой иммуногенностью. Рассмотрены предикторы достижения ремиссии при лечении этанерцептом и возможность сохранения ремиссии при уменьшении его дозы вдвое. Показана сопоставимость фармакокинетики, эффективности и безопасности биоаналога этанерцепта в сравнении с оригинальным этанерцептом по данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого 48-недельного исследования. Также представлены данные о сохранении эффективности и безопасности этанерцепта при переключении с оригинального этанерцепта на биоаналог. Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволяет снизить стоимость лечения, охватить большее количество пациентов за счет снижения затрат на терапию и увеличить доступность оптимальной терапии при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: этанерцепт, эффективность, безопасность, иммуногенность, биоаналог, ревматоидный артрит.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лила А.М. Этанерцепт и его биоаналог в лечении ревматоидного артрита: эффективность и безопасность. РМЖ. 2021;7:44–49.

ABSTRACT

Etanercept and its biosimilar in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and safety

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Nowadays, the main goal of rheumatoid arthritis treatment is to achieve remission, whereas the alternative goal is to achieve low disease activity for six months in every patient. The article presents data on the efficacy and safety of the original drug — etanercept — and its biosimilar Erelzi[®], registered in the Russian Federation. The data on the immunogenicity of genetically engineered biological drugs (GEBD) with an emphasis on the tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors are presented. The article indicates the benefits of etanercept over other TNF- α inhibitors associated with its low immunogenicity. Predictors of an increase in the odds ratio for achieving remission with etanercept treatment and the possibility of maintaining remission with a halving of etanercept dose were presented. As for etanercept biosimilar, data on the comparability of pharmacokinetics with the original drug were presented, as well as the results of a multicenter randomized double-blind 48-week study that showed comparability of efficacy and safety compared with the original etanercept. The data on the preservation of treatment efficacy and safety when switching from the original etanercept to this biosimilar were also presented. The introduction of GEBD biosimilars into clinical practice makes it possible to reduce the treatment cost (covering more patients) and increase the availability of optimal therapy for patients with rheumatic diseases.

Keywords: etanercept, efficacy, safety, immunogenicity, biosimilar, rheumatoid arthritis.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Etanercept and its biosimilar in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and safety. RMJ. 2021;7:44–49.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение ревматоидного артрита (РА) в XXI в. претерпело кардинальные изменения. С внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) реализуется основной принцип стратегии лечения РА — лечение до достижения цели (Treat to Target) [1]. Главной целью лечения в соответствии с этой стратегией является достижение ремиссии, а альтернативной целью — достижение низкой активности заболевания в те-

чение 6 мес. у каждого больного. Без использования ГИБП поставить такую цель в лечении РА было невозможно. Хотя следует отметить, что при раннем назначении в соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–4] классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (кБПВП), якорным среди которых является метотрексат (МТ), и контроле лечения можно добиться ремиссии, но, как правило (по данным различных авторов, от 24% до 70% случаев), поз-

же 6 мес. [5–7]. В таких случаях при лечении РА показана коррекция терапии: при отсутствии прогностически неблагоприятных факторов (стабильно умеренная или высокая активность заболевания, быстрое развитие нарушений функции суставов и их эрозии, большое число припухших суставов, появление системных поражений, устойчиво высокая концентрация ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду) используются другие ксБПВП, а больным с неблагоприятным прогнозом показано назначение ГИБП или таргетных синтетических БПВП (тсБПВП).

Первыми ГИБП, используемыми в клинике, были ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). Цитокин ФНО- α — один из наиболее изученных провоспалительных цитокинов [8, 9], связь его с мембранными рецепторами различного молекулярного веса (75 Kd и 55 Kd) вызывает активацию факторов транскрипции с последующим изменением активности ряда генов, что приводит к синтезу медиаторов воспаления [10]. В настоящее время зарегистрировано 5 иФНО- α (иФНО- α), 4 из которых являются моноклональными антителами (инфликсимаб, адалимумаб, голimumаб и цертолизумаб пэгол), тогда как этанерцепт не имеет Fab-фрагмента, вместо которого расположен рецептор ФНО, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 человека [11]. Подобного рода изменение в структуре белка имеет важное клиническое значение, поскольку у рецептора и Fc-фрагмента практически нет антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсибилизацию организма к этанерцепту. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых стимулируют выработку антител к препарату (АТП).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТАНЕРЦЕПТА ПРИ РА

Этанерцепт был первым ГИБП, одобренным в 1998 г. для применения в клинической практике. Его эффективность при раннем и развернутом РА была доказана во множестве рандомизированных клинических исследований (РКИ), обобщена в многочисленных систематических обзорах и метаанализах [12–14]. Была определена оптимальная доза этанерцепта (25 мг 2 р/нед. или 50 мг 1 р/нед.), которая позволяет достичь оптимальной равновесной концентрации препарата, сохраняющейся в течение всего периода лечения [15]. В исследованиях TEMPO [16] и COMET [17] продемонстрирована более высокая эффективность этанерцепта в комбинации с МТ, чем в монотерапии, степень подавления активности и прогрессирования РА возрастает при использовании более высоких доз МТ [18]. По данным метаанализа 2019 г., обобщившего клинический опыт 27 клинических исследований по 10 препаратам активной терапии, среди которых 8 ГИБП (абатацепт, адалимумаб, анакинра, голimumаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт, тоцилизумаб) и 2 ингибитора JAK (барицитиниб, тофациитиниб), был проведен сравнительный анализ эффективности по критериям ACR50, выявивший наибольшее снижение активности РА на фоне применения этанерцепта [19].

Этанерцепт в комбинации с МТ надежно подавляет прогрессирование РА: количество больных без прогрессирования при лечении более года достигает 90% [17]. Частота достижения ремиссии, по данным РКИ, после года терапии

комбинацией этанерцепта и МТ составляла 50% [17], продолжение комбинированного лечения более года позволило сохранить ремиссию у 85,2% больных, а при отмене МТ (монотерапия этанерцептом между 52-й и 104-й неделями) ремиссия сохранялась у 69,8% больных ($p=0,077$) [20]. При изучении безопасности терапии этанерцептом, по данным РКИ, национальных регистров и постмаркетинговых наблюдений, было показано, что он реже других иФНО- α способствует развитию инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью [21–23]. При сравнительной оценке частоты случаев туберкулеза (ТБ) после внедрения рекомендаций по скринингу и контролю за ТБ-инфекцией было выявлено 10 (0,21%) случаев среди 4590 пациентов в 16 РКИ инфликсимаба, 9 (0,12%) случаев среди 7009 пациентов в 21 РКИ адалимумаба и 4 (0,05%) случая среди 7741 пациента в 26 РКИ этанерцепта [21].

Хотя иФНО- α не различаются по противовоспалительной эффективности, развитие вторичной неэффективности чаще отмечается при использовании моноклональных антител, особенно химерного препарата инфликсимаба. По данным национальных регистров Дании (DANBIO) [24] и Италии (GISEA) [25], лечение этанерцептом сопровождалось меньшим риском отмены из-за неэффективности или непереносимости, чем лечение инфликсимабом или адалимумабом, а продолжительность лечения этанерцептом была достоверно большей ($p<0,01$). Отмечена стабильная эффективность этанерцепта в сроки до 10 лет как при раннем, так и при развернутом РА [26]. Иммуногенность при лечении иФНО- α , вызванная выработкой АТП, во многих случаях служит причиной прекращения лечения из-за неэффективности или развития нежелательных реакций (НР) (рис. 1) [27, 28]. Это объясняет высокую 12-летнюю выживаемость терапии, отмеченную в итальянском регистре, при применении этанерцепта — 60,2%, тогда как для моноклональных антител (инфликсимаба и адалимумаба) она не превышала 20% [29].

В систематическом обзоре, включившем 394 исследования (443 публикации) [30], приводятся данные о том, что нейтрализующие АТП выявлялись нередко при лечении такими иФНО- α , как адалимумаб, инфликсимаб, голimumаб, цертолизумаб пэгол, но очень редко при использовании этанерцепта. У пациентов с наличием АТП биологические концентрации ГИБП в сыворотке крови были ниже, чем у пациентов без АТП, для адалимумаба (гуманизированная молекула) и инфликсимаба (химерная молекула) эти различия были статистически значимыми. До 50% пациентов, получающих адалимумаб и инфликсимаб, имеют АТП [30]. Этанерцепт содержит только человеческий протеин — рецептор к ФНО вместо Fab-фрагмента с гипервариабельными областями, поэтому отличается низкой иммуногенностью [31]. Это, наряду с высокой клинической эффективностью, дает возможность применения препарата в монотерапии (без ксБПВП), что важно для больных, не переносящих ксБПВП. Безусловно, на иммуногенность, помимо молекулярной структуры препарата, могут оказывать влияние различные факторы: сопутствующее применение МТ или других иммуносупрессивных/антипролиферативных препаратов, профили гликозилирования, ферментации, очистки, рецептуры (образование агрегатов), режим введения (внутримышечно, подкожно и внутривенно), дозирование, продукты деградации и примеси, а также пол пациента, этническая принадлежность, сопут-

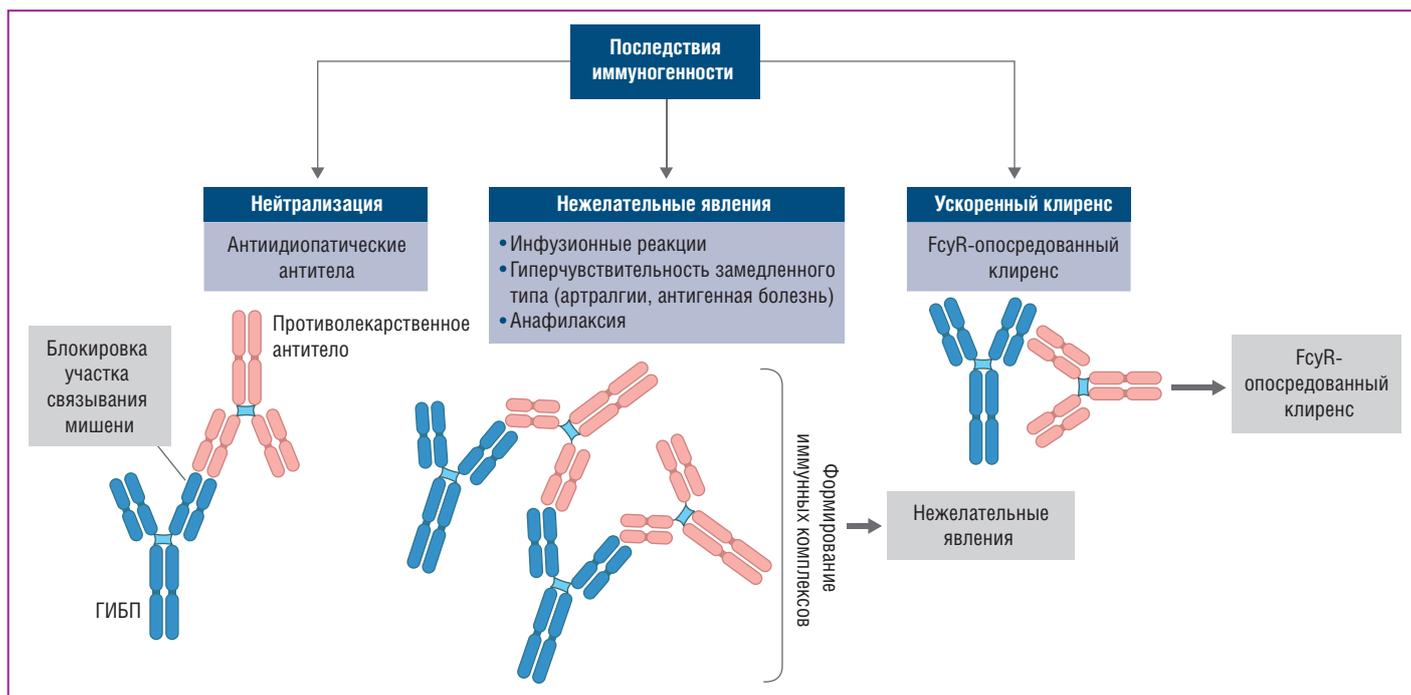


Рис. 1. Ключевые направления последствий иммуногенности [27, 28]

Таблица 1. Частота образования АТП [27, 30]

ГИБП	Нозология						Диапазон
	РА	ПсА	ИЮА	АС	БК	ЯК	
АБА	2-20 (7)	-	2-11 (2)	-	-	-	2-20 (9)
АДА	0-57 (37)	0-54 (8)	6-33 (6)	8-39 (9)	0-35 (13)	3-5 (3)	0-57 (76)
ЦЗП	2,8-37 (7)	-	-	3-25 (6)	-	-	2,8-37 (13)
Биоаналог ЭТН	0-0,3 (1)	-	-	-	-	-	0-0,3 (1)
ЭТН	0-13 (25)	0 (3)	0-6 (2)	0 (4)	-	-	0-13 (34)
ГОЛ	2-10 (11)	6 (1)	0-6,4 (2)	-	-	0-19 (8)	0-19 (22)
ИНФ	8-62 (48)	15-33 (3)	26-42 (2)	61-69 (10)	3-83 (29)	6-46 (10)	3-83 (102)
Биоаналог ИНФ	26-52 (2)	-	-	27 (1)	21 (1)	24 (1)	21-52 (5)
РТК	0-21 (8)	-	-	-	-	-	0-21 (8)
ТОЦ	0-16 (14)	-	1-8 (8)	-	-	-	0-16 (22)
СЕК	-	8-11 (8)	-	0-0,3 (3)	-	-	0-11 (6)
УСТ	-	8-11 (3)	-	4-8,6 (10)	0-1 (2)	-	0-11 (15)

Примечание. АБА — абатацепт, АДА — адалимумаб, ЦЗП — цертолизумаб пэгол, ЭТН — этанерцепт, ГОЛ — голимумаб, ИНФ — инфликсимаб, РТК — ритуксимаб, ТОЦ — тоцилизумаб, СЕК — секукинумаб, УСТ — устекинумаб, АТП — антитела к препарату, РА — ревматоидный артрит, ПсА — псориатический артрит, ИЮА — идиопатический ювенильный артрит, АС — анкилозирующий спондилит, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит. Данные представлены в виде долей пациентов, у которых вырабатывались АТП, в различных РКИ, в скобках указано количество РКИ.

ствующие заболевания [30, 32]. Частота образования АТП значительно различается при разных нозологических формах (табл. 1) [27, 30].

Наибольшая частота образования АТП выявляется при применении ГИБП у больных РА, исключение — инфликсимаб. Частота образования АТП к нему высока и при серонегативных артропатиях. Минимальная частота выработки АТП отмечена на фоне применения этанерцепта. Фармакокинетические характеристики этанерцепта

не зависят от пола и возраста пациентов, наличия сопутствующего нарушения функции почек или печеночной недостаточности, лекарственных взаимодействий [33], что определяет возможность применения его у большого контингента больных.

Весьма значимыми для клинической практики являются результаты исследования PRESERVE [34]. В этом исследовании были не только выделены предикторы статистически значимого ($p < 0,05$) увеличения шанса дости-

жения и удержания ремиссии в течение 36 мес. при лечении этанерцептом, но и показано, что уменьшение дозы этанерцепта вдвое позволяет сохранить ремиссию с такой же частотой, что при лечении полной дозой. Такие же данные получены в ряде других исследований [35]. Когортное исследование 2020 г., в которое помимо пациентов, получающих этанерцепт, были включены пациенты, получающие три других иФНО- α (адалimumаб, инфликсимаб или голимумаб), показало схожие результаты по частоте достижения ремиссии на этанерцепте — 77%, что оказалось лучшей терапевтической опцией. Этанерцепт в дозе 50 мг/нед. подкожно чаще других препаратов способствовал не только достижению ремиссии, но и снятию инвалидности (у 62% больных) при самой низкой частоте НР среди других иФНО- α [36].

БИОАНАЛОГИ ЭТАНЕРЦЕПТА

Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП позволяет снизить стоимость лечения и увеличить доступность оптимальной терапии для больных ревматическими заболеваниями [37]. В соответствии с современными зарубежными и отечественными рекомендациями [2–4] биосимиляры, одобренные регуляторными органами, включены в класс ГИБП наравне с оригинальными препаратами и являются взаимозаменяемыми.

В 2020 г. в РФ был зарегистрирован биоаналог этанерцепта (первый европейского производства биоаналог в ревматологии) — Эрелзи® (регистрационный номер ЛП-006650). В исследовании с участием здоровых добровольцев (n=54) были оценены фармакокинетика и безопасность биосимиляра GP2015 (Эрелзи®) в сравнении с оригинальным этанерцептом [38]. Показатели фармакокинетики биосимиляра признаются аналогичными показателям оригинального препарата, если 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения геометрических средних их фармакокинетических параметров полностью находятся в пределах биоэквивалентности: 0,80–1,25. Фармакокинетические параметры Эрелзи® по отношению к оригинальному препарату находились в данных пределах: среднее соотношение геометрических средних для максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) составило 1,11 (90% ДИ 1,05–1,17), площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации в точке t ($AUC_{0-t(last)}$) — 0,98 (90% ДИ 0,94–1,02) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) — 0,96 (90% ДИ 0,93–1,00) [38].

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование EQUIRA, в котором приняли участие 16 стран, в том числе Россия, было включено 376 пациентов с умеренной и высокой активностью РА ($DAS28 \geq 3,2$) [39, 40]. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения подкожных инъекций референсным препаратом или биоаналогом в дозе 50 мг 1 р/нед. в течение 24 нед. (период лечения 1). Пациенты из обеих групп, у которых на 24-й неделе отмечался по меньшей мере умеренный ответ по критериям Европейской лиги против ревматизма (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR), далее получали биоаналог до 48-й недели (период лечения 2) с целью сравнения эффективности, безопасности и иммуногенности между переключен-

Таблица 2. Характеристика групп больных, получавших GP2015 или оригинальный этанерцепт

Параметр	GP2015 (n=186)	Этанерцепт (n=190)
Возраст, лет	55,2 (11,22)	53, (12,70)
Мужчины, %	15,1	21,1
Длительность РА, лет	8,79 (8,25)	8,18 (6,92)
DAS28-СРБ	5,43 (0,92)	5,55 (0,78)
Число болезненных суставов	14,2 (6,18)	14,8 (5,78)
Число припухших суставов	10,5 (5,28)	11,1 (5,39)
СРБ, мг/л	11,7 (21,09)	11,0 (15,83)
HAQ-DI, баллов	1,45 (0,55)	1,44 (0,58)
Утомляемость (шкала FACIT), баллов	26,95 (9,60)	25,28 (10,09)
Позитивный ревматоидный фактор, %	73,7	73,7
Позитивные АЦЦП, %	77,4	73,7
Предшествующая терапия, % больных		
Только МТ	30,1	30,5
МТ+ другие тсБВП	39,2	37,9
МТ+ иФНО- α	16,7	17,4
МТ+ другие ГИБП	14,0	14,2
Число предшествующих ксБВП, % больных		
1	30,1	30,5
2	40,3	36,3
3	19,4	20,5
4 и более	10,2	12,6
Доза МТ, мг/нед.	16,0 (4,9)	17,1 (4,6)
Длительность лечения МТ, мес.	55,6 (49,7)	59,5 (51,7)

Примечание. Данные представлены как среднее значение (стандартное отклонение), если не указано другое.

ными и продолжившими терапию больными. Все пациенты продолжали сопутствующее лечение МТ в стабильной дозе (10–25 мг/нед.) до конца исследования.

Группы больных были сопоставимы по демографическим, клиническим, лабораторным параметрам и вариантам предшествующей терапии (табл. 2).

Маркером оценки первичной конечной точки было изменение DAS28-СРБ, дополнительные точки — частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НР и местной переносимости инъекций обоих препаратов. Оценка иммуногенности проводилась путем анализа АТП за 48 нед. с использованием подтвержденного скрининга, подтверждения и определения титра методом электрохемилюминесцентного анализа. За первые 24 нед. исследования показана равная эффективность биоаналога Эрелзи® с оригинальным этанерцеп-

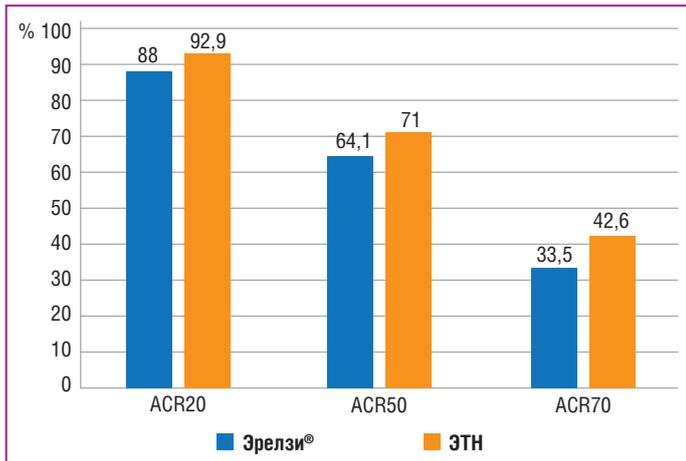


Рис. 2. Частота достижения ACR20, ACR50 и ACR70 к 24-й неделе лечения препаратом Эрелзи® или оригинальным этанерцептом [39, 41]

том по динамике индекса активности DAS28-СРБ: уменьшение DAS28-СРБ через 4 нед. составило -1,62 на GP2015 и -1,67 на этанерцепте; через 12 нед. — -2,27 и 2,17; через 24 нед. — -2,8 и -2,73 соответственно. Такие же результаты отмечены и по частоте достижения 20, 50, 70% улучшения по критериям ACR (рис. 2) [39, 41].

Закончили 24-недельное исследование 181 пациент, получавший исследуемый биоаналог, и 172 пациента, получавших этанерцепт. Во втором периоде исследования пациенты, достигшие умеренного и хорошего ответа по критериям EULAR на фоне оригинального этанерцепта, были переведены на биоаналог и продолжили лечение до 48 нед. [40]. Проведен сравнительный анализ динамики DAS28-СРБ, частоты достижения эффекта по критериям EULAR и ACR в группе больных, продолжавших прием биоаналога, и больных, переведенных с оригинального этанерцепта на биоаналог. Перевод с этанерцепта на биоаналог не сопровождался снижением эффективности, так как уменьшение DAS28-СРБ за 48 нед. составило при продолжении лечения биоаналогом -2,9 балла, при переводе с этанерцепта на биоаналог — -2,78 балла (рис. 3); частота достижения хорошего/умеренного эффекта по критериям EULAR составила 54,4%/41,5% при продолжении приема биоаналога и 51,9%/44,2% в группе перевода с оригинального препарата на биоаналог; также сопоставимой была частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR [39, 41].

Анализ безопасности показал сопоставимую переносимость биоаналога и оригинального этанерцепта за 24 нед. [39]. В группах биоаналога и оригинального препарата частота назофарингита составила 4,8% и 2,1%, повышения активности аминотрансфераз — 4,3% и 2,1%, инфекций мочевыводящих путей — 4,3% и 4,2%, респираторных инфекций — 3,2% и 3,7%, диареи — 1,6% и 2,1%, бронхита — 1,1% и 2,1%, цистита — 1,1% и 2,1% соответственно. О реакциях в местах инъекций сообщалось у меньшего числа пациентов в группе биоаналога (13 [7,0%]) по сравнению с группой оригинального этанерцепта (35 [18,4%]), все они были легкими или умеренными по степени интенсивности и не относились к серьезным НР.

Перевод с оригинального этанерцепта на биоаналог не сопровождался нарастанием частоты НР или появлением новых НР. А иммуногенность биоаналога была значимо ниже, чем оригинального препарата: АТП на 2–12-й неделях лечения в низких титрах определялись на биоана-

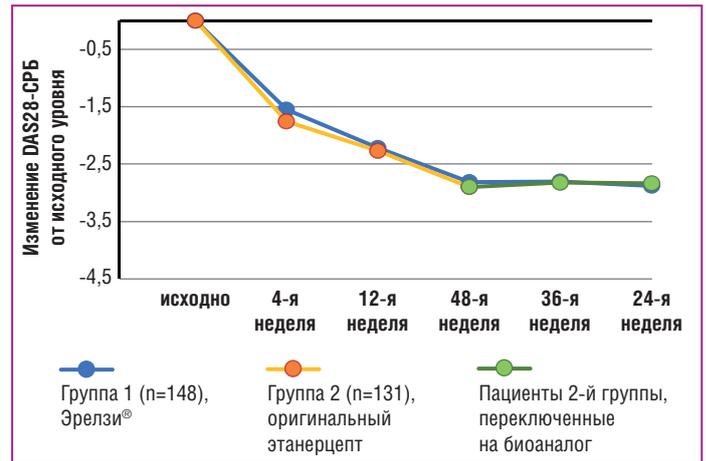


Рис. 3. Изменение DAS28-СРБ в обеих группах терапии этанерцептом [39, 41]

логе в 1,6% и на оригинальном этанерцепте в 22,7% случаев. Нейтрализующие АТП на фоне применения биоаналога не выявлялись, на фоне оригинального этанерцепта на 4-й и 12-й неделе были выявлены у 1,6% и 0,6% больных соответственно. Переключение с этанерцепта на Эрелзи® не сопровождалось появлением нейтрализующих АТП (как нейтрализующих, так и ненейтрализующих) [40].

Сопоставимая эффективность и безопасность Эрелзи® с оригинальным препаратом этанерцептом была показана также в РКИ EGALITY у 531 больного среднетяжелым псориазом в течение 52 нед. [42]. Исследование дает представление об эффективности и безопасности терапии у пациентов без сопутствующей терапии МТ. Помимо этого, интерес вызывает дизайн этого РКИ, включающий множественное (тройное) переключение с оригинального этанерцепта на биоаналог Эрелзи® и обратно, при этом никаких различий в безопасности или эффективности между группами исследования после таких переходов не отмечали. Спланированный множественный переход не отразился на частоте формирования АТП, при этом качественно антитела не были нейтрализующими.

Данные исследования EQUIRA (рандомизированного двойного слепого исследования III фазы) в параллельных группах продолжительностью 48 нед. показали равнозначную эффективность и переносимость биоаналога по сравнению с оригинальным этанерцептом. Хороший ответ по критериям EULAR на 4-й неделе исследования зарегистрирован у 15,6% больных на фоне применения биоаналога и у 13,6% больных на фоне применения оригинального этанерцепта. Более половины больных, получавших биоаналог, достигли хорошего ответа по критериям EULAR к 24-й неделе, и этот эффект сохранялся при переключении с оригинального препарата на биоаналог. Применение биоаналога не сопровождается большей частотой развития НР, чем при лечении оригинальным этанерцептом, спектр НР при этом сопоставим. И оригинальный этанерцепт, и его биоаналог показали низкую иммуногенность, что предполагает возможность длительного лечения больных ПА без «ускользания» эффекта. Исследования EQUIRA и EGALITY подтверждают, что простое переключение с оригинального препарата на его биоаналог является безопасным и эффективным, как это было сформулировано в основанных на мнении экспертов рекомендациях EULAR [37]. Более того, опубликованы данные анализа

477 случаев, которые показали, что пациенты, переключенные с референтного этанерцепта на биоаналоги, в целом чаще продолжали лечение по сравнению с биоанальными пациентами [43]. Выживаемость терапии за 12 мес. лечения составила 81,2% для пациентов, переключенных на биоаналоги этанерцепта с оригинального препарата, и значительно меньше (70,8%) у биоанальных пациентов ($p=0,036$). При этом общая частота удержания на препарате как в течение 6 мес., так и в течение 12 мес. была сопоставимой у биоаналогов и референтного этанерцепта. Накопленный опыт использования биоаналогов за рубежом и в РФ свидетельствует о сохранении клинического эффекта после однократного переключения с оригинального ГИБП. В последнее время появляется все больше работ, целью которых является анализ выживаемости терапии после сценария множественных замен. Одна из наблюдательных программ показывает высокий уровень выживаемости терапии биоаналогом этанерцепта, через 6 мес. после второго переключения удержание на препарате составило 89% [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрация биоаналогов оригинальных ГИБП проводится после предоставления данных РКИ по идентичности биоаналога референтному препарату по физико-химическим свойствам, фармакокинетике и фармакодинамике, эффективности, безопасности и иммуногенности, что предполагает взаимозаменяемость оригинального ГИБП и его биоаналога. Апробация биоаналогов проводится с участием меньшего количества больных и в меньшие сроки, что позволяет дополнительно уменьшить стоимость препарата и, соответственно, увеличить доступность терапии для большего количества больных. Все более широкое внедрение в клиническую практику биоаналогов оригинальных ГИБП предполагает тщательный анализ течения болезни, а также доверительный контакт между врачом и пациентом при переключениях с одного препарата на другой и возрастание роли регистров больных. Появление биоаналогов позволяет здравоохранению охватить большее количество пациентов за счет снижения затрат на терапию.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Сандоз» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. doi.org/10.1136/ard.2009.123919.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma W.J. et al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Nasonov E.L. (ed.). Russian clinical guidelines. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.)].
- Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Research.* 2021;73:924–939. DOI: 10.1002/acr.24596.

- Yu C., Jin S., Wang Y. et al. Remission Rate and Predictors of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis under Treat-To-Target Strategy in Real-World Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):727–738. DOI: org/10.1007/s10067-018-4340-7.
- Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *A Review.* *JAMA.* 2018;320(13):1360–1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
- Tanaka Y., Yamanaka H., Ishiguro N. et al. Low Disease Activity for Up to 3 Years after Adalimumab Discontinuation in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: 2-Year Results of the HOPEFUL-3 Study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):56. DOI: 10.1186/s13075-017-1264-6.
- Mire-Sluis A.R., Thorpe R. *Cytokines.* London: Academic Pr; 1998.
- Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2000;17:718–722. [Nasonov E.L. Tumor necrosis factor- α is a new target for anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis. *RMJ.* 2000;17:718–722 (in Russ.)].
- Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol.* 2004;14:154. DOI: 10.1016/j.sbi.2004.03.003.
- Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. *PMЖ.* 2008;24:1602–1609. [Nasonov E.L. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis. *RMJ.* 2008;24:1602–1609 (in Russ.)].
- Lethaby A., Lopez-Olivo M.A., Maxwell L. et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Eng G., Stoltenberg M.B., Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Sem Arthritis Rheum.* 2013;43(2):144–151. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007.
- Bucley F., Finckh A., Huizinda T.W.J. et al. Comparative efficacy of novel disease-modifying antirheumatic drugs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to traditional DMARDs: a network meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(5):409–423. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409.
- Korth-Bradley J.M., Rubin A.S., Hanna R.K. et al. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother.* 2000;103:161–164. DOI: 10.1345/aph.19126.
- Van der Heijde D., Klareskog L., Rodrigues-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthr Rheum.* 2006;54:1063–1074. DOI: 10.1002/art.21655.
- Emery P., Breedveld F.C., Hall S. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–382. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4.
- Fleischmann R., Koenig A.S., Pedersen R. et al. Treatment outcomes based on methotrexate dose range in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthr Rheum.* 2011;63(Suppl 10):441. DOI: 10.1093/rheumatology/keu235.
- Camean-Castillo M., Gimeno-Ballester V., Rios-Sanchez E. et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(3):384–396. DOI: 10.1111/jcpt.12795.
- Emery P., Jones H., Marshall L. et al. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMET study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):468. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.
- Cantini F., Niccoli L., Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol.* 2014;91:74–55. DOI: 10.3899/jrheum.140102.
- Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(4):314–324. [Nasonov E.L., Kozlov R.S., Yakushin S.B. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2006;8(4):314–324 (in Russ.)].
- Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthr Rheum.* 2009;60:1884–1894. DOI: 10.1002/art.24632.
- Hetland M.L., Christensen I.J., Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
- Iannone F., Gremese E., Atzeni F. et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1179–1184. DOI: 10.3899/jrheum.111125.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оптимальная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой — современная трактовка проблемы

Д.м.н. В.В. Цурко^{1,2}, к.м.н. М.А. Громова¹

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Подагра — наиболее распространенный воспалительный артрит, обусловленный отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и окружающих тканях на фоне гиперурикемии, характеризующийся болезненными острыми приступами, приводящими к потере трудоспособности. Целью долгосрочной терапии является снижение уровня сывороточной мочевой кислоты (сМК), способствующее растворению кристаллов и устранению тофусов, снижению частоты обострений подагры, а также предотвращению прогрессирующего повреждения суставов и развития коморбидной патологии. Несмотря на наличие уже разработанных и применяемых в клинической практике национальных и международных рекомендаций по лечению подагры и эффективных лекарств, результаты терапии нередко бывают неудовлетворительными. Причина этого чаще всего включает несколько факторов, таких как взаимодействие между врачом и пациентом и плохая приверженность уратснижающей терапии (УСТ), весьма распространенный и значительный фактор неблагоприятных для пациента исходов. В статье рассматриваются пробелы в лечении подагры, обсуждаются стратегии ведения пациента, в том числе с учетом сопутствующих заболеваний, с обязательным достижением целевого уровня сМК для улучшения приверженности УСТ, что в конечном итоге обеспечивает контролируемое течение заболевания и благоприятный прогноз.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, клинические рекомендации, уратснижающая терапия, достижение цели, приверженность.

Для цитирования: Цурко В.В., Громова М.А. Оптимальная уратснижающая терапия у пациентов с подагрой — современная трактовка проблемы. РМЖ. 2021;7:50–54.

ABSTRACT

Optimal urate-lowering therapy in patients with gout — modern version of the problem

V.V. Tsurko^{1,2}, M.A. Gromova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Gout is the most common type of inflammatory arthritis caused by the deposition of monosodium urate crystals in the joints and surrounding tissues in the setting of hyperuricemia, characterized by painful acute pain leading to disability. The goal of long-term therapy is to reduce the level of serum uric acid (SUA), which helps to dissolve crystals and eliminate tophi, reduce the frequency of gout exacerbations and prevent progressive joint damage and comorbid pathology development. Despite the availability of national and international recommendations and the effective medications for gout treatment that have already been developed and applied in clinical practice, therapy results are commonly unsatisfactory. The reason for these drawbacks is commonly multifactorial, including the doctor-patient interaction. Poor adherence to urate-lowering therapy (ULT) is a common and significant factor in adverse outcomes for patients. The article examines gaps in the gout treatment, discusses patient management, including treatment tactics for concomitant diseases, with the mandatory achievement of the SUA target level to improve adherence to oral therapy, which ultimately provides a controlled disease course and a favorable prognosis.

Keywords: gout, hyperuricemia, clinical recommendations, urate-lowering therapy, goal achievement, commitment.

For citation: Tsurko V.V., Gromova M.A. Optimal urate-lowering therapy in patients with gout — modern version of the problem. RMJ. 2021;7:50–54.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — наиболее часто встречающаяся форма воспалительного артрита, обусловленная отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) [1]. Заболеваемость подагрой быстро растет во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, распространенность подагры среди взрослого населения колеблется от 0,05% до 3% в разных странах мира, в Европе она достигает примерно 2% [2, 3]. Этим заболеванием страдают преимущественно мужчины в возрасте 40 лет и старше, женщины болеют реже. Однако, если раньше пик подагры у женщин приходился на возраст 60 лет и старше, то в настоящее время

он сместился в сторону молодого возраста. Заболевание все чаще регистрируют у женщин с ранним климаксом и гинекологическими заболеваниями в возрасте 27–29 лет. Кроме того, увеличение заболеваемости связывают с ростом распространенности ожирения и метаболического синдрома. Нельзя не отметить, что у молодых пациентов обоих полов подагра отличается более тяжелым течением, что проявляется частыми и длительными обострениями и присоединением коморбидной патологии [4]. Согласно результатам эпидемиологического исследования распространенность подагры в пересчете на всех жителей России в возрасте 18 лет и старше составила 0,3% [5].

Длительные предрасполагающие состояния, в том числе длительная стойкая гиперурикемия (ГУ), могут привести к прогрессированию и формированию клинически явной подагры. Заболевание, как правило, переходит в длительную ремиссию при правильном и пожизненном лечении. Без адекватной же терапии подагра переходит в хроническую форму с рецидивирующими приступами подагрического артрита [6, 7]. Проблемы пациента с подагрой не исчерпываются приступами крайне болезненного артрита, в различных клинических и эпидемиологических исследованиях была выявлена взаимосвязь между подагрой, ГУ и различными сопутствующими заболеваниями, включая хроническую болезнь почек (ХБП), мочекаменную болезнь (МКБ), сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемию, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8–10]. Чтобы контролировать суставные и внесуставные осложнения подагры, важно добиться путем титрования уратснижающего препарата целевого уровня сМК и на этих значениях поддерживать его [11–14]. Далее будут рассмотрены пробелы в лечении подагры и ГУ, обсуждены стратегии ведения пациента с обязательным достижением целевого уровня сМК для улучшения приверженности УСТ, что в итоге обеспечит оптимальный исход заболевания.

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ГУ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОДАГРЕ

Целью долгосрочной терапии является снижение уровня сМК, способствующее растворению кристаллов МУН, уменьшению частоты и выраженности обострений артрита, устранение тофусов и предотвращение повреждения суставов и внутренних органов. Международные руководства [11–14] активно рекомендуют применение УСТ для достижения и поддержания целевого уровня МК (табл. 1).

Показания для УСТ незначительно различаются в разных руководствах, и согласно рекомендациям ACR 2020 г. [14]. УСТ показана при следующих состояниях:

- 1) частые приступы подагры (2 или более приступов подагры в год);
- 2) клинически определяемые тофусы;
- 3) множественное поражение суставов при подагре;
- 4) сопутствующий уратный нефролитиаз;
- 5) сопутствующая ХБП (стадии С2–С5).

Стратегия «лечение до цели» — до достижения уровня МК в сыворотке <6 мг/дл (360 мкмоль/л) рекомендуется для всех вышеупомянутых пациентов, в том числе для тех, у кого нет клинически значимых тофусов или эрозивной артропатии. Уровень сМК <5 мг/дл (300 мкмоль/л) рекомендуется для улучшения симптомов и признаков подагры у пациентов с более тяжелой или агрессивной ее формой. Руководство ACR рекомендует контролировать уровень сМК каждые 2–5 нед. во время повышения дозы УСТ до достижения целевого уровня и не реже одного раза в год после этого (чаще, если симптомы подагры остаются активными) [14]. Согласно этим же рекомендациям не следует назначать УСТ при бессимптомной ГУ, пациентам без тофусов или с редкими вспышками подагры (меньше 2 раз в год). Каждый больной должен получить информацию относительно модификации образа жизни, о наличии результативных мероприятий для получения максимального эффекта от диетотерапии [14].

Уратснижающие препараты, доступные в Российской Федерации, — это аллопуринол и фебуксостат, ингибирующие образование сМК. Аллопуринол, аналог пурина и неспецифический конкурентный ингибитор ксантиноксидазы (КО), является препаратом первой линии УСТ. Рекомендуемая начальная доза составляет 100–150 мг/сут с титрованием по мере необходимости каждые 2–5 нед. для достижения целевого уровня уратов $<6,0$ мг/дл (360 мкмоль/л), максимальная дозировка — 800 мг/сут. В клинической практике доза аллопуринола 100–300 мг/сут наиболее часто назначаемая, но она чаще всего недостаточна для достижения целевого уровня сМК у пациентов с нормальной функцией почек [14]. Заметного влияния на подагрическую нефропатию препарат не оказывает. Доза аллопуринола определяется, исходя из значений клиренса креатинина: если он более 60 мл/мин, суточная доза может составлять 200 мг, менее 40 мл/мин — не должна превышать 100 мг, ниже 10 мл/мин — 100 мг 1 раз в 3 дня. Применение более высоких доз может усугубить хроническую почечную недостаточность. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно. Ксантинемия и ксантинурия негативно воздействуют на почки.

Фебуксостат является альтернативным ингибитором КО, отличным от мочевого аналога, и относится к препаратам 2-й линии УСТ. В терапевтических концентрациях фебуксостат не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов. Прием суточной дозы фебуксостата 80 или 120 мг (1 таблетка 1 р/сут) обеспечивает более эффективное снижение и поддержание концентрации сМК по сравнению с аллопуринолом в дозе 300 мг/сут [15]. Наличие в анамнезе аллергических реакций на аллопуринол не является противопоказанием к приему фебуксостата. Он может быть рассмотрен в качестве препарата 1-й линии УСТ при патологии почек, так как имеет преимущества по эффективности, безопасности, отсутствию необходимости в титрации и зависимости дозы от функции почек, оптимален по комплаентности. В то же время для пациентов с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью назначение аллопуринола является наиболее оправданным. ССЗ развиваются практически у всех пациентов с клинически явной подагрой. Хотелось бы подчеркнуть, что пациентам с тяжелым ССЗ (недавний инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса) назначение фебуксостата противопоказано, однако у пациентов с ССЗ более легкой степени выраженности еще выше необходимость достижения целевого значения сМК, а значит (что согласуется с требованиями FDA), необходимо контролировать признаки возможного ухудшения ССЗ, но нельзя отменять фебуксостат. А с учетом эффективности и удобства применения его можно рассматривать как препарат выбора, который в том числе может внести серьезный вклад в снижение рисков катастроф и смерти от сердечно-сосудистых причин — ведь именно от этого погибают большинство пациентов с подагрой. Для пациентов с клинической ремиссией, принимающих УСТ (например, без обострений суставного синдрома в течение ≥ 1 года и без тофусов), возможно прекращение УСТ или снижение дозы применяемого препарата [14]. В РФ с 2018 г. доступен первый отечественный препарат с действующим веществом фебуксостат — Азурикс[®], произведенный в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики (GMP РФ) [16, 17].

Таблица 1. Современные рекомендации по лечению ГУ у больных подагрой

Рекомендация	EULAR	BSR	APP	ACR
Бессимптомная ГУ				
Модификация образа жизни	Да	Да	Да	Да
УСТ	Нет	Нет	Нет	Нет
Острый приступ подагры				
Начало лечения	Как можно скорее	Как можно скорее	Как можно скорее	Как можно скорее
Лекарства	НПВП, колхицин, кортикостероиды (перорально, внутрисуставно, внутримышечно, внутривенно), при необходимости — в комбинации. При неконтролируемом обострении — блокатор ИЛ-1 или АКТГ			
Хроническая подагра				
Целевой уровень сМК	<5 мг/дл или <6 мг/дл, но не менее 3 мг/дл	5 мг/дл	<5 мг/дл или <6 мг/дл	<5 мг/дл или <6 мг/дл
Показания к УСТ	Рецидивирующие обострения, тофусы, МКБ, артрит. Даже при первом приступе, дебюте в возрасте <40 лет, сМК> 8 мг/дл, сопутствующих заболеваниях	Рецидивирующие обострения, тофусы, артропатия с ХБП, МКБ, диуретики, начало в молодом возрасте	Рецидивирующие обострения, тофусы, ХБП С2, МКБ	Рецидивирующие вспышки, тофусы, рентгенологические повреждения. Даже при первом приступе, ХБП С3, сМК>9 мг/дл, МКБ
Начало УСТ	Не упомянуто	После воспаления	При дебюте подагры в возрасте <40 лет, почечной патологии, коморбидных заболеваниях уратснижающую терапию следует инициировать сразу после первого приступа артрита. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств Ib)	Во время обострения подагры
1-я линия УСТ	Аллопуринол			
2-я линия УСТ	Фебуксостат или урикозурические средства			
3-я линия УСТ	Пеглотиказа			
УСТ при патологии почек	Аллопуринол, коррекция дозы в зависимости от СКФ/фебуксостат ¹			
Профилактика	Колхицин/НПВП			
Продолжительность профилактики	6 мес.	6 мес.	3 мес. / 6 мес.	3 мес. / 6 мес.

Примечание. EULAR — Европейская антиревматическая лига, рекомендации 2016 г. [11], BSR — Британское общество ревматологов, рекомендации 2017 г. [12], APP — Ассоциация ревматологов России, рекомендации 2018 г. [13], ACR — Американская коллегия ревматологов, рекомендации 2020 г. [14], АКТГ — адренкортикотропный гормон, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

¹В соответствии с рекомендациями APP [13] у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется проведение коррекции максимальной дозы аллопуринола в зависимости от СКФ. В случае развития нежелательных реакций, связанных с применением аллопуринола, а также при недостижении целевого уровня сМК при применении максимально допустимых доз аллопуринола рекомендуется назначение других ингибиторов ксантиноксидазы (фебуксостат) (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств Ib). Фебуксостат может применяться у больных с мягкой и умеренной почечной недостаточностью, его эффективность в отношении влияния на сМК при применении средних доз препарата превышает таковую у аллопуринола. У больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат чаще, чем аллопуринол, позволяет достигать целевого уровня МК [13].

При неэффективности или невозможности использования стандартной терапии стоит подумать об изменении стратегии УСТ. Урикозурические препараты рекомендуются по возможности применять отдельно от аллопуринола/фебуксостата или в комбинации с ними тем пациентам, у которых монотерапия ингибиторами КО не позволяет достичь целевого уровня сМК (<6 мг/дл), несмотря на максимальную переносимую или указанную дозировку [14]. Однако в России, к сожалению, данные препараты недоступны к применению.

В качестве препарата 3-й линии терапии выступает пеглотиказа. Препарат показан в случаях, если на фоне лечения ингибиторами КО, урикозурическими препаратами и другими вмешательствами не удалось достичь целевых значений сМК, а также если частота обострений подагры в год превышает 2 вспышки или имеются неразрешимые подкожные тофусы [14].

Основными препаратами для лечения приступа острого подагрического артрита являются НПВП, колхицин и кортикостероиды (перорально, внутрисуставно, внутримы-

шечно, внутривенно). При неконтролируемом обострении необходимо рассмотреть возможность применения блокаторов ИЛ-1 или АКТГ [14].

ПРОБЕЛЫ В КАЧЕСТВЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Уратснижающая терапия часто плохо контролируется, а стратегия «лечение до цели» также часто не реализуется, несмотря на многочисленные рекомендации по ведению больных подагрой. Можно выделить несколько факторов, обуславливающих эту проблему.

НЕСОБЛЮДЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРЫ

Приведенные выше рекомендации рассматривают целевую стратегию лечения ГУ. Тем не менее J. Sautner и T. Sautner показали, что в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, где лечатся большинство больных подагрой, уровень сМК контролируется ежегодно только у четверти пациентов [18]. Другие исследования показали, что менее 50% пациентов достигли целевого уровня сМК в течение 6 мес. или избавились от обострений в течение 12 мес. [19, 20]. В целом врачи в учреждениях первичной медико-санитарной помощи не соблюдают научно обоснованные рекомендации по длительному назначению УСТ [17].

НЕПОСТОЯННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УРАТСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ (НЕДОСТАТОЧНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТА)

D. Hill-McManus et al. [21] установили, что у большинства пациентов был значительный перерыв в приеме и отсутствовало пополнение препаратов для УСТ, т. е. был однократный их отпуск только при первичной выписке рецепта. Плохое соблюдение режима лечения также связано с неоптимальным контролем сМК. Больные подагрой неоднократно сообщали о вспышках болезни. Частые обострения и приступы артрита снижают качество жизни. Обострения у пациентов отмечаются, несмотря на прием аллопуринола, что говорит о недостаточной, неадекватно подобранной дозе препарата (отсутствие титрования), это свидетельствует о недостаточном знании принципов лечения болезни и неоптимальном использовании УСТ или недостаточной информированности пациента о последствиях неправильного и нерегулярного лечения (когда пациенты сами вмешиваются и меняют схему приема аллопуринола) [22].

ФАКТОРЫ ВРАЧА

Помимо приверженности пациента лечению, на результативность УСТ влияет и врачебный фактор. По сравнению с другими заболеваниями в медицинских вузах проводится неудовлетворительная подготовка по лечению подагры. Кроме того, врачи первичного звена не всегда правильно оценивают важность скрытых поражений внутренних органов при подагре (в отличие от поражения суставов), что приводит к тому, что врач рассматривает подагру отдельно от сердечно-сосудистого заболевания или метаболического синдрома. Стремление к обнаружению кристаллов МУН у врачей первичного звена может оказаться нереализованным из-за чрезмерной загруженности или отсутствия опыта (особенно при поражении небольших суставов, таких как первый плюсневой фаланговый). Между тем врач первичного звена должен правильно оценивать анамнез, клинические проявления (при остром приступе

подагры), данные лабораторных и рентгенологических исследований, чтобы своевременно заподозрить подагру и направить пациента к ревматологу. Даже когда УСТ инициирована, она часто назначается в фиксированной дозе, которая не титруется должным образом для достижения целевого уровня сМК. В результате пациенты получают недостаточное лечение [23, 24].

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ ПОДАГРЫ ПРИ УСТ

Информирование пациентов об ожидаемом учащении обострений в начале УСТ и профилактика их развития посредством приема колхицина могут улучшить приверженность пациентов лечению. Использование колхицина одновременно с началом УСТ показало преимущества в предотвращении обострений еще начиная с 1960-х годов [25, 26].

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях, сравнивавших эффективность фебуксостата и аллопуринола (APEX [27], FACT [28] и CONFIRMS [29]), в качестве профилактики использовались колхицин или низкие дозы НПВП. В исследованиях APEX и FACT, в которых пациенты были рандомизированы для получения разных доз аллопуринола и фебуксостата, пациенты продолжали принимать либо колхицин 0,6 мг 1 р/сут, либо напроксен 250 мг 2 р/сут в течение периода вымывания и первых 8 нед. УСТ в качестве профилактики при подагре. В исследовании CONFIRMS пациенты продолжали получать профилактику в течение 6 мес. При ретроспективном повторном анализе исследований FACT, APEX и CONFIRMS выявилось, что частота обострений резко возросла до 40% к концу 8-й недели профилактики в исследованиях FACT и APEX, когда профилактика была прекращена. Однако в исследовании CONFIRMS частота обострений была неизменно низкой (3–5%) на протяжении 6 мес. профилактики.

На кафедре факультетской терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова было проведено когортное проспективное исследование, целью которого была оценка 12-недельного курса сочетанной УСТ аллопуринолом с увеличением дозы до 300 мг/сут на фоне приема противовоспалительного препарата мелоксикам 7,5 мг/сут. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что профилактическая терапия может предотвратить приступы подагрического артрита и улучшить качество жизни больных подагрой [30].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Артериальная гипертензия, сахарный диабет, употребление алкоголя и ожирение являются факторами риска развития подагры [31]. Пациенты с метаболическим синдромом часто страдают ХБП, но нарушение функции почек может наступить у пациентов с «изолированными» заболеваниями (из числа перечисленных) в течение длительного времени, а при сочетании этих состояний — гораздо быстрее [32, 33].

Наличие сопутствующей ХБП влияет на выбор УСТ, а в некоторых случаях не позволяет использовать препараты для профилактики приступов подагрического артрита и повышать дозу аллопуринола (при использовании фебук-

состава это возможно) [34, 35]. Снижение степени тяжести ХБП у пациентов с подагрой зависит от успеха УСТ при условии ее эффективного проведения [36]. При этом не стоит забывать, что клиническая картина подагры у пожилых людей отличается от таковой у людей среднего и молодого возраста латентным клиническим течением с небольшим количеством острых суставных атак, но наличие сопутствующей патологии требует соответствующей коррекции терапии [37]. Врачам первичного звена следует внимательно следить за лечением артериальной гипертензии, диабета, гиперлипидемии и ожирения у таких пациентов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подагра — это распространенный воспалительный артрит, связанный с мучительной болью, низким качеством жизни и значительными затратами на медицинское обслуживание. Несмотря на наличие четких руководств и эффективных лекарств для лечения подагры, оптимальные результаты длительной терапии часто не достигаются. Причины этого многофакторные и включают в себя неадекватное обучение пациентов, их ведение, несоблюдение режима УСТ, в том числе из-за учащения обострений подагры после начала приема УСТ (о котором пациента нередко не предупреждают), беспокойство пациентов о побочных эффектах лекарств, неадекватное консультирование по поводу болезни и приема лекарств, увлечение биологическими добавками с недоказанной эффективностью, а также нехватка времени для обучения пациентов. Начало профилактического приема противовоспалительных препаратов на фоне УСТ, обязательное достижение целевого уровня сМК позволяют предотвратить приступы подагрического артрита и осложнения заболевания. Регулярное наблюдение пациентов поможет врачам первичного звена принять адекватное, правильное решение по поводу лечения подагры и коморбидных состояний.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят АО «АЛИУМ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Richette P., Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318–328. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Elfishawi M.M., Zleik N., Kvrjic Z. et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-Based Study Over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574–579. DOI: 10.3899/jrheum.170806.
3. Safiri S., Kolahi A.-A., Cross M. et al. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1916–1927. DOI: 10.1002/art.41404.
4. Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A. et al. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):108. DOI: 10.1186/s12891-017-1465-9.
5. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32–39 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
6. Елисеев М.С. Лечение подагры: проблемы, парадоксы, перспективы. *Медицинский совет*. 2020;(2):104–108. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-104-108.
7. Цурко В.В., Громова М.А., Малышева Н.В. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с хронической подагрой. *Медицинский совет*. 2020;(8):144–152. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-8-144-152.
8. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701.
9. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9.
10. Han T., Meng X., Shan R. et al. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes. *Int J Obes*. 2018;42:1336–1344. DOI: 10.1038/s41366-018-0074-5.
11. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
12. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):e1–e20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156.
13. Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018 (Электронный ресурс). URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>. (дата обращения: 02.09.2021). [Association of Rheumatologists of Russia. Gout. Clinical guidelines. 2018 (Electronic resource.) URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/174>. (access date: 09.02.2021) (in Russ.)].
14. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
15. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36:1273–1128. DOI: 10.3899/jrheum.080814.
16. Елисеев М.С., Чикина М.Н. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(11(II)):90–95. [Eliseev M.S., Chikina M.N. Single-center, open-label prospective study of the effect of combined urate-lowering and anti-inflammatory therapy on the course of gout. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(11(II)):90–95 (in Russ.)].
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Азурикс® (Электронный ресурс). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix>. (дата обращения: 02.09.2021). [Instructions for medical use of the drug Azurix® (Electronic resource.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/azurix>. (access date: 09.02.2021) (in Russ.)].
18. Sautner J., Sautner T. Compliance of Primary Care Providers With Gout Treatment Recommendations — Lessons to Learn: Results of a Nationwide Survey. *Front Med*. 2020;7:244. DOI: 10.3389/fmed.2020.002.
19. Becker M.A., Fitz-Patrick D., Choi H.K. et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: the LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):174–183. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.005.
20. Aung T., Myung G., FitzGerald J.D. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:795–800. DOI: 10.2147/PPA.S97927.
21. Hill-McManus D., Soto E., Marshall S. et al. Impact of non-adherence on the safety and efficacy of uric acid-lowering therapies in the treatment of gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(1):142–152. DOI: 10.1111/bcp.13427.
22. Proudman C., Lester S.E., Gonzalez-Chica D.A. et al. Gout, flares, and allopurinol use: a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):132. DOI: 10.1186/s13075-019-1918-7.
23. Fields T.R., Batterman A. How Can We Improve Disease Education in People with Gout? *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(3):12. DOI: 10.1007/s11926-018-0720-x.
24. Spaetgens B., Pustjens T., Scheepers L.E.J.M. et al. Knowledge, illness perceptions and stated clinical practice behaviour in management of gout: a mixed methods study in general practice. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):2053–2061. DOI: 10.1007/s10067-016-3212-2.
25. Paulus H.E., Schlosstein L.H., Godfrey R.G. et al. Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. *Arthritis Rheum*. 1974;17(5):609–614. DOI: 10.1002/art.1780170517.
26. Yu T., Gutman A. Efficacy of colchicine prophylaxis. Prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of 5 years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med*. 1961;55:179–191. DOI: 10.7326/0003-4819-55-2-179.
27. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540–1548. DOI: 10.1002/art.24209.
28. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450–2461. DOI: 10.1056/nejmoa050373.
29. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
30. Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Малышева Н.В. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с хронической подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):60–68. [Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with chronic gout. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(6):60–68 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000704.
31. Evans P.L., Prior J.A., Belcher J. et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):136. DOI: 10.1186/s13075-018-1612-1.
32. Jung S.W., Kim S.M., Kim Y.G. et al. Uric acid and inflammation in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1327–F1340. DOI: 10.1152/ajprenal.00272.2019.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



РЕКЛАМА

БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

АЗУРИКС® - НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ



- Фебуксостат – сильный селективный ингибитор обеих форм ксантиноксидазы*
- 1 таблетка в сутки без длительной титрации дозы и независимо от приема пищи*
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек*
- Согласно результатам исследования CONFIRMS, уратснижающая эффективность 80 мг фебуксостата у пациентов с подагрой и нарушением функции почек превышает эффективность аллопуринола 300/200 мг**

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азурикс®
** Многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, n=2269. Becker MA, Schumacher HR. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R63.
Регистрационный номер: ЛП-004799-130418, последнее изменение 27.08.2020
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

alium

МНН ФЕБУКСОСТАТ

PAIN-34-052021

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Лечение синдрома Фелти: современные подходы

С.С. Спицина^{1,2}, профессор И.А. Зборовская¹, к.м.н. А.С. Трофименко¹,
к.м.н. Е.Э. Мозговая¹, к.м.н. С.А. Бедина¹, М.А. Мамус¹

¹ФГБУ «НИИ КиЭР» РАМН, Волгоград

²ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Синдром Фелти (СФ) представляет собой редкую (менее 1%) разновидность серопозитивного ревматоидного артрита, при котором возникают нейтропения и спленомегалия. Клинические проявления СФ также включают тяжелое деструктивное поражение суставов, ревматоидные узелки, лимфаденопатию, гепатопатию, васкулит, язвы на нижних конечностях, пигментацию кожи и др. Причинами нейтропении считают как снижение интенсивности гранулопоэза, так и усиление периферической деструкции гранулоцитов. Вследствие выраженной нейтропении часто развиваются рецидивирующие бактериальные инфекции, которые могут послужить причиной повышения смертности больных, что требует особой диагностической настороженности ввиду сходства проявлений СФ с нежелательными эффектами при лечении ревматоидного артрита. С учетом накопленных к настоящему времени данных тактика лечения СФ приобрела ряд особенностей. Нейтропению можно эффективно корректировать с помощью некоторых болезньюмодифицирующих препаратов, используемых при ревматоидном артрите, прежде всего метотрексата. Среди биологических препаратов обнадеживающие результаты показал ритуксимаб, для случаев тяжелой нейтропении с рецидивирующей инфекцией имеется опыт использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Спленэктомию следует рассматривать в качестве крайней меры у пациентов с СФ, которые не отвечают на консервативные методы лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Фелти, базисная противовоспалительная терапия, метотрексат, генно-инженерная биологическая терапия, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ритуксимаб, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, спленэктомия.

Для цитирования: Спицина С.С., Зборовская И.А., Трофименко А.С. и др. Лечение синдрома Фелти: современные подходы. РМЖ. 2021;7:56–60.

ABSTRACT

Treatment of Felty syndrome: modern approaches

S.S. Spitsina^{1,2}, I.A. Zborovskaya¹, A.S. Trofimenko¹, E.E. Mozgovaya¹, S.A. Bedina¹, M.A. Mamus¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd

²Volgograd State Medical University, Volgograd

Felty syndrome is a rare (less than 1%) type of seropositive rheumatoid arthritis, in which neutropenia and splenomegaly occur. Clinical manifestations of Felty syndrome also include severe destructive joint damage, rheumatoid nodules, lymphadenopathy, hepatopathy, vasculitis, lower-extremity ulcers, skin pigmentation, etc. The causes of neutropenia are considered to be both a decrease in the granulopoiesis intensity and an increase in the peripheral destruction of granulocytes. Recurrent bacterial infections commonly develop due to severe neutropenia. This can cause an increase in the patients' mortality, which requires special diagnostic caution due to the similarity of Felty syndrome manifestations with adverse events in the treatment of rheumatoid arthritis. Based on the up-to-date data, the treatment tactics of Felty syndrome has a number of features. Neutropenia can be effectively corrected with the help of some disease-modifying anti-rheumatic drugs, primarily methotrexate. Among genetically engineered biological drugs, encouraging results were achieved with the use of rituximab; for cases of severe neutropenia with recurrent infection, there is an experience in using granulocyte colony-stimulating factor. Splenectomy should be considered as a last measure in patients with Felty syndrome who do not respond to conservative treatment methods.

Keywords: rheumatoid arthritis, Felty syndrome, basic anti-inflammatory therapy, methotrexate, genetically engineered biological therapy, tumor necrosis factor α inhibitors, rituximab, granulocyte colony-stimulating factor, splenectomy.

For citation: Spitsina S.S., Zborovskaya I.A., Trofimenko A.S. et al. Treatment of Felty syndrome: modern approaches. RMJ. 2021;7:56–60.

ВВЕДЕНИЕ

В 1924 г. американский врач Augustus Roi Felty описал связь серопозитивного артрита с тяжелым поражением суставов, нейтропенией и спленомегалией, данный синдром впоследствии назвали его именем [1]. Большинство авторов считают синдром Фелти (СФ) тяжелым вариантом ревматоидного артрита (РА), развивающимся менее чем в 1% случаев РА длительного течения [2]. Предположение о том, что раннее агрессивное лечение РА способно предотвратить развитие СФ, не подтверждается

эпидемиологическими данными. Тяжелые деструктивные изменения суставов, серопозитивность по ревматоидному фактору, наличие ревматоидных узелков и других внесуставных проявлений при СФ встречаются гораздо чаще, чем у большинства больных РА [3–6]. По этой причине СФ считают «сверхревматоидным» заболеванием (extreme или super rheumatoid disease) [3], чему способствует и его тесная ассоциация с антигеном DR4 главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens DR4, HLA DR4) [7, 8]. Интересен тот факт, что, несмотря

на выраженную деструкцию суставов, синовит при СФ часто протекает в легкой или неактивной форме [5, 6].

Патогенез нейтропении при СФ многофакторный и включает в себя как клеточные, так и гуморальные иммунные механизмы, которые вызывают повышение лизиса нейтрофилов в кровяном русле и нарушение их созревания в костном мозге. Хотя роль клеточно-опосредованных механизмов на раннем этапе СФ считается более важной, для формирования собственно нейтропении большее значение имеет антитело-опосредованная цитотоксичность [9, 10]. В частности, антитела против гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) обнаруживаются у 73% пациентов с СФ [11]. Ингибирование созревания нейтрофилов, индуцированного Г-КСФ, посредством выработки цитокинов или антител — один из центральных механизмов, способствующих развитию нейтропении у данных пациентов. Кроме того, связывание антигранулоцитарных антител или иммунных комплексов с поверхностью нейтрофилов может привести к их деструкции и тем самым к развитию нейтропении [12–14]. Главным ее осложнением является учащение бактериальных инфекций, наиболее часто локализующихся в дыхательных путях и коже, что вызывает повышение смертности у таких пациентов [5]. Для эффективного контроля рецидивов инфекций ключевое значение имеют своевременная диагностика СФ и модификация тактики лечения, отличающейся от таковой при РА.

Медикаментозная терапия СФ пока не имеет достаточной доказательной базы, поскольку крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности специфической терапии при этом состоянии пока не проводилось. Поэтому текущий терапевтический подход остается во многом эмпирическим, основанным на разрозненных публикациях, касающихся весьма малых групп пациентов. Поскольку из-за редкости СФ и немногочисленности публикаций полноценный и всесторонний метаанализ в этой области пока невозможен, то для суммирования имеющегося опыта лечения СФ и выявления общих тенденций мы использовали форму обзора.

Нами проанализированы статьи с описанием отдельных клинических случаев, которые были индексированы на 01.05.2021 в базе данных PubMed. Поискковые запросы включали комбинации следующих ключевых слов: «синдром Фелти», «нейтропения при РА», «биологическая терапия», «этанерцепт», «инфликсимаб», «адалимумаб», «ритуксимаб». Рассматривались только те клинические случаи, которые были достаточно подробно описаны и предоставляли возможность для анализа. Всего было проанализировано 82 описания СФ, опубликованных с 1924 по 2015 г.

На основе сведенного воедино клинического опыта разных авторов можно предположить, что вероятность развития нейтропении и инфекционных осложнений снижается в результате использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых в лечении РА, при этом самый большой опыт связан с применением метотрексата.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Соли золота, будучи исторически первыми БПВП для лечения СФ, впервые были использованы в этом качестве в 1973 г., хотя к тому времени они уже применялись в течение нескольких десятилетий для лечения суставного

синдрома при РА [15]. Согласно одному из исследований с участием 20 пациентов с СФ терапия препаратами золота продемонстрировала эффективность в отношении нейтропении: в 60% случаев регистрировался полный ответ на лечение (коррекция нейтропении), в 20% — частичный и в остальных 20% ответ на лечение отсутствовал [16]. Однако данные препараты обладали гематологической токсичностью и были менее эффективны по сравнению с метотрексатом. Несмотря на действенность в коррекции нейтропении и спленомегалии, препараты золота в настоящее время не используются из-за большого количества нежелательных явлений.

Успешное использование метотрексата для лечения СФ было впервые описано в 1982 г., когда он был назначен пациенту с тяжелым РА, не поддававшимся лечению преднизолоном и золотом [17]. В ретроспективном анализе данных 7 пациентов, получавших метотрексат, было показано заметное улучшение течения артрита и повышение количества гранулоцитов в течение одного года наблюдения [18]. Другие случаи улучшения состояния пациентов были связаны с применением низких доз метотрексата (5–7,5 мг), что приводило к нормализации количества гранулоцитов и ремиссии артрита [18–21]. У 4 пациентов в еще одном исследовании были обнаружены антитела к нейтрофилам, количество которых снижалось при лечении метотрексатом [21]. Эффективность метотрексата в лечении Т-клеточного лейкоза была экстраполирована на СФ [22, 23]. Кроме того, были получены данные относительно длительности эффекта метотрексата: в одном случае у пациента наблюдалось улучшение анемии, артрита и нейтропении, однако влияние лечения на нейтропению в течение 12-летнего периода наблюдения было нестойким [24]. Вышеописанные выводы основаны на небольшом количестве случаев с коротким периодом наблюдения. В целом большинство экспертов рекомендуют использовать метотрексат в качестве препарата первой линии при СФ с учетом отчетливой эффективности и более устойчивого контроля симптомов.

Пациентам с непереносимостью метотрексата можно назначать один из альтернативных БПВП. Выбор последних должен быть обусловлен несколькими факторами, включая текущие или недавно перенесенные инфекции, опыт предшествующего лечения, тяжесть сопутствующего синовита, выраженность гранулоцитопении. Среди БПВП, продемонстрировавших эффективность в нескольких описанных случаях, можно выделить гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид, D-пеницилламин, циклофосфамид, циклоспорин А и азатиоприн.

Гидроксихлорохин — лекарственное средство из группы БПВП, описанное в литературе в качестве эффективного средства для коррекции нейтропении и артрита при СФ у пациентов, которые не переносят метотрексат. У одного из таких пациентов наблюдалось резкое увеличение количества нейтрофилов через 2 нед. после начала приема гидроксихлорохина. Этот ответ сохранялся в течение 22 мес. наблюдения [25]. Гидроксихлорохин был также эффективен при лечении рефрактерной нейтропении у другого пациента, у которого не удалось достичь результата применением стероидов, метотрексата и Г-КСФ, а устойчивый ответ на лечение гидроксихлорохином сохранялся через 4 года наблюдения [25]. Гидроксихлорохин также успешно использовался в сочетании с лефлуномидом, циклоспорином А и метилпреднизолоном [25, 26].

Опубликованы единичные случаи лечения СФ при помощи сульфасалазина и лефлуномида. Сульфасалазин в нескольких описанных случаях вызывал значительное снижение уровня IgG, связанного с нейтрофилами [27]. Отдельные случаи, когда пациенты с СФ получали лечение лефлуномидом, показали его умеренную эффективность [26, 28].

S. Lakhanpal et al. [29] описали 6 пациентов, получавших D-пеницилламин с клинико-гематологическим ответом; возникновение побочных эффектов (панцитопения и крапивница) послужило причиной прекращения лечения у 4 из этих больных. Таким образом, использование этого препарата ограничено из-за риска развития серьезных побочных эффектов.

Циклофосфамид редко применяется как препарат первой линии из-за потенциального риска усугубления нейтропении и инфекционных осложнений. Тем не менее он эффективен при наличии системных проявлений, в особенности васкулита. Имеются 2 сообщения о случаях его назначения у больных с СФ на фоне нейтропении. Оба пациента показали позитивный гематологический ответ, хотя у одного из них возник рецидив после отмены препарата [30–32].

Опубликованы результаты применения циклоспорина А в 3 случаях СФ с нейтропенией. У одного из пациентов, наблюдаемого в течение года, не было рецидива инфекции и поддерживался нормальный уровень нейтрофилов [33–35].

В случае рецидивирующих инфекций на фоне СФ-индуцированной нейтропении, при которой не было получено клинического ответа на БПВП, для лечения использовали иные методы, в том числе глюкокортикостероиды, Г-КСФ, спленэктомия.

Генно-инженерные биологические препараты

Появление таргетной биологической терапии повысило терапевтические возможности лечения РА, в том числе СФ. Предполагается, что ведущую роль в развитии нейтропении при СФ играет появление аутоантител к Г-КСФ и к поверхностным антигенам гранулоцитов, что может служить объяснением эффективности иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, провоспалительные цитокины — в первую очередь интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — влияют на процесс кроветворения, вызывая угнетение гранулопоэза [36]. За исключением моноклональных антител к CD20-антигену В-лимфоцитов (ритуксимаба), ингибиторов ФНО- α и гемопоэтических факторов роста, эффективность биологических препаратов, применяемых при СФ, к настоящему времени изучена весьма мало, а объем опубликованной информации недостаточен для анализа.

Ритуксимаб

Ритуксимаб, химерное моноклональное антитело, специфичное к CD20-антигену на поверхности В-лимфоцитов человека, является потенциально эффективным средством лечения СФ. В последние десятилетия опубликован ряд сообщений об использовании ритуксимаба при СФ, рефрактерном к терапии БПВП. Было зарегистрировано 13 случаев применения данного препарата со значительной эффективностью в отношении как нейтропении [37–42], так и артрита [43–48]. Информация о первом успешном

использовании ритуксимаба у пациента с СФ, у которого глюкокортикостероиды, метотрексат, гидроксихлорохин, инфликсимаб и этанерцепт не дали значимого эффекта, была опубликована в 2006 г. [39]. Полное разрешение как нейтропении, так и симптомов артрита при лечении ритуксимабом отмечалось и в последующих наблюдениях [37, 38, 42]. Регистрировалось устойчивое увеличение абсолютного количества нейтрофилов в 62,5% случаев уже после первого применения, без развития серьезных нежелательных явлений. У большинства пациентов гематологический ответ сопровождался параллельным снижением биологических маркеров воспаления и улучшением других клинических проявлений СФ. В одном из случаев имело место уменьшение выраженности нейтропении, но без улучшения суставного синдрома [43]. Тем не менее у части больных развивался рецидив нейтропении после однократного применения ритуксимаба, что указывает на необходимость назначения поддерживающей терапии ритуксимабом у некоторых пациентов. Оптимальный режим дозирования ритуксимаба для лечения рефрактерного СФ пока остается не вполне ясным, поскольку авторами использовались различные дозы и схемы лечения. Данных об устойчивости эффекта при применении ритуксимаба в лечении СФ пока крайне мало: лишь в одном исследовании показан стойкий ответ в отношении нейтропении и артрита через 3 года наблюдения [42].

Причина, по которой ритуксимаб эффективен только у части пациентов с рефрактерным СФ, остается неясной. На это могут оказывать влияние несколько факторов. Во-первых, неспособность ритуксимаба связываться с плазматическими клетками, имеющими фенотип CD20⁺, что может ограничивать его действие при СФ. Во-вторых, субпопуляция Т-лимфоцитов с антигранулоцитарной активностью может существовать независимо от В-клеток при некоторых формах СФ [49].

Ингибиторы ФНО- α

Поскольку нейтропения при СФ вызвана высокой активностью основного аутоиммунного заболевания, а ФНО- α играет ключевую роль среди воспалительных цитокинов, препараты из группы ингибиторов ФНО- α могут рассматриваться в качестве потенциальной альтернативы ритуксимабу. В 6 опубликованных случаях применения инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба ($n=2$ в каждом случае) при СФ [38, 39, 43, 44] проявления артрита были купированы у большинства пациентов ($n=4$). Однако ни в одном из этих случаев не было обнаружено устойчивого увеличения количества нейтрофилов. Более того, при применении этанерцепта имелась тенденция к прогрессированию нейтропении, в одном случае — с развитием инфекции в виде гнойного артрита [50], это вызывает серьезные сомнения в безопасности данного препарата у пациентов с СФ. Следует, однако, учитывать весьма небольшое число проанализированных случаев и короткие сроки наблюдения, что требует осторожности при интерпретации данных. Большинство экспертов рекомендуют избегать применения ингибиторов ФНО- α для лечения СФ.

Гемопоэтические факторы роста

В работе R. Gupta et al. [51] отмечено, что сыворотка у пациентов с СФ имела пониженную колониестимулирующую активность. D.F. Moore et al. [52] проанализировали группу из 16 пациентов с СФ, получавших факторы роста: Г-КСФ

и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) ($n=5$ и $n=11$ соответственно). Они отметили устойчивую стимуляцию гранулопоэза у части этих больных. В исследовании S.J. Stanworth et al. [53] было предпринято лечение Г-КСФ у 8 пациентов, страдавших СФ с показаниями к эндопротезированию суставов и выраженной нейтропенией (менее $1 \times 10^9/\text{л}$). Авторы использовали 2 различных препарата Г-КСФ: филграстим или ленограстим. В результате применения Г-КСФ концентрация нейтрофилов увеличилась в среднем до $4,5 \times 10^9/\text{л}$, что позволило выполнить хирургическое вмешательство и снизить риск инфекционных осложнений в дальнейшем. У 5 пациентов наблюдались значительные побочные эффекты, в том числе тошнота, недомогание, генерализованные боли в суставах и макулопапулезная васкулитная сыпь [53]. В еще одном исследовании у 7 из 8 пациентов (из них 4 — с СФ, 4 — с системной красной волчанкой) удалось добиться разрешения нейтропении и снижения выраженности инфекционных проявлений после введения Г-КСФ [54]. Также имеются сообщения о нескольких других случаях эффективного введения Г-КСФ при СФ с тяжелыми инфекциями в анамнезе, которое приводило к уменьшению риска возникновения серьезных инфекций [55–58].

Использование Г-КСФ было сопряжено с обострениями артрита, что в некоторых случаях потребовало отмены препарата [57, 59]. M.F. McMullin et al. [57] в связи с этим предположили, что риск активации основного аутоиммунного заболевания при введении Г-КСФ может быть связан с увеличением количества нейтрофилов и повышением их иммуноглобулин-опосредованной активации, что, в свою очередь, вызывает высвобождение лизосомальных ферментов и нарастание повреждения в местах воспаления. Преходящая тромбоцитопения и лейкоцитокластический васкулит также наблюдались при введении препаратов Г-КСФ и исчезали после их отмены [54, 55, 57]. Было также замечено, что после прекращения приема Г-КСФ количество нейтрофилов снижается, а затем выходит на плато, превышающее уровень нейтрофилов до лечения [54].

Известно несколько случаев, свидетельствующих о том, что Г-КСФ может вызывать обострение аутоиммунных заболеваний и появление специфической сыпи на коже [57, 60–62]. У одного пациента с СФ и глубокой нейтропенией, ассоциированной с рецидивирующими инфекциями, Г-КСФ значительно увеличил количество нейтрофилов уже через 24 ч. Однако его использование было приостановлено из-за васкулитной макулопапулезной сыпи и обострения артрита. У другого больного, 57-летнего мужчины с РА, спленомегалией и пневмонией, прием Г-КСФ был прекращен через 5 дней из-за сильных оссалгий. При биопсии был обнаружен лейкоцитокластический васкулит, вызванный Г-КСФ. Еще в одном случае тяжелой нейтропении у пациента появились болезненные геморрагические высыпания на нижних конечностях через 15 дней после начала подкожного введения Г-КСФ. Применение преднизолона дало хороший эффект, и прием Г-КСФ был прекращен [63]. Аналогичный эффект наблюдался у 46-летней женщины с двухлетним анамнезом СФ и инфекцией мягкой ткани, у которой возникли лихорадка, активный артрит и макулопапулезная сыпь в день введения Г-КСФ, которые исчезли после отмены препарата [64].

Таким образом, несмотря на возникновение нежелательных явлений, Г-КСФ может быть использован для

коррекции хронической нейтропении при СФ, поскольку в большинстве случаев после начала его введения количество нейтрофилов периферической крови существенно увеличивается [65–68].

Добавление к терапии ГМ-КСФ не имело каких-либо существенных преимуществ [69]. Однако двухнедельное подкожное введение ГМ-КСФ не увенчалось успехом у 60-летнего пациента с хроническим агранулоцитозом и рецидивом инфекции. При введении ГМ-КСФ увеличилось количество гранулоцитов, но лечение было решено прекратить из-за развития лихорадки и выраженной оссалгии [70].

СПЛЕНЭКТОМИЯ

История применения спленэктомии для лечения СФ-индуцированной нейтропении начинается с 1932 г., когда было опубликовано сообщение E.M. Hanrahan et al. [71] о положительном клиническом ответе на эту операцию. Считается, что в основе эффекта спленэктомии лежат различные механизмы участия селезенки в секвестрации нейтрофилов и выработке антигранулоцитарных антител. Кроме того, в работе N.I. Abdou et al. [72] высказано предположение о том, что супрессорная активность селезенки в отношении гранулоцитопоэза опосредована через Т-супрессоры и моноциты.

В течение определенного периода спленэктомия считалась лечением первой линии при СФ. Имеется несколько работ, описывающих пациентов с СФ, перенесших спленэктомию. В серии случаев, включающей 15 больных, у 66% произошла стойкая нормализация уровня нейтрофилов и был уменьшен риск возникновения инфекций [73]. В исследовании J. Medlin et al. [74] спленэктомия приводила к улучшению рефрактерного течения язв на нижних конечностях, нейтропении и артрита у одного пациента, а также у второго больного, которому она была выполнена по поводу портальной гипертензии, ассоциированной с СФ. Еще в одной серии наблюдений у 12 пациентов после спленэктомии среднее количество нейтрофилов увеличилось с $0,4 \times 10^9/\text{л}$ до $4,2 \times 10^9/\text{л}$ наряду с улучшением содержания гемоглобина и тромбоцитов [75]. В группе из 8 больных, перенесших спленэктомию из-за рецидивирующих инфекций, у 4 человек развились рецидивы в течение 27 мес. наблюдения, в то время как у остальных 4 пациентов ремиссия сохранялась на протяжении 48 мес. При этом один пациент умер в послеоперационном периоде на фоне возникших инфекционных осложнений. В то же время в исследовании с участием 10 пациентов с СФ после спленэктомии у 8 человек была купирована нейтропения, однако лишь у 2 из них сохранилось нормальное количество лейкоцитов в течение последующих 6 лет [4]. Наконец, в группе из 9 пациентов с СФ, перенесших спленэктомию, у 8 человек наблюдалось улучшение нейтропении, однако имели место 3 летальных исхода по причине послеоперационных инфекций, а у 2 пациентов впоследствии возникли рецидивы нейтропении [6]. При изучении 6 больных без эффекта от спленэктомии G. Logue et al. [76] обнаружили у 3 из них антитела, вызывающие лизис гранулоцитов (антителозависимая лимфоцит-опосредованная гранулоцитотоксичность), которые перед операцией не выявлялись.

В целом спленэктомия способна смягчить проявления нейтропении, но не обеспечивает достаточную ста-

бильность этого эффекта, вместе с тем рецидивы нейтропении возникают приблизительно у 25% пациентов. Вследствие существенного риска смертельных исходов, послеоперационных осложнений и рецидивирующих инфекций спленэктомия, в особенности «профилактическая», больше не может считаться лечением первой линии при СФ. Она может быть показана лишь в тех случаях, когда все современные консервативные методы лечения оказались безуспешными, и является резервной мерой для пациентов с СФ, тяжелой рефрактерной нейтропенией и частыми инфекционными осложнениями.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Глюкокортикостероиды (ГКС) неоднократно использовались для лечения артрита и нейтропении, связанных с СФ. Результаты такого лечения показали вариабельность, и для достижения клиничко-лабораторного эффекта часто требовалось назначение больших доз. В прошлом ГКС входили в рекомендации по лечению нейтропении при СФ, однако частота их применения в последнее время значительно сократилась. Этот факт объясняется тем, что большинство пациентов с СФ не отвечают на ГКС, а у больных с положительным эффектом на фоне высоких доз ГКС при попытке снижения последних возникают рецидивы [22, 54, 77].

Информации о возможности и безопасности применения НПВП для купирования проявлений артрита при СФ в опубликованных источниках крайне мало. Отдельные авторы высказывают мнение о том, что назначения НПВП лучше избегать из-за их способности ухудшать течение нейтропении.

Возможность применения препаратов лития при СФ пока представляется недостаточно ясной. Соли лития потенциально способны стимулировать миелопоэз и увеличивать количество гранулоцитов, однако не имеется достаточных доказательств их долгосрочной пользы или предотвращения рецидивов нейтропении [5]. В некоторых работах (n=7) существенного повышения количества гранулоцитов при использовании препаратов лития не отмечено [78, 79].

Тестостерон может стимулировать синтез гранулоцитов, обладая лимфолитическим эффектом, как было показано в исследованиях на животных [80]. В.М. Wimer et al. [81] приводят данные о гематологических и клинических ответах у 2 из 3 пациентов мужского пола, получавших парентерально тестостерон. Длительный период (20–24 мес.) между началом приема препарата и появлением гематологического ответа не дает возможности разграничить, было ли разрешение нейтропении связано с тестостероном или же имело место спонтанное улучшение, которое может наблюдаться у некоторых пациентов с СФ [81]. Кроме того, этот препарат имеет ограниченное применение у женщин из-за его маскулинизирующего побочного эффекта. О применении синтетических андрогенов, таких как даназол, опубликованных исследований нет.

В единственной работе В. Clotet et al. [82] продемонстрирована неэффективность плазмафереза у больных СФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с длительным течением РА и стойкой необъяснимой нейтропенией следует исключить наличие СФ даже при отсутствии спленомегалии. Такие пациенты подвержены высокому риску рецидивирующих инфек-

ций и поэтому требуют постоянного наблюдения и лечения даже при неактивных формах артрита. В лечении СФ с гранулоцитопенией и риском инфекционных осложнений препаратом первого выбора является метотрексат в низких дозах или другие БПВП в случаях неэффективности или непереносимости метотрексата. Если терапия стандартными БПВП не принесла успеха, рассматривается возможность применения генно-инженерных биологических препаратов, в частности ритуксимаба. У пациентов с тяжелой нейтропенией, у которых наблюдаются частые рецидивы инфекций, трудно поддающиеся лечению, или которым предстоит оперативное вмешательство, возможно назначение Г-КСФ с учетом риска возникновения побочных явлений в виде оссалгий, кожных высыпаний или обострения имеющейся аутоиммунной патологии, включая РА. Для случаев, резистентных к консервативному лечению, показана спленэктомия в качестве резервного метода. Для купирования суставного синдрома при СФ не следует без существенных оснований назначать НПВП из-за их потенциального отрицательного воздействия на нейтропению.

Литература

- Felty A.R. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1924;35:16–20.
- Goldberg J., Pinals R.S. Felty syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1980;10:52–65.
- Sienknecht C.W., Urowitz M.B., Pruzanski W., Stein H.B. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1977;36:500–507.
- Barnes C.G., Turnbull A.L., Vernon-Roberts B. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:359–374.
- Campion G., Maddison P.J., Goulding N. et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine*. 1990;69:69–80.
- Ruderman M., Miller L.M., Pinals R.S. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1968;11:377–384.
- Dinant H.F., Hissink Muller W., van der Berg-Loonen E.M. et al. HLA DRw4 in Felty's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 1980;23:1336.
- Friman C., Schlaht J., Davis P. HLA-DR4 in Felty's syndrome. *J Rheumatol*. 1985;12:628–629.
- Thorne C., Urowitz M.B. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1982;41:486–489.
- Burks E.J., Loughran T.P. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev*. 2006;20:245–266.
- Hellmich B., Csernok E., Schatz H. et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2384–2391.
- Bowman S.J., Bhavnani M., Geddes G.C. et al. Large granular lymphocyte expansions in patients with Felty's syndrome: analysis using anti-T cell receptor V β -specific monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*. 1995;101:18–24.
- Breedveld F.C. et al. Immune complexes and the pathogenesis of neutropenia in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(8):696–702.
- Meliconi R., Uguccioni M., Chieco-Bianchi F. et al. The role of interleukin-8 and other cytokines in the pathogenesis of Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:285–291.
- Gowans J.D., Salami M. Response of rheumatoid arthritis with leukopenia to gold salts. *N Engl J Med*. 1973;288(19):1007–1008.
- Dillon A.M., Luthra H.S., Conn D.L., Ferguson R.H. Parenteral gold therapy in the Felty syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(2):107–112.
- Allen L.S., Groff G. Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1986;29(7):902–905.
- Wassenberg S., Herborn G., Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1998;37(8):908–911.
- Isasi C., López-Martín J.A., Angeles Trujillo M. et al. Felty's syndrome: response to low dose oral methotrexate. *J Rheumatol*. 1989 Jul;16(7):983–985.
- Hoshina Y., Moriuchi J., Nakamura Y. et al. CD4+ T cell-mediated leukopenia of Felty's syndrome successfully treated with granulocyte-colony-stimulating factor and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):298–299.
- Fiechtner J.J., Miller D.R., Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum*. 1989;32(2):194–201.
- Rashba E.J., Rowe J.M., Packman C.H. Treatment of the neutropenia of Felty syndrome. *Blood Rev*. 1996;10(3):177–184.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Эрелзи®
этанерцепт

**ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПРЕПАРАТ
С НИЗКОЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ
ОТ КОМПАНИИ «САНДОЗ»¹**

Формула ДВИЖЕНИЯ к цели

- ДОКАЗАННАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ РЕФЕРЕНТНОМУ ЭТАНЕРЦЕПТУ^{2,3,4}
- ПОКАЗАН ДЛЯ ШИРОКОГО КРУГА ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ⁵



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭРЕЛЗИ®
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Эрелзи®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Этанерцепт. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** раствор для подкожного введения. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-006650. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальная форма спондилоартрита (анкилозирующий спондилит, дорентгенологическая стадия аксиальной формы спондилоартрита), псориаз, ювенильный идиопатический артрит. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту препарата, сепсис или риск возникновения сепсиса, активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции, период грудного вскармливания, пациенты в возрасте младше 12 лет и с массой тела менее 62,5 кг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** (очень часто, часто): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, цистит, инфекции кожи); аллергические реакции, образование аутоантител; кожный зуд, кожная сыпь; реакции в месте инъекции (включая кровотечение, образование синяков, эритему, зуд, боль и припухлость), пирексия. Ряд других нежелательных реакций встречается с частотой менее чем 1/100. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** пациенты должны обследоваться на наличие инфекций, в т.ч. на наличие активного или латентного туберкулеза, гепатита В и С, оппортунистических инфекций, до начала применения препарата Эрелзи®, в ходе лечения и после окончания курса терапии. Следует с осторожностью назначать пациентам с частыми или хроническими инфекциями в анамнезе или имеющим сопутствующие заболевания, которые могут способствовать развитию инфекций, пожилым пациентам. Следует соблюдать особую осторожность при применении у пациентов-носителей вируса гепатита В и гепатитом С в анамнезе. В случае наличия неактивного туберкулеза перед началом терапии необходимо назначение стандартной противотуберкулезной терапии и оценить соотношение пользы и риска лечения препаратом Эрелзи®. Пациентам, бывшим в контакте с больными ветряной оспой, следует временно прекратить лечение препаратом Эрелзи® и назначить профилактическое лечение иммуноглобулином против вируса Varicella Zoster. При применении препарата необходимо учитывать риск развития злокачественных новообразований. Для всех пациентов, входящих в группу риска по развитию рака кожи, рекомендуется периодическое обследование кожных покровов. Следует проявить осторожность при применении препарата Эрелзи® у пациентов с указанием на заболевания крови в анамнезе. Перед началом терапии рекомендуется тщательно оценить соотношение польза-риск, неврологический статус у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, в т.ч. недавно возникшими, а также у пациентов, имеющих повышенный риск их развития. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), иммунодефицитные состояния, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты), алкогольный гепатит среднетяжелого и тяжелого течения, вирусный гепатит С, дискразия крови, заболевания нервной системы (неврит зрительного нерва, поперечный миелит). Применять препарат Эрелзи® во время беременности возможно только при очевидной необходимости. Управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой следует с осторожностью.

1. European Medicines Agency, European Public Assessment Report: Erelzi, EMA/CHMP/302222/2017, 21 April 2017; 2. Jaworski J, et al. Arthritis Res Ther. 2019 May 28;21(1):130. 3. Matucci-Cerinic M, et al. RMD Open 2018;4:e000757; 4. Griffiths CEM, et al. Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):928-938; 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Эрелзи®, ЛП-006650

RU2111269463 Реклама

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов

АО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 70.
Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru



SANDOZ A Novartis
Division

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

Фенилбутазон: место неселективных НПВП в современной врачебной практике

К.м.н. И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков, Д.м.н. С.Г. Бологов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Несмотря на длинную историю применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике, продолжают исследования, посвященные сравнительной оценке эффективности и безопасности представителей различных классов НПВП, в том числе с учетом их селективности в отношении влияния на циклооксигеназу. Статья посвящена одному из наиболее известных и хорошо изученных препаратов — фенилбутазону. В обзоре отражены некоторые исторические аспекты применения фенилбутазаона, особенности его фармакокинетики и фармакодинамики, обуславливающие пролонгированный эффект, указаны основные побочные реакции и способы их контроля. Обоснована целесообразность использования парентеральных форм НПВП, в частности фенилбутазаона, у пациентов с острой болью, обеспечивающих, прежде всего, быстрое наступление анальгезирующего эффекта. Отмечено, что взвешенный подход к применению фенилбутазаона может свести к минимуму риск развития серьезных токсических реакций, прежде всего со стороны костного мозга, существенно ограничивающих использование препарата специалистами, в том числе в амбулаторной практике. Представлены результаты исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения инъекционной формы фенилбутазаона для купирования острого болевого синдрома, связанного с дегенеративно-дистрофическими и ревматическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность, острая боль.

Для цитирования: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю., Бологов С.Г. Фенилбутазон: место неселективных НПВП в современной врачебной практике. РМЖ. 2021;7:62–65.

ABSTRACT

Phenylbutazone: non-selective NSAIDs in modern medical practice

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov, S.G. Bologov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Despite the long history of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice, research continues concerning the comparative evaluation of the efficacy and safety of various NSAIDs classes, taking into account their selectivity with respect to the effect on cyclooxygenase. The article is devoted to one of the most well-known and studied drugs — phenylbutazone. The review reflects some historical aspects of phenylbutazone use, its pharmacokinetic and pharmacodynamic patterns that cause a prolonged effect. The review also indicates the main adverse events and methods of their control. The expediency of using parenteral forms of NSAIDs (in particular phenylbutazone) in patients with acute pain, providing rapid onset of analgesic effect, is substantiated. It is noted that a balanced approach to phenylbutazone use can minimize the risk of severe toxic responses (primarily from the bone marrow), significantly limiting the drug use by specialists, including in outpatient practice. The article presents the study results confirming the efficacy and safety of phenylbutazone use in injectable form for the relief of acute pain syndrome associated with degenerative-dystrophic and rheumatic diseases of the musculoskeletal system.

Keywords: phenylbutazone, non-steroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, safety, acute pain.

For citation: Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu., Bologov S.G. Phenylbutazone: non-selective NSAIDs in modern medical practice. RMJ. 2021;7:62–65.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря своему обезболивающему, жаропонижающему и противовоспалительному действию нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются во всем мире у пациентов с различными заболеваниями травматологического, ревматологического, терапевтического, неврологического и хирургического профилей. НПВП, как правило, не влияют на течение основного заболевания и используются в основном для облегчения симптомов [1]. Существует более 20 различных НПВП шести основных классов, определяемых их химической структурой. Эти препараты различаются по дозе, лекарственному взаимодействию и некоторым побочным эффектам, однако имеют основные черты, характерные для большинства препаратов этого класса.

Все НПВП полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, незначительно метаболизируются в печени при первом прохождении, имеют небольшие объемы распределения и хорошо связываются с белками плазмы, преимущественно альбумином, поэтому пациенты с гипоальбуминемией (например, из-за цирроза печени или активного ревматоидного артрита) могут иметь более высокую концентрацию препарата в сыворотке [1].

Период полувыведения НПВП варьирует, но в целом их можно разделить на препараты короткого действия (менее 6 ч) и длительного действия (более 6 ч) [1].

Первичный эффект НПВП заключается в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ), представленной двумя изоформами, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин

и тромбосаны. ЦОГ-1 экспрессируется в большинстве тканей и является ферментом, регулирующим нормальные клеточные процессы (такие как цитопротекция желудка, сосудистый гомеостаз, агрегация тромбоцитов и функция почек), экспрессия ЦОГ-1 регулируется гормонами или факторами роста. ЦОГ-2 обычно не обнаруживается, ее продукция увеличивается при воспалении или экспериментально в ответ на митогенные стимулы [1].

Нестероидные противовоспалительные препараты, способные за короткий промежуток времени снизить интенсивность боли и повысить качество жизни пациента, часто назначаются в амбулаторной практике. Однако для достижения максимального анальгетического эффекта, как правило, требуется применение НПВП в максимальных терапевтических дозировках. При этом сохраняется актуальность вопрос о безопасности применения НПВП в разных лекарственных формах [2]. В связи с этим в настоящее время наблюдается тенденция к более частому использованию парентеральных форм НПВП из-за их более высокой биодоступности, обеспечивающей ускоренное наступление анальгетического эффекта в сравнении с пероральными формами [3].

В многочисленных сравнительных исследованиях использования селективных и неселективных НПВП пациентами с заболеваниями опорно-двигательного аппарата установлено, что при назначении в средних и высоких дозах по анальгетическому и противовоспалительному эффекту препараты не отличаются [4].

В данном аспекте представляется уместным поговорить о давно известном и хорошо изученном препарате — фенилбутазоне.

ФЕНИЛБУТАЗОН: БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Фенилбутазон — НПВП, относящийся к группе пирозолонов, был широко введен в медицинскую практику в 1949 г. как новое средство класса НПВП для использования при лечении острой и хронической воспалительной боли. Он оказался хорошим анальгетиком и в течение 30 лет широко использовался в хирургии и травматологии (для купирования болевого синдрома, в том числе послеоперационного), спортивной медицине, неврологии (в комплексном лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника), ревматологии (для лечения различных форм артритов) [5–10]. Однако в 1980-х годах в ряде европейских стран и в США были наложены ограничения на использование фенилбутазона у людей по причине того, что он в редких случаях вызывал гематотоксические реакции, включая апластическую анемию, лейкопению, агранулоцитоз и тромбоцитопению [11].

Фенилбутазон является одним из наиболее изученных НПВП. Он имеет обширную доказательную базу эффективности, включающую около 200 рандомизированных исследований [5–8, 12, 13] и ряд метаанализов [14, 15]. Фенилбутазон обладает всеми тремя классическими эффектами, присущими НПВП: анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим [12, 16–18]. В ряде исследований было показано, что по выраженности противовоспалительного эффекта фенилбутазон превосходит аспирин. Так, например, R.G. Godfrey et al. [19] в двойном слепом перекрестном исследовании показали более высокую эффективность фенилбутазона в лечении анги-

лозирующего спондилита по сравнению с аспирином. P.M. Brooks et al. [20] сравнили эффективность парацетамола 3 г и аспирина 3,6 г в день с 50 мг или 300 мг фенилбутазона при лечении полиартрита. Установлено, что высокие дозы фенилбутазона превосходили комбинированную терапию, которая, в свою очередь, превосходила низкие дозы фенилбутазона (оценка боли в течение 2 нед. (скорректированная для исходной оценки боли): 2,8 (стандартное отклонение 0,2) для фенилбутазона 300 мг по сравнению с 3,1 (стандартное отклонение 0,2) для парацетамола 3 г и аспирина 3,6 г и 3,3 (стандартное отклонение 0,2) для фенилбутазона 50 мг ($p < 0,05$)).

Фармакокинетический профиль фенилбутазона у людей характеризуется очень медленным клиренсом, обширным метаболизмом, длительным конечным периодом полувыведения и очень высокой степенью связывания (98–99%) с белками плазмы, главным образом с альбумином [11]. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч после приема внутрь и только через 6–8 ч после введения внутримышечно (так как фенилбутазон связывается тканями в месте инъекции). Период полувыведения составляет около 70 ч, но может различаться у разных пациентов, варьируя от 54 ч до 99 ч, что, скорее всего, обусловлено генетическими особенностями [21, 22].

Широкое применение фенилбутазона в настоящее время ограничивают его частые и серьезные нежелательные явления (НЯ), которые, по данным литературы, регистрировались у 45% больных [23]. Наиболее известными побочными реакциями являются диффузный гастрит, язва желудка, венозный тромбоз, нефрит и хроническое повреждение почек [24].

Отдельного внимания заслуживает депрессивное действие препарата на костный мозг, следствием которого являются гематотоксические реакции, такие как апластическая анемия и агранулоцитоз, часто приводящие к летальному исходу. Риск апластической анемии более высок у женщин, у людей старше 40 лет и при длительном применении. Также отмечено развитие лейкопении, тромбоцитопении, панцитопении и гемолитической анемии [25, 26].

Однако следует отметить, что большинство гематотоксических эффектов были обусловлены высокой применяемой дозой (до 1600 мг/сут) [27] и длительным временем приема препарата [28]. При этом E. Bruck et al. [29], предположив увеличение частоты токсических эффектов при более высоких уровнях препарата в плазме, наблюдая 52 пациента, зарегистрировали только 1 случай угнетения костного мозга, указав на отсутствие четкой связи между уровнем препарата в плазме и токсическим действием на костный мозг.

В дальнейшем, при применении дозировки порядка 300–600 мг/сут, неблагоприятные гематологические эффекты стали регистрировать гораздо реже. В 2018 г. M. Worboys et al. [30] указали на избыточные опасения в отношении НЯ при применении фенилбутазона. Высокая частота НЯ, включая тяжелые, больше зависела не от самого препарата, а от дозы и длительности его использования. В случае адекватного подбора дозировки и кратности введения фенилбутазон в качестве анальгетика, обеспечивающего кратковременный эффект, представляется вполне безопасным лекарственным средством, в том числе при наличии коморбидной патологии. Его применение не несет в себе чрезмерных рисков и может дать хорошие результаты. Так, метаанализ краткосрочных

Таблица 1. Возможные межлекарственные взаимодействия фенилбутазона и других неселективных НПВП [23]

Группа лекарственных препаратов	НПВП	Механизм взаимодействия	Пути контроля
Непрямые антикоагулянты	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать этих НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление антикоагулянтного эффекта	Избегать НПВП, если возможно, или проводить строгий контроль
Пероральные гипогликемические препараты (производные сульфонилмочевины)	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма в печени, усиление гипогликемического эффекта	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать уровень глюкозы в крови
	Все, особенно аспирин	Вытеснение из связи с белками плазмы, усиление гипогликемического эффекта	-
Дигоксин	Все	Торможение почечной экскреции дигоксина при нарушении функции почек (особенно у детей младшего возраста и пожилых), повышение его концентрации в крови, увеличение токсичности. При нормальной функции почек взаимодействии менее вероятно	Избегать НПВП, если возможно, или строго контролировать клиренс креатинина и концентрацию дигоксина в крови
Антибиотики (аминогликозиды)	Все	Торможение почечной экскреции аминогликозидов, повышение их концентрации в крови	Строгий контроль концентрации аминогликозидов в крови
Метотрексат (высокие «ревматологические» дозы)	Все	Торможение почечной экскреции метотрексата, повышение его концентрации в крови и токсичности (взаимодействие с «ревматологической» дозой метотрексата не отмечается)	Одновременное назначение противопоказано. Допустимо использование НПВП в промежутках химиотерапии
Препараты лития	Все (в меньшей степени аспирин, сулиндак)	Торможение почечной экскреции лития, повышение его концентрации в крови и токсичности	Использовать аспирин или сулиндак, если необходимо назначение НПВП. Строгий контроль концентрации лития в крови
Фенитоин	Фенилбутазон Оксифенбутазон	Торможение метаболизма, повышение концентрации в крови и токсичности	Избегать этих НПВП, если возможно, или строго контролировать концентрацию фенитоина в крови

исследований использования НПВП при анкилозирующем спондилите не выявил дополнительных рисков НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта при применении фенилбутазона по сравнению с другими НПВП [15].

Назначая фенилбутазон, также следует учитывать его взаимодействие с другими препаратами (табл. 1).

Однако вопросы купирования острого болевого синдрома остаются достаточно сложными, что стало особенно очевидно в условиях пандемии COVID-19. Ограниченные возможности стационарного лечения с применением сильнодействующих анальгетиков и/или глюкокортикостероидов (ГКС) из-за реперофилирования стационаров под лечение новой коронавирусной инфекции, дефицита ГКС или наличия у пациента противопоказаний к их назначению требует от врачей амбулаторного звена принятия верного решения для назначения адекватной эффективной и безопасной терапии.

Одним из возможных вариантов решения этого вопроса может быть применение инъекционных форм НПВП, что позволяет достичь обезболивающего эффекта в максимально короткие сроки и тем самым избежать развития потенциальных НЯ. Несмотря на то, что эффективность анальгезии для пероральной и парентеральной форм препаратов, как правило, сопоставима, именно скорость наступления анальгезии определяется как преимущество парентеральной формы НПВП [31, 32], что особенно актуально при интенсивной острой боли [33, 34]. Что касается возможности замены опиоидных анальгетиков на НПВП, то было показано, например, что у пациентов с остеоартритом коленного

сустава НПВП, как селективные, так и неселективные, демонстрируют сопоставимую эффективность [35].

В нашей стране инъекционная форма фенилбутазона известна под торговым наименованием АМБЕНИУМ® парентерал. В последнее время проведен ряд исследований, показавших достаточную эффективность и безопасность препарата у пациентов с остеоартритом, болью в нижней части спины, ревматоидным артритом, подагрой [3, 36, 37]. Так, В.А. Нестеренко и соавт. [37] показали, что трехкратное внутримышечное введение препарата АМБЕНИУМ® парентерал в дозе 2 мл с интервалом 7 дней обеспечило достоверное снижение интенсивности боли в коленном суставе с 40 до 20 баллов по ВАШ. Причем полное купирование боли констатировали у 33,3% пациентов моложе 45 лет с посттравматическим остеоартритом. На фоне снижения интенсивности болевого синдрома пациенты не нуждались в дополнительном приеме другого НПВП, отмечалось восстановление основных функций жизнедеятельности у 43,33% пациентов. Положительный клинический эффект был подтвержден результатами УЗИ: уменьшением толщины синовиальной оболочки и количества жидкости в сумке. Отсутствие серьезных НЯ, потребовавших отмены дальнейших введений препарата, подтвердило хорошую переносимость препарата в использованном режиме дозирования.

Открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах было посвящено сравнению анальгезирующего эффекта препаратов АМБЕНИУМ® парентерал и диклофенак натрия у пациентов с острой болью

в нижней части спины интенсивностью не менее 80 баллов по ВАШ [3]. Однократные инъекции препаратов продемонстрировали их сопоставимые эффективность и безопасность. При этом анальгетический эффект после внутримышечного введения препарата фенилбутазона формировался через 1 ч и сохранялся в течение 24 ч после введения [3]. Все зарегистрированные НЯ были легкой степени, не требовали дополнительных мер для их купирования, связь их развития с приемом препарата была оценена как маловероятная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении препаратов из группы НПВП следует принимать во внимание широкий спектр НЯ данного класса препаратов с оценкой риска их формирования и возможных межлекарственных взаимодействий, уделяя особое внимание подбору оптимальной дозировки и длительности терапии.

Одним из возможных путей сведения к минимуму риска НЯ является изменение способов введения и режимов дозирования. Так, например, назначение фенилбутазона коротким курсом может быть уместно при высокоинтенсивной боли. Длительный период полувыведения препарата позволяет сохранить достаточный анальгетический эффект в течение 24 ч. Предварительные данные позволяют говорить о том, что короткий курс (1–3 инъекции) парентеральной формы фенилбутазона обеспечивает эффективное купирование боли, улучшение качества жизни пациента, не вызывая при этом выраженных побочных эффектов. Это особенно актуально на амбулаторном этапе, когда нет возможности применения сильнодействующих веществ и ГКС.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «ТРИВИУМ-XXI» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Solomon D.H. NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. (Electronic resource.) URL: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action> (access date: 08.15.2021).
2. Zhang S., Zhang Y., Liu P. et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):151–158.
3. Василий В.Б., Фарапонова М.В., Сыраева Г.И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. *PMJ*. 2020;12:30–34. [Vasilyuk V.B., Farapontova M.V., Syraeva G.I. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. *RMJ*. 2020;12:30–34 (in Russ.)].
4. Stam W., Jansen J., Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6–20. DOI: 10.2174/1874312901206010006.
5. Bird H.A., Leatham P.A., Lowe J.R. et al. A phenylbutazone dose-finding study in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(6):773–776. DOI: 10.1007/BF00607086.
6. Mena H.R., Willkens R.F. Treatment of ankylosing spondylitis with flurbiprofen or phenylbutazone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;11(4):263–266. DOI: 10.1007/BF00607674.
7. Brooks P.M., Walker J.J., Dick W.C. Phenylbutazone: a clinico-pharmacological study in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2(5):437–442. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb00553.x.
8. Jesting E., Bastruf-Madsen P., Bechgaard P. Phenylbutazone in small doses in the treatment of joint diseases. *Acta Med Scand*. 1958;160(4):304–314.
9. Hughes W. Phenylbutazone. *The Lancet*. 1953;262(6775):39–40.
10. Crowe H.W. Phenylbutazone as analgesic. *The Lancet*. 1955;265(6873):1076–1077. DOI: 10.1016/S0140-6736(55)91152-1.
11. Lees P., Toutain P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, metabolism, toxicology and residues of phenylbutazone in humans and horses. *Vet J*. 2013;196:294–303. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.04.019.

12. Lees P., Higgins A.J. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Vet J*. 1985;17:83–96. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1985.tb02056.x.
13. Grahame R., Calin A. A controlled trial of 'Froben'(flurbiprofen) in ankylosing spondylitis — comparison with phenylbutazone. *Curr Med Res Opin*. 1975;3(4):42–44.
14. Ramiro S., Radner H., van der Heijde D.M. et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*. 2012;90:47–55. DOI: 10.3899/jrheum.120342.
15. Runsheng Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1152–1160. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207677.
16. Toutain P.L., Autefage A., Legrand C. et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J Vet Pharmacol Ther*. 1994;17(6):459–469. DOI: 10.1111/j.1365-2885.1994.tb00278.x.
17. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–235. DOI: 10.1038/newbio231232a0.
18. Lees P., Landoni M.F., Giraudel J., Toutain P.L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interests. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004;27(6):479–490. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2004.00617.x.
19. Godfrey R.G., Calabro J.J., Mills D., Maltz B.A. A double blind cross over trial of aspirin, indomethacin and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*. 1972;15:110.
20. Brooks P.M., Walker J.J., Lee P. et al. [Clinical study on a new acetylsalicylic acid/paracetamol preparation with gastric acid resistant coating (Safapryn), and on two various phenylbutazone dosages in patients with primary chronic polyarthritis as based on a new evaluation method] *Z Rheumatol*. 1975;34(9–10):350–365.
21. Aarbakke J. Clinical pharmacokinetics of phenylbutazone. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3(5):369–380. DOI: 10.2165/00003088-197803050-00003.
22. Sioufi A., Colussi D., Caudal F. et al. Pharmacokinetics of phenylbutazone in healthy subjects after oral administration of single and multiple doses. *J Pharm Sci*. 1980;69(12):1413–1416. DOI: 10.1002/jps.2600691216.
23. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства (Электронный ресурс.) URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npsv/npsv.shtml>. (дата обращения: 15.08.2021). [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (Electronic resource.) URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npsv/npsv.shtml> (access date: 08.15.2021) (in Russ.)]
24. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
25. Stephens C.A.L., Yeoman E.E., Holbrook W.P. et al. Benefits and toxicity of phenylbutazone (butazolidin) in rheumatoid arthritis. *J Am Med. Assoc*. 1952;150(11):1084–1086. DOI: 10.1001/jama.1952.03680110024007.
26. Fowler P.D. Marrow toxicity of pyrazoles *Ann Rheum Dis* 1967;26:3445.
27. Spurling I.L. Adverse reactions with long-term use of phenylbutazone and oxyphenbutazone. *The Lancet*. 1969;294(7619):535–537.
28. Ramsey R., Golde D.W. Aplastic anemia from veterinary phenylbutazone. *JAMA*. 1976;236(9):1049.
29. Bruck E., Fearnley M.E., Meanock I., Patley H. Phenylbutazone therapy, relation between the toxic and therapeutic effects and the blood level. *Lancet*. 1954;1:225–228.
30. Worboys M., Toon E. Phenylbutazone (Bute, PBZ, EPZ): One drug across two species. *Hist Philos Life Sci*. 2018;40(2):27. DOI: 10.1007/s40656-018-0191-4.
31. Combe B., Véllicitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:S10–S6. DOI: 10.1007/PL00022374.
32. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. [Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992;59(11):769–773.
33. Pathan S.A., Mitra B., Cameron P.A. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol*. 2018;73(4):583–595. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.001.
34. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1269–1278. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
35. Smith S.R., Deshpande B.R., Collins J.E. et al. Osteoarthritis Cartilage. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. 2016;24(6):962–972. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
36. Василий В.Б., Сыраева Г.И., Фарапонова М.В. Обзор эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения острого приступа подагрического артрита. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2021;5(2):96–101. [Vasilyuk V.B., Syraeva G.I., Farapontova M.V. Efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute attack of gout. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(2):96–101 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-96-101.
37. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Зеленев В.А., Зотов Е.Г. Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава. *PMJ*. 2021;29(6):63–66. [Nesterenko V.A., Karateev A.E., Zelenov V.A., Zotkin E.G. Efficacy and safety of phenylbutazone use intramuscularly in knee osteoarthritis. *RMJ*. 2021;6:63–66 (in Russ.)].

Необычный лихорадочный синдром как специфическая форма протекания генерализованной энтеровирусной инфекции на фоне анти-В-клеточной терапии

А.В. Кузьмина¹, А.В. Логинов¹, А.А. Жамбеев¹, к.м.н. П.А. Глазунов¹, профессор Е.В. Жиляев¹⁻³

¹АО «ЕМЦ», Москва

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Расширение применения таргетных противоопухолевых и иммуносупрессорных препаратов сопровождается возрастанием риска развития редких оппортунистических инфекций и увеличением частоты необычного течения распространенных инфекций. В статье представлено клиническое наблюдение тяжелого протекания энтеровирусной инфекции с формированием специфической клинической картины у пациентки 38 лет, страдавшей В-клеточной лимфомой и получавшей обинутузумаб. Описаны применявшиеся методы дифференциальной диагностики, позволившие выявить энтеровирусную инфекцию, а также проводимое лечение с применением человеческого иммуноглобулина. Обсуждаются вопросы безопасности применения моноклональных антител, направленных против В-лимфоцитов. Приведенное в статье клиническое наблюдение представляет интерес для врачей различных специальностей, поскольку демонстрирует нечастую причину лихорадки неясного генеза, полимиозита и необычного отеочного синдрома, возможные механизмы развития которого также обсуждаются авторами. Особенно полезным описание клинического наблюдения может оказаться для врачей, наблюдающих пациентов в процессе лечения анти-В-клеточными препаратами. Высокая значимость энтеровирусной инфекции у таких больных обусловлена неблагоприятным прогнозом в отсутствие специфического лечения и, вследствие этого, критическим значением своевременной постановки диагноза.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома, обинутузумаб, энтеровирусная инфекция, дифференциальная диагностика, отеки, человеческий иммуноглобулин, моноклональные антитела.

Для цитирования: Кузьмина А.В., Логинов А.В., Жамбеев А.А. и др. Необычный лихорадочный синдром как специфическая форма протекания генерализованной энтеровирусной инфекции на фоне анти-В-клеточной терапии. РМЖ. 2021;7:66–69.

ABSTRACT

Uncommon fever as a specific form of generalized enterovirus infection during anti-B-cell therapy

A.V. Kuzmina¹, A.V. Loginov¹, A.A. Zhabbeyev¹, P.A. Glazunov¹, E.V. Zhilyaev¹⁻³

¹European Medical Center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The advanced use of targeted immunosuppressive antitumor drugs is accompanied by an increase in the risk of rare opportunistic infections and in the incidence of unusual course of common infections. The article presents a clinical case of a severe enterovirus infection course with a specific clinical picture in a 38-year-old female patient suffering from B-cell lymphoma and receiving obinutuzumab. The methods of differential diagnosis used to detect enterovirus infection, as well as the ongoing treatment using human immunoglobulin, are described. The safety issues concerning the use of monoclonal antibodies directed against B-lymphocytes are also discussed. The clinical case presented in the article is of interest to doctors of various specialties, since it demonstrates the uncommon cause of fever of unknown origin, polymyositis and uncommon edematous syndrome, the possible mechanisms of which are also discussed by the authors. The description of the clinical case may be especially useful for doctors who follow-up patients during treatment with anti-B-cell drugs. The high significance of enterovirus infection in such patients is due to an unfavorable prognosis in the absence of specific treatment. Thus, timely diagnosis is crucial.

Keywords: B-cell lymphoma, obinutuzumab, enterovirus infection, differential diagnosis, edema, human immunoglobulin, monoclonal antibodies.

For citation: Kuzmina A.V., Loginov A.V., Zhabbeyev A.A. et al. Uncommon fever as a specific form of generalized enterovirus infection during anti-B-cell therapy. RMJ. 2021;7:66–69.

ВВЕДЕНИЕ

В последние 15 лет значительно возросло использование генно-инженерных биологических препаратов в онкологии, гематологии, ревматологии, гастроэнтерологии и в других областях медицины. Расширение применения таргетных противоопухолевых и иммуносупрессорных

препаратов сопровождается возрастанием как риска редких оппортунистических инфекций, так и частоты необычного течения распространенных. Такая ситуация ставит перед врачами различных специальностей новые задачи по своевременному распознаванию и лечению ранее практически не встречавшихся клинических синдромов. Тяже-

лое течение энтеровирусной инфекции с формированием специфической клинической картины может быть проиллюстрировано следующим клиническим наблюдением.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

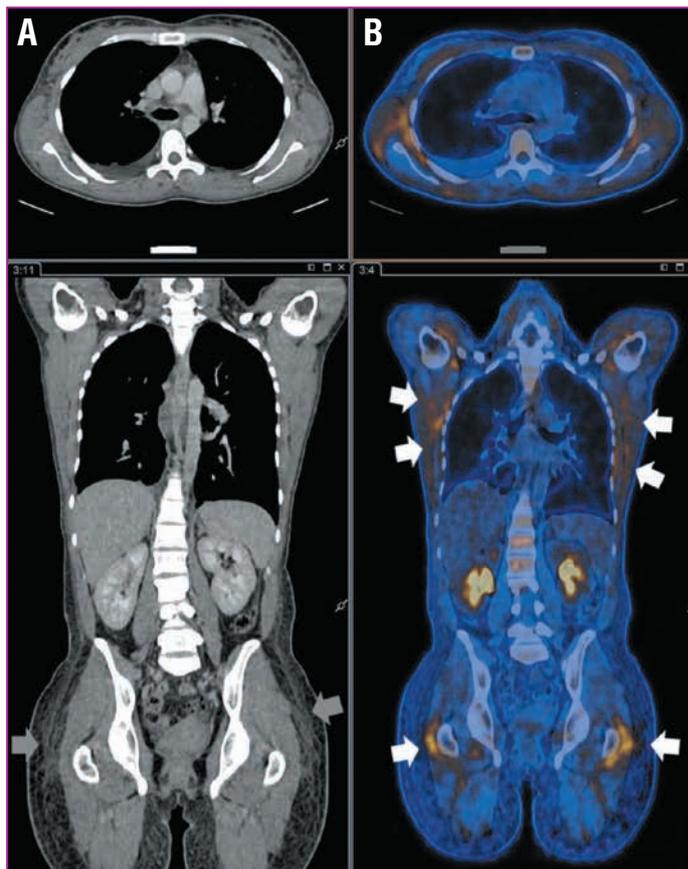
Пациентка З., 38 лет, обратилась в клинику 06.07.2020 с жалобами на выраженные диффузные отеки, увеличение размеров живота, осиплость голоса, повышение температуры тела до 39 °С без озноба, распространенные мышечные боли.

В 2018 г. у пациентки выявлена В-клеточная лимфома, фолликулярная, 1–2 типа с нодулярно-диффузным ростом. Проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме G (обинтузумаб) — СНОР. Переносила химиотерапию без особенностей. Поддерживающая терапия проводилась обинтузумабом, последнее введение — 19.04.2020 в дозе 1000 мг. Спустя 7 дней после введения пациентка отметила появление мышечной боли, отеков ног и рук. С течением времени боль нарастала, пациентка не могла садиться на унитаз. Постепенно нарастали отеки, отмечалась прибавка массы тела на 11 кг за 2 мес. после последнего введения обинтузумаба, появилась осиплость голоса. С середины июня пациентка отметила повышение температуры тела до 39 °С без озноба. Самостоятельно принимала антипиретики (ибупрофен, парацетамол) — без эффекта. Объективно при осмотре кожные покровы горячие и бледные, температура тела повышена до 39,6 °С. Обращали на себя внимание выраженные тестоватые диффузные отеки, выявлявшиеся и в проксимальных, и в дистальных частях конечностей, на туловище, лице. Аускультативно над поверхностью обоих легких выслушивалось жесткое везикулярное дыхание, которое не проводилось слева ниже VII ребра, справа — ниже V ребра. ЧСС 110–120 в минуту, ритм правильный. АД 100/70 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации безболезненный. Диурез снижен (со слов пациентки). Стул без особенностей.

В лабораторных данных отмечалось значительное повышение показателей острофазового воспалительного ответа (повышение уровней прокальцитонина, ферритина), признаки повреждения поперечно-полосатых мышц (повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК), миоглобина), а также увеличение активности АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), источником которых могли быть различные ткани и органы (табл. 1).

По данным ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой и внутривенным контрастированием были выявлены: выраженный отек всей подкожной клетчатки (грудной стенки, брюшной стенки, спины, нижних конечностей), мезентериальной и забрюшинной клетчатки; отек стенки желчного пузыря; лимфоаденопатия забрюшинных, мезентериальных и тазовых лимфоузлов; умеренный выпот в брюшной полости и полости таза; минимальный двусторонний гидроторакс, повышенное накопление радиофармпрепарата в мышцах всех групп (рис. 1).

С учетом анамнеза длительной иммуносупрессивной терапии были проведены ПЦР-тесты на различные вирусные (учитывая изолированное повышение СРБ без выраженного повышения прокальцитонина) инфекции: парвовирус В19, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус (ЦМВ), герпесвирусы, бокавирус, аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, SARS-CoV-2. Проведены серологические реакции на вирусы гепатитов. По-



А — КТ- изображения в аксиальной и коронарной проекциях. Отмечается выраженный отек подкожной жировой клетчатки (серые стрелки); В — совмещенные данные ПЭТ и КТ. Отмечается повышенное накопление радиофармпрепарата в различных группах мышц (белые стрелки)

Рис. 1. Данные позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) пациентки З. (38 лет)

лучены положительные результаты ПЦР-анализа крови и кала на энтеровирус 09.07.2020. Кроме того, была выявлена гипоглобулинемия: IgA 1,82 г/л (референсный интервал 0,4–3,5), IgM 0,4 г/л (0,5–3,0), IgG 5,33 г/л (6,5–16,0) и полная деплеция В-лимфоцитов (абсолютное число CD3/CD19 клеток 0×10^9 /л). С учетом подтвержденной активной энтеровирусной инфекции и гипоглобулинемии начата терапия человеческим иммуноглобулином в суммарной дозе 0,8 г/кг массы тела в виде ежедневных внутривенных инфузий по 10 г. На фоне проводимой терапии отмечен выраженный положительный эффект: температура тела нормализовалась в течение 3 дней, отеки регрессировали, масса тела снизилась с 64 кг до 55 кг за 7 дней. Отмечена выраженная положительная динамика показателей острой фазы воспаления: уровень прокальцитонина снизился с 0,14 нг/мл до 0,04 нг/мл, С-реактивного белка — с 71,2 мг/л до 3,7 мг/л, ферритина — с 852 нг/мл до 221 нг/мл, КФК — с 799 Ед/л до 317 Ед/л, миоглобина — с 980 нг/мл до 477 нг/мл (табл. 1). При контрольном исследовании 22.07.2020 ПЦР энтеровируса в крови и кале не обнаружено. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение. В течение последующих 3 нед. отмечала субфебрильную температуру и боли в мышцах только при значительной физической нагрузке. Была повторно осмотрена через 4 мес. после выписки: жалоб не предъявляет, состояние удовлетворительное, отеков нет, мышцы безболезненны.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки З.

Показатель	Референсные значения	Дата				
		06.07.2020	09.07.2020	10.07.2020	17.07.2020	03.09.2020
Гемоглобин, г/л	11,2–15,00	83	76	78	87	107
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,0–10,00	9,82	6,05	7,25	8,02	5,87
Альбумин, г/л	35,0–53,0	28	25	29	32	41,6
Общий белок, г/л	57,0–82,0	47	44	44	63	63,7
ЛДГ, Ед/л	120,0–246,0	1075	–	901	803	236
АЛТ, Ед/л	10,0–49,0	154	–	–	89	25
АСТ, Ед/л	<34,0	244	–	–	111	26
СРБ, мг/л	<10	47,2	71	65	3,7	0,09
Ферритин, нг/мл	5,0–148,0	851	852	826	221	20
Миоглобин, мг/мл	7,0–64,0	979	979	826	477	16,5
КФК, Ед/л	<145	798	798	678	317	63
Прокальцитонин, нг/мл	<0,01	0,14	0,06	–	0,04	–

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время зарегистрировано в качестве лекарственных препаратов 5 моноклональных антител (табл. 2), направленных против В-лимфоцитов, из них четыре направлены против поверхностного маркера CD20 и одно (инебилизумаб) связывается с антигеном CD19.

Можно предполагать, что частота и структура инфекционных осложнений при их использовании будут одинаковыми, принимая во внимание схожий механизм действия. Однако точно это не известно, так как сравнительных исследований не проводилось. Данные о безопасности накоплены преимущественно в отношении ритуксимаба, поскольку его начали использовать раньше других препаратов.

В долгосрочном 11-летнем исследовании наблюдали 3595 пациентов с ревматоидным артритом: серьезные инфекционные осложнения возникали в группе ритуксимаба не чаще, чем в группе плацебо (3,76 события на 100 пациенто-лет в группе ритуксимаба и 3,79 события в группе плацебо) [1]. Самым частым осложнением была пневмония, которая развилась у 74/3595 (2%) больных. Однако наиболее опасными у пациентов, получавших ритуксимаб, представляются реактивация хронических вирусных инфекций и грибковые инфекции. Монотерапия ритуксимабом довольно редко осложняется грибковыми инфекциями [2]. Наиболее важной из них следует считать пневмоцистную пневмонию. Хотя частота развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, не очень высока, летальность достигает 30% [3]. В 2011 г. Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) в инструкцию по медицинскому применению ритуксимаба было добавлено особое предупреждение о возможности опасной реактивации вирусного гепатита В. Имеются сообщения о летальных исходах [4]. Риск реактивации вирусного гепатита В был выше при лечении лимфом, при комбинировании ритуксимаба с другими химиотерапевтическими препаратами или глюкокортикоидами [5].

Таблица 2. Препараты анти-В-лимфоцитарных антител

Препарат	Тип препарата	Антиген	Основные показания
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело	CD20	ХЛЛ, неходжкинские лимфомы, РА
Окрелизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело	CD20	Рассеянный склероз
Офатумумаб*	Человеческое моноклональное антитело	CD20	Рефрактерный ХЛЛ
Обинутузумаб	Гуманизированное моноклональное антитело	CD20	ХЛЛ, фолликулярная лимфома
Инебилизумаб*	Гуманизированное моноклональное антитело	CD19	Оптикомиелит

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, РА — ревматоидный артрит, СКВ — системная красная волчанка; * — в настоящее время препарат отсутствует в Государственном реестре лекарственных средств РФ. В таблице приведены показания, зарегистрированные в РФ.

В 2007 г. FDA выпустило еще одно предупреждение об опасности развития на фоне лечения ритуксимабом прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — инфекции головного мозга, вызываемой JC-вирусом. K.R. Carson et al. [6] описали 57 случаев ПМЛ. Болезнь диагностировали в среднем через 5,5 мес. после введения ритуксимаба, время до наступления летального исхода в среднем равнялось 2 мес. J.R. Berger et al. [7] указали, что при лечении ревматоидного артрита ритуксимабом ПМЛ выявляется в 2,56 случая на 100 000 пациентов, при лечении гранулематоза с полиангиитом — в менее чем 1 случае на 10 000 больных. У всех пациентов выявлялись и другие факторы риска (прием высоких доз кортикостероидов, комбинация с другими иммуносупрессантами и т. д.).

Терапия ритуксимабом может осложняться ЦВМ-инфекцией, вызывающей пневмонит, эзофагит, гастрит, энтероколит, менингоэнцефалит, ретинит [8]. Применение ритуксимаба также увеличивает частоту инфекции вирусом *Varicella zoster*, иногда с летальным исходом [9].

Описано значительное число случаев тяжелой энтеровирусной инфекции на фоне ритуксимаба. Так, S. Grisariu et al. [10] представили 6 собственных и проанализировали еще 10 наблюдений, описанных ранее, в которых энтеровирусная инфекция протекала с преимущественно неврологическими проявлениями. Во всех случаях диагноз был подтвержден выявлением РНК вируса в спинномозговой жидкости методом ПЦР. Ритуксимаб в большинстве случаев использовался для лечения лимфом в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Только в двух случаях он применялся у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Среди проявлений инфекции чаще всего были лихорадка, мышечные боли, мышечная слабость, когнитивные нарушения, снижение слуха, речевые нарушения. В некоторых случаях упомянуты отеки. Среди лабораторных показателей часто регистрировались гипоглобулинемия и гипоальбуминемия. В спинномозговой жидкости во всех случаях обнаруживался лимфоцитоз и повышенное содержание белка. В большинстве обсуждаемых случаев проводилось лечение внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Из 5 пациентов, не получавших ВИГ, умерли 4; среди 11 пациентов, которым вводили ВИГ, отмечено 4 летальных исхода.

Позже был описан еще один случай генерализованной энтеровирусной инфекции у пациентки, получавшей поддерживающую терапию ритуксимабом и ибратинибом по поводу лимфомы клеток мантийной зоны. В клинической картине преобладали явления полимиозита, распространенного отека подкожной клетчатки с последующей нарастающей сонливостью и психическими нарушениями. Миозит был подтвержден данными магнитно-резонансной томографии и биопсии. В спинномозговой жидкости также обнаруживались лимфоцитоз, повышенный белок и РНК энтеровируса. Энтеровирус был также обнаружен в крови, стуле и биоптате мышцы. Лечение ВИГ привело к быстрому и полному регрессу симптомов [11].

Применение других анти-CD20 препаратов также повышает риск некоторых инфекционных осложнений, спектр и частота которых предположительно схожи с таковыми при использовании ритуксимаба, однако данных в отношении новых препаратов накоплено гораздо меньше.

Риск инфекций при применении обинутузумаба изучали V. Goede et al. [12] в рамках рандомизированного клинического исследования по применению препарата для начального лечения хронического миелолейкоза. В исследование был включен 781 пациент. Участников рандомизировали в 3 группы: группу хлорамбуцила, группу комбинации обинутузумаба и хлорамбуцила и группу комбинации ритуксимаба и хлорамбуцила. Частота развития инфекционных осложнений 3–5-й степени составляла 11–14% и не отличалась во всех трех группах. Наиболее часто развивались бактериальные осложнения. Оппортунистических инфекций в этом исследовании зарегистрировано не было.

Как осложнение лечения ритуксимабом описана также жизнеопасная энтеровирусная инфекция. J.M. Heger et al. [13] сообщили о больной, погибшей от диссеминированной энтеровирусной инфекции на фоне лечения обинутузумабом по поводу фолликулярной лимфомы. Обинутузумаб использовался в качестве монотерапии для поддержа-

ния ремиссии после индукции бендамустином и ритуксимабом. Попытка терапии внутривенным введением иммуноглобулина оказалась безуспешной.

C. Dendle et al. [14] описали 2 случая диссеминированной энтеровирусной инфекции, возникших в ходе монотерапии лимфомы обинутузумабом в качестве средства для поддержания ремиссии. Клиническая картина включала развитие гепатита, генерализованных отеков и полимиозитоподобного синдрома. В обоих случаях назначение внутривенного иммуноглобулина привело к клиническому выздоровлению и исчезновению виремии. T. Euckmans et al. [15] описали также случай развития энтеровирусного энцефалита у пациентки, которая получала обинутузумаб в качестве монотерапии для поддержания ремиссии неходжкинской лимфомы. Ее госпитализировали с нарушениями сознания, выраженной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией. Лечение внутривенным иммуноглобулином привело к практически полному регрессу неврологических симптомов.

В приведенном нами клиническом наблюдении, в отличие от большинства вышеупомянутых случаев энтеровирусной инфекции, обинутузумаб на момент развития осложнения применялся в режиме монотерапии. Клиническая картина в целом соответствовала вышеописанной (лихорадка, полимиозит, мышечная и общая слабость, гипоглобулинемия, гипоальбуминемия). В нашем наблюдении обращал на себя внимание выраженный отечный синдром, который не мог быть объяснен гипоальбуминемией, поскольку развился раньше и не имел характерного гравитационного распределения: отеки не перемещались в ниже расположенные части тела, что характерно для гипонкотических отеков. Более вероятным механизмом происхождения отечного синдрома представляется повреждение эндотелия и утечка белков плазмы в ткани. Это предположение удовлетворительно объясняет и нарастающую гипоальбуминемию.

Клинический эффект от применения ВИГ у пациентки 3. не вызывает сомнения. Положительная динамика состояния наблюдалась уже после первой инфузии. Через 3 дня после начала лечения у пациентки с высокой лихорадкой в предшествующие 2 нед. была достигнута полная нормализация температуры тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждаемое клиническое наблюдение может представлять интерес для врачей различных специальностей, поскольку демонстрирует нечастую и непростую в диагностике причину лихорадки, полимиозита и необычного отечного синдрома. С другой стороны, данное описание может оказаться полезным для врачей, наблюдающих пациентов в процессе лечения анти-В-клеточными препаратами. Высокая значимость энтеровирусной инфекции у таких больных обусловлена неблагоприятным прогнозом при отсутствии специфического лечения и, вследствие этого, критическим значением своевременности установления диагноза для выживания пациента.

Литература

1. Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R.M., Furst D.E. et al. Longterm safety of rituximab: final report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 years. *J Rheumatol.* 2015;42:1761–1766. DOI: 10.3899/jrheum.150051.
2. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev.* 2005;31(6):456–473. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.05.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Спондилоартриты: трудности диагностики и возможности современных методов высокотехнологичной помощи

В.В. Вахлевский, к.м.н. И.С. Свиницкая, д.м.н. В.В. Тыренко

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В диагностике ревматических заболеваний решающее значение имеют подробно собранные жалобы, анамнез заболевания, лабораторные и инструментальные методы исследования. От своевременно поставленного диагноза зависит правильность тактики ведения и назначаемого лечения, что обеспечивает замедление прогрессирования болезни и позволяет достичь эффективного контроля над заболеванием в динамике. В статье представлено описание клинического наблюдения поздней диагностики анкилозирующего спондилита (АС) у молодого пациента 34 лет с явлениями тяжелого коксита. Заболевание дебютировало появлением боли в левом тазобедренном суставе (ТБС). В течение двух лет пациент находился под наблюдением с диагнозом реактивного артрита неуточненной этиологии с системными проявлениями. Несмотря на проводимую терапию (преднизолон, сульфасалазин), отмечалось прогрессирование суставного синдрома. После дополнительного обследования критерияльно установлен диагноз АС высокой активности ($ASDAS_{CRP} = 3,03$, $BASDAI = 3,6$), с внеаксиальными (двусторонний коксит) проявлениями, HLA-B27-позитивный. Осложнение: двусторонний коксартроз III стадии с преимущественным поражением левого ТБС с выраженным болевым синдромом. Для достижения быстрого эффекта и уменьшения прогрессирования заболевания был назначен ингибитор ФНО- α . В результате лечения достигнута низкая активность заболевания, что позволило успешно выполнить тотальное эндопротезирование левого ТБС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, коксит, коксартроз, эндопротезирование тазобедренного сустава, генно-инженерная биологическая терапия, ингибитор ФНО- α , преднизолон.

Для цитирования: Вахлевский В.В., Свиницкая И.С., Тыренко В.В. Спондилоартриты: трудности диагностики и возможности современных методов высокотехнологичной помощи. РМЖ. 2021;7:70–73.

ABSTRACT

Spondyloarthritis: diagnostic challenges and possibilities of modern methods of high-tech medical care

V.V. Vakhlevsky, I.S. Svinitskaya, V.V. Tyrenko

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

In the diagnosis of rheumatic diseases, detailed complaints, medical history, laboratory and instrumental research methods are crucial. The correctness of the treatment tactics and patient management depends on the timely diagnosis, which ensures retardation in the disease progression and allows achieving effective disease control in dynamics. The article describes a clinical case of lately diagnosed ankylosing spondylitis (AS) in a 34-year-old young patient with severe coxitis. The disease onset started with the pain occurrence in the left hip joint (HJ). For two years, the patient was under follow-up with a diagnosis of reactive arthritis of unspecified etiology with systemic manifestations. Despite the ongoing therapy (prednisolone, sulfasalazine), the articular syndrome progression was noted. After an additional examination, the diagnosis of high-activity AS ($ASDAS_{CRP} = 3.03$, $BASDAI = 3.6$), with non-axial (bilateral coxitis) manifestations, HLA-B27-positive was established criterion-wise. Complication: stage III bilateral coxarthrosis with a predominant lesion of the left HJ with severe pain syndrome. To achieve a rapid effect and reduce the disease progression, a TNF- α inhibitor was prescribed. As a result of treatment, disease low activity was achieved, which made it possible to successfully perform total left HJ replacement.

Keywords: ankylosing spondylitis, coxitis, coxarthrosis, hip replacement, genetically engineered biological therapy, TNF- α inhibitor, prednisolone.

For citation: Vakhlevsky V.V., Svinitskaya I.S., Tyrenko V.V. Spondyloarthritis: diagnostic challenges and possibilities of modern methods of high-tech medical care. RMJ. 2021;7:70–73.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям спондилоартриты относятся к неоднородной группе заболеваний, объединенных общими патогенетическими механизмами и схожими симптомами. В соответствии с современной классификацией выделяют периферический спондилоартрит и аксиальный спондилоартрит, который, в свою очередь, подразделяется на нерентгенологический аксиальный спондилоартрит и анкилозирующий спондилит (АС) [1].

Анкилозирующий спондилит — хроническое иммуно-воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

В диагностике ревматических заболеваний решающее значение имеют тщательно собранные жалобы,

анамнез заболевания, данные объективных методов исследования. Особое внимание следует уделять характеру болевого суставного синдрома. Так, при ревматических заболеваниях в большинстве случаев болевой синдром имеет воспалительный характер, в то время как для дегенеративно-дистрофических процессов характерна боль механического характера. Характеристика болевого синдрома чрезвычайно важна при дифференциальной диагностике спондилоартритов и дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника (остеохондроза). После выявления признаков спондилоартрита его целесообразно рассматривать как недифференцированный и в дальнейшем действовать в соответствии с клиническими рекомендациями.

Диагностика АС преимущественно основывается на характерных жалобах пациента, таких как боль «воспалительного» характера в нижней части спины и других отделах позвоночного столба согласно критериям ASAS (2009), и подтвержденном лучевыми методами исследования двустороннем сакроилиите [2]. При этом такие лабораторные показатели, как СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), не имеют самостоятельного диагностического значения, но необходимы для оценки прогноза заболевания и выбора тактики ведения пациента [2, 3].

Немаловажное значение в диагностике как нерентгенологического аксиального спондилоартрита, так и АС имеют внеаксиальные проявления заболевания: периферические асимметричные моноолигоартриты, энтезиты, увеиты, дактилиты [2].

Поражение периферических суставов в дебюте АС имеет неблагоприятный прогноз, и одним из его грозных факторов при АС является коксит, приводящий к развитию осложнения в виде коксартроза, как правило, с выраженным болевым синдромом, с нарушением функции тазобедренного сустава (ТБС), что в дальнейшем требует проведения эндопротезирования.

Комплексный подход к диагностике АС и его осложнений на ранних этапах заболевания позволяет в кратчайшие сроки определить тактику ведения пациента, способствуя снижению уровня инвалидизации и повышению качества жизни пациента.

Независимо от активности заболевания, наличия осложнений безальтернативным является длительный прием различных групп НПВП как в сочетании с генно-инженерными биологическими (ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ингибиторы интерлейкина-17А) и синтетическими таргетными препаратами (ингибиторы янус-киназы), так и без них [3–6]. В то же время длительное применение системных кортикостероидов не рекомендовано при лечении АС независимо от наличия внеаксиальных проявлений и характера развившихся осложнений [7].

В лечении периферических артритов следует использовать сульфасалазин (в дозе до 3 г/сут) с оценкой эффективности терапии не менее чем через 3 мес. [8, 9]. При сохранении высокой активности заболевания на фоне приема НПВП и сульфасалазина в максимально переносимых дозах рекомендовано как можно раньше назначать терапию иФНО- α или ингибиторами ИЛ-17. Эффективность генно-инженерной биологической терапии выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности.

Следует отметить, что у пациентов с достоверным диагнозом АС при наличии быстропрогрессирующего коксита рекомендовано инициировать терапию ген-

но-инженерными биологическими препаратами без учета активности болезни [10, 11].

Представляем клиническое наблюдение пациента с АС с двусторонним кокситом, потребовавшим выполнения тотального эндопротезирования ТБС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ч., 34 года. Наблюдается в клинике факультетской терапии с декабря 2020 г. Поступил с жалобами на боль в левом ТБС в покое, усиливающуюся при движении, боль в правом плечевом суставе, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в 2018 г. впервые появилась боль в левом ТБС. По данному поводу лечился и обследовался в терапевтическом отделении с диагнозом: реактивный артрит неуточненной этиологии с системными проявлениями (снижение массы тела, анемия), полиартрит, острое течение, 3-й степени активности. Из инструментальных исследований выполнена рентгенография левого ТБС — патологии не выявлено (из выписного эпикриза), по остальным исследованиям сведения отсутствуют. Проводилось лечение: преднизолон 40 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, азитромицин 500 мг/сут № 3 — с положительным эффектом. В дальнейшем по рекомендации врача снизил суточную дозу преднизолона до 2,5 мг. При попытке полной его отмены проявления артрита возобновились. В динамике, несмотря на соблюдение рекомендаций (прием преднизолона, сульфасалазина 2 г/сут), рецидивировал болевой суставной синдром в ТБС, больше слева, появилась боль в плечевых суставах, стал отмечать уменьшение мышечной массы левой нижней конечности. Последняя госпитализация в терапевтическое отделение была 26.10.2020 с диагнозом: *основным* — реактивный артрит неуточненной этиологии, полиартрит, острое течение, 3-й степени активности; двусторонний сакроилиит; функциональная недостаточность сустава II; *сопутствующим* — остеоартроз правого тазобедренного сустава 2-й степени, левого тазобедренного сустава 3-й степени.

Проведено обследование, по результатам которого выявлена высокая острофазовая активность заболевания: в клиническом анализе крови — гемоглобин 124–130 г/л, лейкоциты $10,4\text{--}14 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 47–60 мм/ч, в биохимическом анализе крови — СРБ 48 мг/л, фибриноген 9,1 г/л. Также выявлены антитела (IgA) к *Ureaplasma urealyticum*.

По данным МРТ тазобедренных суставов (30.10.2020) выявлены изменения, характерные для двустороннего далеко зашедшего коксита с явлениями деструкции ТБС, более выраженные слева: суставная щель значительно неравномерно сужена, головка левой бедренной кости умеренно деформирована за счет уплощения суставной поверхности, по краю крыши вертлужной впадины и головки бедренной кости определяются краевые остеофиты, кортикальная пластинка по суставным поверхностям головки бедренной кости и вертлужной впадины — с наличием глубоких эрозий. Структура костного мозга головки и шейки левой бедренной кости, а также прилежащих отделов вертлужной впадины — с зонами отека трабекулярной костной ткани. Гиалиновый хрящ неравномерно истончен, визуализируется фрагментарно. В полости сустава незначительное количество выпота, синовиальная оболочка неравномерно утолщена. Справа: хрящевой компонент истончен, МР-сигнал от него снижен, по краю крыши вертлужной впадины и головки бедренной кости определяются краевые остео-



Рис. 1. Рентгенограмма КПС пациента Ч. от 27.10.2020

фиты. Структура костного мозга головки и шейки левой бедренной кости, а также прилежащих отделов вертлужной впадины — с зонами отека трабекулярной костной ткани. Кортикальная пластинка по суставным поверхностям головки бедренной кости и вертлужной впадины — с наличием немногочисленных эрозивных дефектов. Заключение: МР-картина остеоартроза тазобедренных суставов, справа — II стадии, слева — III стадии (снимки пациентом не представлены).

Также выполнена рентгенография КПС (27.10.2020).

На рентгенограмме (рис. 1) определяется чередование участков расширения и сужения рентгеновской суставной щели, неровность контуров КПС с обеих сторон. Выраженный субхондральный склероз подвздошной кости. Заключение: двусторонний сакроилиит.

Проведенное лечение: преднизолон 40 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут — без эффекта.

При поступлении в клинику факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в ноябре 2020 г. дополнительно выполнена рентгенография ТБС (рис. 2, А, В).

Выявлено значительное сужение суставной щели, уплотнение крыши вертлужной впадины, наличие глубоких эрозий в кортикальной пластинке по суставным поверхностям головки бедренной кости и вертлужной впадины.

Также пациенту выполнена КТ КПС (рис. 2, С). На представленных томограммах визуализируется чередование участков расширения и сужения рентгеновской суставной щели, а также множественные эрозии подвздошной кости с обеих сторон.

По результатам обследования критерияльно установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, активность высокая ($ASDAS_{CRP} = 3,03$, $BASDAI = 3,6$), с внеаксиальными (двусторонний коксит) проявлениями, HLA-B27-позитивный, функциональный класс 2. Осложнение: двусторонний коксартроз III стадии с преимущественным поражением левого тазобедренного сустава с выраженным болевым синдромом. Комбинированная контрактура тазобедренных суставов.

В связи с неэффективностью комбинированной терапии НПВП и БПВП (сульфасалазин в дозе 2–3 г/сут в течение 3 мес.), быстро прогрессирующим кокситом, высокой активностью заболевания пациенту инициирована генно-инженерная биологическая терапия. Для достижения быстрого эффекта и уменьшения прогрессирования заболевания выбран иФНО- α цертолизумаба пэгол



Рис. 2. Рентгенограммы правого (А) и левого (В) ТБС и данные КТ КПС (С) пациента Ч. при поступлении в клинику факультетской терапии



Рис. 3. Рентгенограмма пациента Ч. после эндопротезирования левого ТБС

в виде двух инъекций по 200 мг в первый день, на 2-й и на 4-й неделе лечения, в дальнейшем по 400 мг 1 р/мес. подкожно.

Посредством проводимой терапии в январе 2021 г. удалось достигнуть низкой активности заболевания (ASDAS_{CRP} — 0,97, BASDAI — 2,8). После достижения низкой активности заболевания в феврале 2021 г. пациенту успешно проведено эндопротезирование левого ТБС (рис. 3).

В настоящее время, согласно данным контрольного обследования, признаков прогрессирования заболевания не выявлено, клинически значительно уменьшились спондилоалгии в поясничном отделе позвоночника, увеличился объем движений в левом ТБС, острофазовая активность снизилась, продолжено динамическое наблюдение. С учетом тяжелого поражения (анкилоз) правого ТБС в ближайшее время планируется оперативное вмешательство — тотальное эндопротезирование пораженного сустава.

Обсуждение

В рамках представленного клинического наблюдения хотелось бы акцентировать внимание на важности как можно более ранней диагностики данной патологии и своевременного назначения противовоспалительной базисной иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии, которая данному пациенту в дебюте заболевания не назначалась. Этот факт в последующем повлиял, вероятно, на быстрое прогрессирование болезни с формированием анкилоза обоих ТБС. В конечном итоге потребовалось применение высокотехнологичных дорогостоящих методов лечения (генно-инженерная биологическая терапия, тотальное эндопротезирование суставов) с целью купирования острофазовой активности заболевания, болевого синдрома, восстановления утраченных функций ТБС. Вероятно, при более ранней диагностике данного заболевания удалось бы избежать применения тяжелого оперативного вмешательства, а также значительно уменьшить материальные затраты на лечение.

Выводы

1. Несвоевременное установление правильного диагноза АС приводит к быстрому прогрессированию заболевания и инвалидизации лиц молодого возраста.
2. Использование современных высокотехнологичных методов лечения (генно-инженерная биологическая терапия) при отсутствии эффекта от стандартной базисной терапии в сочетании с глюкокортикостероидами позволяет в сокращенные сроки замедлить прогрессирование болезни и достичь эффективного контроля над заболеванием в динамике.
3. Своевременно выполненное на данном этапе эндопротезирование тазобедренного сустава [12] позволило значительно улучшить качество жизни молодого пациента.

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes S.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–660 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896–904. DOI: 10.1136/ard.2011.151027.
3. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl II):1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
4. Escalas C., Trijau S., Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1317–1325. DOI: 10.1093/rheumatology/keq078.
5. Van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a 6-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1205–1215. DOI: 10.1002/art.20985.
6. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8–16. [Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8–16 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16.
7. Бочкова А.Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов. Современная ревматология. 2011;5(1):76–79. [Bochkova A.G. The role of glucocorticoids in the treatment of spondyloarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(1):76–79 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2011-656.
8. Akkos N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):539–557. DOI: 10.1016/j.berh.2006.03.003.
9. Chen J., Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004800. DOI: 10.1002/14651858.CD004800.pub2.
10. Braun J., van der Horst-Bruinsma I.E., Huang F. et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1543–1551. DOI: 10.1002/art.30223.
11. Van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P. et al. (Second) Update of the ASAS recommendations on the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis. *Arth Rheum*. 2009;60(Suppl 10):1790.
12. Крюков Е.В., Брижань Л.К., Буряченко Б.П., Варфоломеев Д.И. Опыт использования цифрового планирования при эндопротезировании тазобедренного сустава в ортопедическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;3(29):95–99. [Kryukov E.V., Brizhan L.K., Buryachenko B.P., Varfolomeev D.I. The use of digital planning for hip replacement in the orthopedic department of the "Main military clinical hospital named of N.N. Burdenko" ministry of defense of the Russian Federation. The Department of Traumatology and Orthopedics. 2017;3(29):95–99 (in Russ.)].

Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз)

8–10 ноября 2021 г. состоялся XII конгресс *Manage Pain*. Целями конгресса являлось распространение передовых знаний по проблеме боли, улучшение взаимодействия между врачами различных специальностей и международный обмен опытом по организации помощи пациентам, страдающим различными болевыми синдромами. Мероприятие было организовано при участии Международного института боли (WIP), Европейской федерации по изучению боли (EFIC), Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ), Российского общества по изучению головной боли (РОИГБ) и др.

Аудиторию участников мероприятия составили ведущие специалисты в области неврологии, психиатрии, терапевты, врачи семейной медицины, психологи, анестезиологи, хирурги, нутрициологи, урологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением болевых синдромов.

8 ноября 2021 г. в рамках конгресса компания «Промомед» провела интерактивную сессию, посвященную терапии пациентов с остеоартритом и остеохондрозом. Сопредседателями симпозиума выступили Андрей Борисович Данилов, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), и Александр Михайлович Ли́ла, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В рамках сессии прозвучали доклады на темы: «Остеохондроз: новый взгляд на старую проблему», «Персонализированный подход к терапии пациентов с остеоартритом», «Результаты клинического исследования эффективности и безопасности АМБЕНЕ®Био (КОЛИБРИ)».

Для цитирования: Данилов А.Б., Ли́ла А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74–78.

Two views on the problem of osteoarthritis and osteochondrosis: comparison of approaches to the therapy (post-release)

On November 8–10, 2021, the XII Congress «Manage Pain» was held. The congress objectives were the following: to spread advanced knowledge on the problem of pain, improve the interaction between doctors of various specialties and international experience exchange in organizing care and therapy for patients suffering from various pain syndromes. The event was organized with the participation of the following organizations: World Institute of Pain (WIP), European Pain Federation (EFIC), Association for Interventional Pain Management (AIPM), Russian Headache Research Society (RHRS), etc.

The audience of the event included leading specialists in the field of neurology and psychiatry, therapists, doctors of family medicine, psychologists, anesthesiologists, surgeons, nutritionists, urologists, gastroenterologists, endocrinologists, gynecologists and doctors of other specialties whose professional activities were related to the study, diagnosis and treatment of pain syndromes.

On November 8, 2021, within the framework of the Congress, Promomed company held an interactive session dedicated to the therapy of patients with osteoarthritis and osteochondrosis. The symposium was co-chaired by Andrey B. Danilov (Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Nervous Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University), and Alexander M. Lila (Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology). The session featured presentations on the topics: «Individual approach to the treatment of patients with osteoarthritis», «Osteochondrosis: a new look at an old problem», «Clinical study results on the efficacy and safety of AMBENE®Bio (COLIBRI)».

For citation: Danilov A.B., Lila A.M., Feklistov A.Yu. Two views on the problem of osteoarthritis and osteochondrosis: comparison of approaches to the therapy (post-release). RMJ. 2021;7:74–78.





Андрей Борисович Данилов, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) выступил с докладом о новых взглядах на остеохондроз.

А.Б. Данилов отметил, что остеохондроз — не единственная причина боли в спине. Зачастую пациентов подталкивают к дополнительным, возможно, ненужным инструментальным методам исследования (рентгенография, МРТ и др.), результаты которых плохо коррелируют с неврологической симптоматикой и не дают ответа на вопрос о причинно-следственных связях морфологических и структурных изменений и болевого синдрома. По мнению зарубежных авторов, остеохондроз — это дегенерация межпозвонкового диска (ДМД) [1]. ДМД является основным источником боли в спине и корешковой боли.

Детальное выяснение патогенеза ДМД способствует разработке эффективных методов лечения боли в спине. Патогенез ДМД очень сложен. Доказано, что он включает в себя апоптоз клеток, аутофагию, провоспалительный «цитокиновый шторм» и повышенный катаболизм матрикса. Накопление стареющих клеток в дегенеративно измененном диске предполагает пагубную роль старения клеток в патогенезе ДМД. С одной стороны, стареющие клетки диска теряют репликативную способность, что влечет за собой постепенное снижение количества функциональных клеток. С другой стороны, у стареющих клеток диска изменяется набор секретируемых веществ, что меняет характер окружающей микросреды на воспалительный. Они уменьшают производство внеклеточного матрикса и усиливают его деградацию. Провоспалительные цитокины, секретируемые стареющими клетками диска, включая TNF- α , IL-1 α/β , IL-17, IL-6, COX-2 и хемокины, могут способствовать старению соседних клеток диска и инфильтрации иммунных клеток, а затем усилить воспаление в микросреде дегенеративно-измененного диска. Таким образом, стареющие клетки диска претерпевают

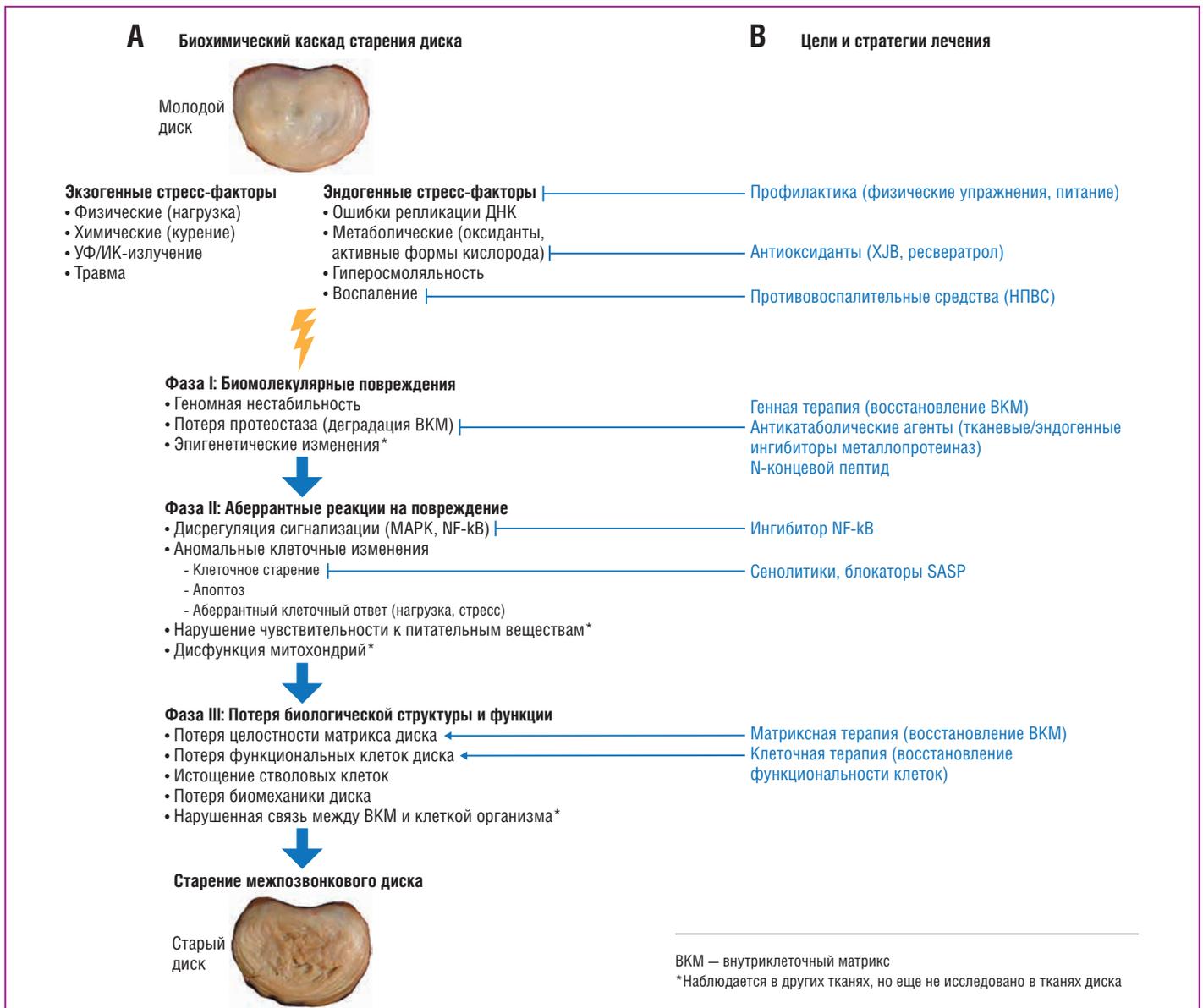


Рис. 1. Предполагаемый биохимический каскад в процессе старения диска и потенциальные терапевтические мишени [4]

фенотипические изменения и нарушают баланс между анаболизмом и катаболизмом внеклеточного матрикса в дисках. В результате дегенерация диска ускоряется [2, 3]. Дальнейшее усиление воспалительной реакции происходит за счет инфильтрации иммунцитов, а также неоваскуляризации и прорастания нервов в структурно дефектные ткани диска. На заключительном этапе происходит сенсibilизация нервных окончаний и модуляция активности болевого канала дорсального корешкового ганглия медиаторами воспаления и нейротрофинами, что приводит к боли.

Профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что дискогенная боль четко локализована, носит аксиальный характер, не иррадирует. Как остановить этот процесс разрушения? К сожалению, возможности организма крайне ограничены, снижение содержания хондроитина сульфата в диске прямо пропорционально степени его дегенерации.

Изучение воспалительных механизмов дискогенной боли является весьма перспективным направлением, прежде всего, с точки зрения развития терапевтических возможностей.

Подходы к патогенетической терапии боли в спине включают (рис. 1):

- генно-инженерную терапию;
- антикатаболические препараты (TIMPs);
- N-пептид;
- ингибиторы NF-κB;
- блокаторы SASP (хондроитин, агрекан);
- терапию стволовыми клетками [4].

Среди перечисленных подходов на сегодняшний день только блокаторы SASP (в т.ч. хондропротекторы) доступны для реальной клинической практики. Патогенетическая терапия — это способ предупредить дегенерацию диска, процессы воспаления и, соответственно, дать возможность пациенту жить без боли. Хондропротекторы являются не только патогенетической терапией, но и обладают стратегическим действием — защищают человека от многих проблем будущего, в частности, предупреждая дегенеративные изменения в суставах. Компания «Промомед» производит биоактивный хондропротектор с уникальным составом — АМБЕНЕ®Био, который эффективно справляется с болью всего за 1 курс терапии — 10 инъекций по 2 мл через день. Как показали результаты исследования И.В. Меньшиковой и В.И. Сороцкой (2021), после первого курса АМБЕНЕ®Био наблюдается значимое уменьшение боли при движении на 40–57%, боли в покое на 54–71%, причем положительные изменения сохраняются в течение последующих 6 мес. [5].

Высокая эффективность препарата АМБЕНЕ®Био и его модулирующее хондропротективное действие обусловлены синергией четырех компонентов: хондроитина сульфата, полипептидов, 15 аминокислот, микро- и макроэлементов (рис. 2) [6]. Профессор А.Б. Данилов отметил, что длительный терапевтический эффект препарата в течение 6 мес. достигается благодаря современной технологии производства.

В конце своего выступления А.Б. Данилов подчеркнул, что для реализации персонализированного подхода к терапии недостаточно иметь только клинические рекомендации, необходимо учитывать очень много факторов, связанных с самим пациентом, к которым относятся индивидуальный фенотип боли, возраст, пол, психика, сон, физическая активность, когнитивные функции, социальные факторы, коморбидность.



Рис. 2. Состав и эффекты комплексного препарата АМБЕНЕ®Био [6]



Продолжил сессию Александр Михайлович Ли́ла, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, который представил доклад о персонализированном подходе к терапии пациентов с остеоартритом (ОА).

Согласно современным рекомендациям комплексное лечение больных ОА включает немедикаментозные и медикаментозные методы, при этом профессор А.М. Ли́ла обратил внимание на ряд факторов, которые практикующий врач должен учитывать, принимая пациента с данной нозологией.

Факторы, определяющие терапию ОА:

- локализация процесса (к основным локализациям первичного ОА относятся мелкие суставы кистей, коленные, тазобедренные суставы);
- возраст, пол, общий статус, коморбидные состояния;
- рентгенологические стадии остеоартрита;
- фенотип ОА (табл. 1);
- эффективность предшествующей терапии;
- готовность пациента выполнять врачебные рекомендации.

А.М. Ли́ла подчеркнул, что создание классификации, основанной на фенотипировании пациентов в зависимости от преобладающих патофизиологических изменений, является основополагающим фактором как для индивидуального подбора терапии, так и для перехода от недостаточно эффективного симптоматического лечения к более эффективному болезнь-модифицирующему.

А.М. Ли́ла представил два концептуальных подхода к фенотипированию ОА, предложенных F. Berenbaum

Таблица 1. Фенотипы ОА коленного сустава [7]

Фенотип	Частота	Характеристика
Хроническая боль	16–19%	Нейропатический с центральной сенситизацией и психогенным компонентом боли
Воспалительный вариант	16–30%	Высокий уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α и др.), выраженный болевой синдром
Метаболический вариант	До 16%	На фоне метаболического синдрома: ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия
Метаболизм кости и хряща	0,2–1,3%	Высокий уровень метаболических изменений костной и хрящевой ткани с соответствующими биохимическими маркерами
Механическая нагрузка	12–22%	Чрезмерные/травматические нагрузки на определенные зоны хряща и кости
Минимальные изменения	17–47%	Незначительные изменения тканей сустава, медленное прогрессирование

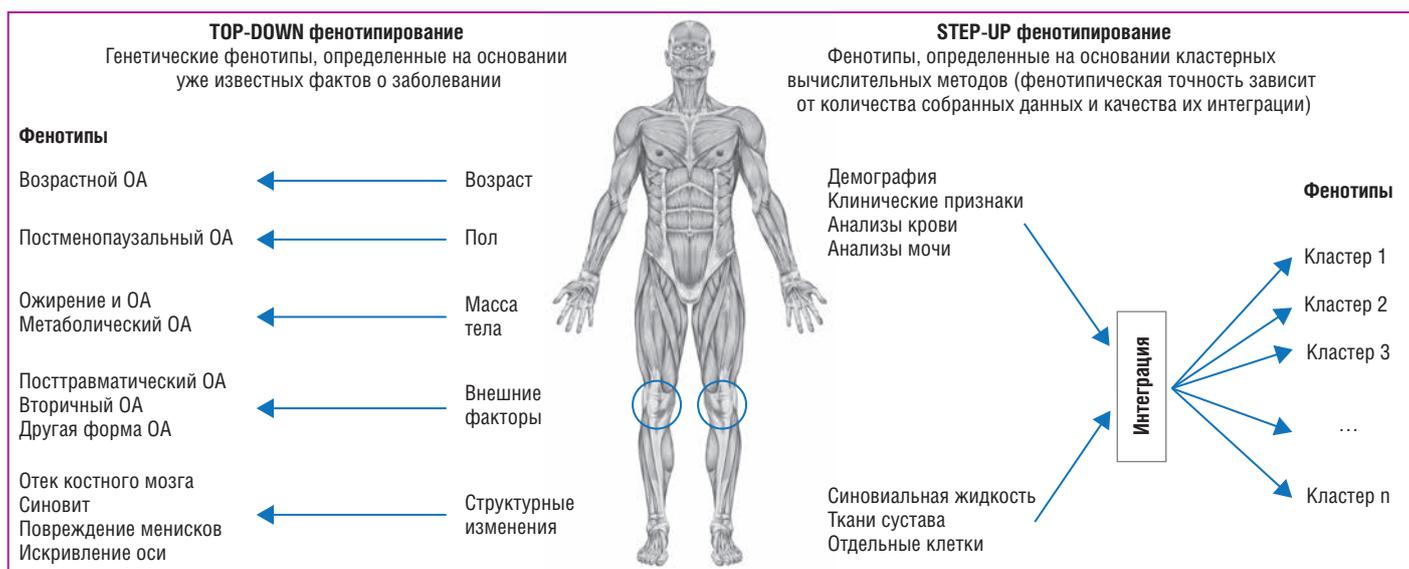


Рис. 3. Подходы к фенотипированию ОА [9]

[8]: движение «сверху вниз» (top-down), который основан на уже известных фактах о заболевании, и движение «снизу вверх» (step-up), который предполагает поиск фенотипа на основе сложных статистических методов (рис. 3) [9].

Отдельного внимания заслуживают пожилые пациенты с наличием двух и более заболеваний, которые называют «коморбидными заболеваниями» или «коморбидными состояниями». У этой группы пациентов обязательно должны учитываться фармакокинетические и фармакодинамические лекарственные взаимодействия.

Профессор А.М. Лиля подчеркнул, что для лечения ОА у пациентов с коморбидными состояниями должны использоваться лекарственные препараты с благоприятным профилем безопасности. К таким препаратам следует отнести симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOAs), в т.ч. АМБЕНЕ®Био, обладающие собственным анальгетическим эффектом, участвующие в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [10].

Кроме того, отдельное внимание стоит уделять нефармакологическим методам лечения ОА: лечебной физкультуре, использованию роботизированных экзоскелетов.

В заключение своего выступления А.М. Лиля подчеркнул, что симптом-модифицирующая терапия должна быть назначена каждому пациенту как можно раньше после постановки диагноза ОА.



Завершил сессию **Алексей Юрьевич Феклистов, м.н.с. лаборатории остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов, заместитель главного врача ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой**, с докладом, в котором впервые представил результаты клинического исследования, проведенного под руководством НИИ ревматологии в пяти клинических центрах России, по оценке эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ®Био (КОЛИБРИ).

Критериями включения в исследование были:

- ♦ возраст старше 18 лет;
- ♦ ОА коленных, тазобедренных или мелких суставов кистей I–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence;
- ♦ боль при движении более 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ);
- ♦ прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 4 нед. до начала исследования;
- ♦ подписанное информированное согласие;
- ♦ желание и способность пациента принять участие в исследовании.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от рентгенологической стадии ОА

Наименование суставов	Рентгенологическая стадия ОА		
	I	II	III
Коленные суставы	11 (91,6%)	53 (76,05%)	58 (85,1%)
Тазобедренные суставы	-	8 (9,87%)	4 (5,8%)
Мелкие суставы	1 (8,4%)	10 (14,08%)	6 (9,1%)

Таблица 3. Схемы применения исследуемого препарата в зависимости от группы наблюдения

Группа наблюдения	Способ введения	Схема терапии
1-я — поражение мелких суставов	в/м	1 мл/сут 5 дней в неделю (курс — 20 инъекций). Повторный курс через 6 мес.
2-я — поражение крупных суставов	в/м	1 мл/сут 5 дней в неделю (курс — 20 инъекций). Повторный курс через 6 мес.
3-я — поражение крупных суставов	в/м + в/с	По 2 мл в каждый поврежденный сустав 2 р/нед. (курс — 6 инъекций) + в свободные от в/с введения дни в/м по 1 мл/сут (15 инъекций). Повторный курс через 6 мес.

В исследовании 155 пациентов (92% женщин, 8% мужчин) получали терапию препаратом комплексного действия АМБЕНЕ®Био. Пациенты с ОА коленных суставов составили 54%, с генерализованным ОА — 31%, ОА мелких суставов — 12%, ОА тазобедренных суставов — 3%. Большинство пациентов имели II–III стадию заболевания (табл. 2).

Схемы применения препарата представлены в таблице 3. Результаты лечения пациентов оценивали по ВАШ боли в покое и при движении, индексам AUSCAN, WOMAC через 12 мес. (табл. 4).

Результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ®Био доказали, что терапия с его использованием у больных ОА мелких и крупных суставов позволяет добиться уменьшения выраженности болевого синдрома, улучшения функции суставов и обеспечивает замедление прогрессирования ОА у пациентов. Применение АМБЕНЕ®Био дает возможность снизить потребность в НПВП и сократить их прием, что особенно важно для коморбидных пациентов, при этом препарат хорошо переносится. Анальгетический и хондропротективный эффект препарата наблюдался уже после первого курса терапии и сохранялся до 6 мес. после его окончания. Короткая схема терапии (по 2 мл через день курсом 10 инъекций) позволяет быстро и эффективно достигнуть длительного терапевтического эффекта.

В заключение своего выступления А.Ю. Феклистов особо подчеркнул, что результаты клинического исследова-

Таблица 4. Результаты лечения

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
ВАШ, баллов при движении в покое	61,55 35,41	32,13 14,14	0,000000 0,000000
AUSCAN, баллов боль скованность функция мелких суставов суммарно	208,71 47,95 390,17 223,95	127,85 31,77 260,72 415,65	0,000179 0,021271 0,001362 0,001865
WOMAC, баллов боль скованность функция крупных суставов суммарно	26,90 11,49 87,67 114,05	17,00 7,79 51,65 62,78	0,000000 0,011009 0,000000 0,000000

ования «КОЛИБРИ» позволяют рассматривать препарат АМБЕНЕ®Био как эффективное средство для терапии пациентов с ОА крупных и мелких суставов, обладающее благоприятным профилем безопасности. А выпуск новой дозировки 2 мл дает возможность проводить лечение коротким курсом (10 инъекций) и получить длительный эффект.

Мероприятие проведено при поддержке ГК «Промомед»

Литература

- Luoma K., Riihimaki H., Luukkonen R. et al. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:487–492. DOI: 10.1097/00007632-200002150-00016.
- Feng C., Liu H., Yang M. et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. *Cell Cycle*. 2016;15(13):1674–1684. DOI: 10.1080/15384101.2016.1152433.
- Risbud M., Shapiro I. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:44–56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
- Nam V.Vo., Hartman R.A., Patil P.R. et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J Orthop Res*. 2016;34(8):1289–1306. DOI: 10.1002/jor.23195.
- Меньшикова И.В., Сорочкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. *Лечащий Врач*. 2021;4(24):66–71. [Menshikova I.V., Sorotskaya V.I. Treatment of osteoarthritis of large and small joints using an injectable complex action chondroprotector. *Lechaschi Vrach Journal*. DOI: 10.51793/OS.2021.14.17.012.
- АМБЕНЕ®Био. Инструкция по применению (Электронный ресурс.) URL: https://ambenebio.ru/upload/imp_ambenebio.pdf. (дата обращения: 12.11.2021) [AMBENE®Bio. Instructions for use (Electronic resource.) URL: https://ambenebio.ru/upload/imp_ambenebio.pdf. (дата обращения: 11.12.2021) (in Russ.)].
- Dell'Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191045. DOI: 10.1371/journal.pone.0191045.
- Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):3–5. DOI: 10.1136/annrheumdis2018-213864.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4–8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
- Atiquzzaman M., Karim M.E., Kopec J. et al. Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID s) in the Association between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1835–1843. DOI: 10.1002/art.41027.

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ[®] БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ²
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600ДА)²

1. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМБЕНЕ[®]БИО. ДЛЯ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ: ПО 2 МЛ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ, КУРС ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ 10 ИНЪЕКЦИЙ ПО 1 ИНЪЕКЦИИ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИИ 20 ДНЕЙ). 2. МЕНЬШИКОВА И.В., СОРОШКАЯ В.И., ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, 2021; 4 (24), 54-59

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 МОСКВА, ПРОСПЕКТ МИРА, 13 СТР.1, ОФИС 106
8-495-640-25-28 WWW.PROMO-MED.RU

Реклама

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. *Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment.* M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. *Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis.* (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

*В Новый год
возьмите самое лучшее.*

Ваш

www.rmj.ru



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье
в закладке «Жизнь» после регистрации
в наступающем 2022 году!



АМБЕНИУМ®
парентерал

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ ОСТРОЙ ИНТЕНСИВНОЙ БОЛИ

1, 2, 4

Новый препарат
с усиленным
обезболивающим и
противовоспалительным
эффектом^{3, 4}

Единственный
зарегистрированный
в России раствор для
внутримышечного введения
фенилбутазон + лидокаин*



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АМБЕНИУМ® ПАРЕНТЕРАЛ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамика фенилбутазон обладает противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Незбирательно ингибирует активность циклооксигеназы (COX-1 и COX-2), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов в очаге воспаления, противовоспалительное и анальгезирующее действие фенилбутазона способствует уменьшению выраженности боли и воспалительного отека, утренней скованности, припухлости суставов, способствует увеличению объема движений. Урикозурическое действие фенилбутазона связано со снижением тубулярной реабсорбции мочевой кислоты в почках. Лидокаина гидрохлорид обладает местноанестезирующим действием, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Симптоматическое лечение болевого синдрома и воспаления при обострении: анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева); ревматоидного артрита; подагры. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет. Применение амбениум парентерал в основном должно производиться только в том случае, если другие терапевтические мероприятия, включая другие противовоспалительные препараты, не оказали достаточного обезболивающего эффекта. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к фенилбутазону, лидокаину, анестетикам амидного типа, или вспомогательным компонентам препарата; тяжелые нарушения проводимости сердца, острый инфаркт миокарда в период после проведения аортокоронарного шунтирования; декомпенсированная сердечная недостаточность; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полиноза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); заболевания крови и системы свертывания (лейкопения, в том числе в анамнезе, тромбоцитопения, гемофилия); активные эрозивные язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, болезнь Крона; желудочно-кишечное кровоотечение, в т. ч. в анамнезе. Строго противопоказан приемом НПВП внутримышечные препараты, острое нарушение мозгового кровообращения; почечная или печеночная недостаточность, подтвержденная гиперкалиемия; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (до 18 лет). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, значительное сужение объема циркулирующей крови; следует избегать совместного применения с иными НПВП, в т. ч. COX-2 селективными. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом для лечения острых состояний или купирования обострения хронического заболевания препарат вводится однократно, медленно, глубоко в мышцу, в дозе 373,4 мг (2 мл), суточная доза: 373,4 мг (2 мл), не следует превышать указанную дозу. Данную лекарственную форму следует применять однократно, после введения препарата следует наблюдать пациента не менее 1 часа. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые в некоторых случаях могут вызвать анемию; нечасто – повышение активности трансаминаз, холестатический синдром, гепатит, со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, возбуждение, раздражительность, бессонница, головноекружение и усталость со стороны мочевыделительной системы: нечасто – генерализованные или периферические отеки, со стороны органов кровообразования: редко – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз, аллергические реакции: часто – реакции гиперчувствительности; очень редко – опухание лица, языка и гортани, отеки, одышка, учащенное сердцебиение, анафилактический шок, со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение или повышение артериального давления, со стороны дыхательной системы: редко – бронхиальная астма, отек легких, со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь и зуд, одновременный прием фенилбутазона и внутримышечного введения или нестероидных противовоспалительных средств и анальгетиков повышает риск возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для внутримышечного введения по 2 мл в ампулах, 1 или 3 ампулы. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Отпускается по рецепту.

*grls.rosmirzdrav.ru (июль 2021)

1. Васильев В.Б., Фаралонova М.В., Сыраева Г.И., Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. РМЖ. 2020;12:30-34
2. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Зеленов В.А., Золотин Е.Г. Эффективность и безопасность использования фенилбутазона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава. РМЖ. 2021;13(1):7-11
3. Васильев В.Б., Сыраева Г.И., Фаралонova М.В. Обзор эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения острого приступа подтаранного артрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1): 1-7.
4. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials Ann Rheum Dis 2015;01:9

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



Производитель: ФКП «Армавирская биофабрика». Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии от потребителей: ООО «Тривиум XXI», Тел.: + 7 (495) 788-59-06; www.trivium21.ru

ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ АМБЕНИУМ® ПАРЕНТЕРАЛ МОЖНО НАЙТИ НА САЙТЕ WWW.AMBENIUM.RU

Реклама

АМБ А 01-0721

