

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 16 / 2021



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (1)



- Современная диагностика и терапия воспалительных заболеваний позвоночника и суставов
 - спондилоартрита
 - ревматоидного артрита
 - псориатического артрита
 - остеоартрита
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни внесуставных мягких тканей
- Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексном лечении ревматологических заболеваний

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2021

14-16 ОКТЯБРЯ 2021

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА АЭРОПОРТ» (СТАРТОВАЯ УЛ., 6А)



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- Ассоциация ревматологов России
- Научно исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- Клиническая ревматологическая больница №25
- Региональная общественная организация «Врачи Санкт-Петербурга»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова
- Ленинградской областной клинической больницы

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

Срок подачи заявок на устный доклад
– до 2 августа 2021 г.

Срок подачи тезисов для публикации
– до 16 августа 2021 г.

Срок подачи заявок на участие в конкурсе постерных докладов
– до 16 августа 2021 г.

Срок подачи заявок на участие в конкурсе молодых ученых
– до 16 августа 2021 г.



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 3116
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 677 3156
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

научно-практическая конференция

Системная ревматология

23-24 ноября 2021

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Александр Сергеевич Ермолов,
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта
«Ревматология в общей
врачебной практике»
Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ma@mail.ru), на портале medalfavit.
ru и по почтовым каталогам, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 15.06.2021.

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Ревматические заболевания и коронавирусная инфекция: опыт применения левелимаба**
Е. В. Калинина, И. В. Лекарева, М. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова, И. В. Кострюкова, Е. В. Щербинина, А. Р. Бабаева
- 13 Клинико-функциональная эффективность эндопротезирования нескольких крупных суставов у пациента с ревматоидным артритом**
С. А. Лапина, И. Ф. Ахтямов, И. Ш. Гильмутдинов, Д. В. Волченко
- 16 Лефлуноמיד: современный взгляд на проблему безопасности (обзор литературы)**
Г. И. Груднева, Е. С. Аронова, А. В. Кудряцева, Г. В. Лукина
- 20 Клиническая диагностика переломов позвонков при остеопорозе (обзор литературы)**
Л. П. Евстигнеева
- 26 Развитие сульфасалазин-ассоциированной лекарственной волчанки у пациентки с ревматоидным артритом (клинический случай)**
А. Н. Ковшик, Е. П. Киселева, Н. Г. Клюквина, Г. В. Лукина
- 30 Определение содержания жира в составе тела методом биоэлектрического импеданса и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии**
О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова
- 35 Возможности персонифицированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита**
Л. Н. Шилова, С. С. Спицина
- 40 Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики**
А. А. Ансарова, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко, К. С. Солоденкова, А. Р. Бабаева
- 47 Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных иммуноопосредованных заболеваниях**
Т. Ю. Нуриахметова, И. Х. Валева, Я. О. Шевнина, Н. А. Черемина, Е. В. Сухорукова, Т. Б. Сибгатуллин, А. Г. Васильев, Д. И. Абдулганева
- 53 Минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе с остеоартритом коленного сустава**
Е. В. Усова, Ю. В. Аверкиева, Т. А. Раскина, М. В. Летаева, О. С. Малышенко, М. В. Королева

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12. Онкология (медицинские науки);
14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформить ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О.Д., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Штаталова Н.А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov,
Corr. Member of RAS,
Doctor of Medical Sciences., Prof.

**Rheumatology in general medical
practice' Project Manager**

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 15 June 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 Rheumatic diseases and coronavirus infection: levilimab use experience**
E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova, I. V. Lekareva, I. V. Kostryukova, E. V. Scherbinina, A. R. Babaeva
- 13 Clinical and functional efficiency of several large joints arthroplasty in patient with rheumatoid arthritis**
I. F. Akhtyamov, S. A. Lapshina, I. Sh. Gilmutdinov, D. V. Volchenko
- 16 Leflunomide: modern look at safety problem (literature review)**
G. I. Gridneva, E. S. Aronova, A. V. Kudryavtseva, G. V. Lukina
- 20 Clinical diagnosis of vertebral fractures in osteoporosis (literature review)**
L. P. Evstigneeva
- 26 Development of sulfasalazine-associated drug-induced lupus erythematosus in patient with rheumatoid arthritis (clinical case)**
A. N. Kovshik, E. P. Kiseleva, N. G. Klyukvina, G. V. Lukina
- 30 Determination of body fat percentage by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry**
O. A. Nikitinskaya, N. V. Toroptsova
- 35 Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis**
L. N. Shilova, S. S. Spitsina
- 41 Osteoporosis risk factors analysis in rheumatoid arthritis patients: data from real practice**
A. A. Ansarova, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, K. S. Solodenkova, A. R. Babaeva
- 47 Effectiveness of tumor necrosis factor α inhibitors and their concentration and immunogenicity: features in various immune-mediated diseases**
T. Yu. Nuriakhmetova, I. Kh. Valeeva, Ya. O. Shevnina, N. A. Cheremina, E. V. Sukhorukova, T. B. Sibgatullin, A. G. Vasiliev, D. I. Abdulganieva
- 53 Bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of knee joint**
E. V. Usova, Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, M. V. Letaeva, O. S. Malyshenko, M. V. Koroleva

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
14.01.14. Dentistry (medical sciences);
14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical Alphabet*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой неотложной и общей хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Ревматология в общей врачебной практике»

Главный редактор серии

Бабаева Аида Руфатовна (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолГМУ) Минздрава России, гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

Дубиков Александр Иванович (Владивосток), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» (ТГМУ) Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Лукина Галина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Полунина Ольга Сергеевна (Астрахань), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» (Астраханский ГМУ) Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Editor-in-Chief

Ermolov A.S., DM Sci, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical practice*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, vice president of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Rheumatology in general medical practice' series

Editor-in-Chief

Babaeva A.R., MD, DMSci, professor
Volgograd State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Southern Federal District (Volgograd, Russia)

Dubikov A.I., MD, DMSci, professor
Pacific State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Primorsky Krai Health Department (Vladivostok, Russia)

Lukina G.V., MD, DMSci, professor
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, head of Moscow City Rheumatology Centre, V.A. Nasonova Rheumatology Research Institute (Moscow, Russia)

Polunina O.S., MD, DMSci, professor
Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Toroptsova N.V., MD, DMSci
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Ревматические заболевания и коронавирусная инфекция: опыт применения левилимаба

Е. В. Калинина, И. В. Лекарева, М. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова,
И. В. Кострюкова, Е. В. Щербинина, А. Р. Бабаева

¹Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Клиническая больница № 4», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Ревматические заболевания (РЗ) аутоиммунной природы рассматриваются как важный фактор риска инфекционных процессов в связи с характерными для них нарушениями системы естественного иммунитета, а также вследствие неблагоприятного влияния иммунодепрессантов и глюкокортикоидов на механизмы противинфекционной защиты. Целью настоящей работы явился анализ проблемы ассоциации РЗ и инфекционной патологии, которая особенно остро обозначилась в эру коронавирусной инфекции.

Результаты. Согласно действующим национальным рекомендациям по ведению пациентов с COVID-19 пациенты с РЗ представляют группу повышенного риска по неблагоприятному течению коронавирусной инфекции. В настоящей статье представлена базовая информация по применению ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с COVID-19 с акцентом на преимущество данной терапевтической опции у лиц с предшествующим РЗ. Приведен анализ двух клинических случаев, демонстрирующих высокую эффективность и хорошую переносимость препарата левилимаб (Илсира®) в лечении коронавирусной пневмонии на фоне аутоиммунных РЗ: полимиозита (ПМ) и ревматоидного артрита (РА).

Заключение. Собственный клинический опыт подтверждает целесообразность включения ингибитора рецептора ИЛ-6 в схему лечения коронавирусной пневмонии у пациентов с иммуновоспалительными РЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические болезни, коронавирус, ингибитор интерлейкина-6, левилимаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко



А. Л. Емельянова



И. В. Кострюкова



Е. В. Щербинина



А. Р. Бабаева

Rheumatic diseases and coronavirus infection: levilimab use experience

E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova, I. V. Lekareva,
I. V. Kostryukova, E. V. Scherbinina, A. R. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd Clinical Hospital No. 4; Volgograd, Russia

SUMMARY

Background. Rheumatic diseases (RD) of autoimmune origin are considered as an important risk factor for infectious processes due to characteristic native immune system disorder, as well as due to the adverse effect of immunosuppressants and glucocorticoids on the mechanisms of anti-infective protection.

Aim. To highlight the problem of RD and concomitant viral infection which becomes critical in the era of COVID-19.

Results. According to the current national guidelines for the management of patients with COVID-19, patients with RD represent an increased risk group for the adverse course of coronavirus infection. Presented article provides basic information on the use of interleukin-6 (IL-6) inhibitors in patients with COVID-19 focusing on the benefit of this therapeutic option in those with prior RD. The article presents an analysis of two clinical cases demonstrating high efficacy and good tolerability of levilimab (Ilsira®) in the treatment of coronavirus pneumoniae in the setting of autoimmune diseases: polymyositis (PM) and rheumatoid arthritis (RA).

Conclusion. Our own clinical experience confirms the feasibility of including an IL-6 receptor inhibitor in the treatment regimen for coronavirus pneumonia in patients with RD characterized of immune inflammation.

KEY WORDS: rheumatic disease, coronavirus, interleukin-6 inhibitor, levilimab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В декабре 2019 года в г. Ухани (провинция Хубэй, КНР) была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название 2019-CoV. 11.02.2020 ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease-19) [1, 8, 10]. Инфекция в течение нескольких месяцев охватила все континенты, вследствие чего 11.03.2020 ВОЗ объявила ее распространение пандемией [10]. В настоящее время представляется чрезвычайно важным определение значимости COVID-19

для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) [3]. Быстрое распространение эпидемии COVID-19 представляет для данной категории больных особую опасность, поскольку частота инфекционных заболеваний у них повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так многих противоревматических препаратов, оказывающих иммуносупрессивное действие [1, 3]. С другой стороны, в настоящее время мы видим широкое использование в лечении COVID-19

препаратов, а именно биологических агентов и препаратов таргетного действия, которые используются при лечении ИВРЗ [1, 2].

Согласно действующим рекомендациям по лечению COVID-19 Минздрава РФ (версия 10 от 08.02.21) пациенты с ИВРЗ составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни. К факторам риска относятся одномоментный прием противоревматических препаратов, особенно в комбинации с глюкокортикоидами (ГК), высокая активность заболевания, наличие коморбидной и мультиморбидной патологии [1–3, 6]. Высокая частота кардиометаболической и легочной коморбидности, характерная для ИВРЗ, в случае развития COVID-19 может затруднять диагностику этой инфекции, прежде всего поражения легких, а также способствовать снижению эффективности терапии, направленной на купирование коронавирусной инфекции [1, 3, 6].

Целый ряд клинических признаков и лабораторных нарушений, наблюдаемых при COVID-19, характерны для дебюта или обострения ИВРЗ: лихорадка, артралгии, усталость, миалгии, цитопения (в первую очередь лимфопения, реже анемия и тромбоцитопения), интерстициальная пневмония (феномен «матового стекла»), миокардит, венозный тромбоз, сетчатое ливедо, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), D-димера, ферритина. Патология иммунной системы при ИВРЗ и сопутствующие коморбидные заболевания могут утяжелять течение COVID-19 и увеличивать риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и синдрома цитокинового шторма. Следует также иметь в виду, что инфицирование *SARS-CoV-2*, как правило, способствует активации системного воспаления при аутоиммунных РЗ [1, 3].

Одним из наиболее грозных осложнений COVID-19 является цитокиновый шторм, обусловленный экстремальной гиперпродукцией цитокинов. Это жизнеугрожающая, неконтролируемая, системная воспалительная реакция организма под влиянием таких факторов, как инфекция или лекарственная терапия. Цитокиновый шторм ведет к развитию ОРДС – острого неспецифического поражения легких с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, требующего респираторной поддержки [1, 2, 8, 9]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) – ключевой медиатор системных воспалительных реакций у пациентов с тяжелым ОРДС при *SARS-CoV-2*. Доказана ассоциация системного воспаления, гипоксической дыхательной недостаточности при коронавирусной инфекции с быстро нарастающим уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов. В связи с этим патогенетически оправданным является применение препаратов, блокирующих активность ключевых медиаторов иммунного воспаления [1, 2, 8].

С учетом принципиальной роли ИЛ-6 в развитии жизнеугрожающих осложнений коронавирусной инфекции включение ингибиторов этого цитокина, в частности тоцилизумаба, было рекомендовано для лечения пациентов высокого риска с тяжелыми формами COVID-19. Вместе с тем существенно расширились показания к применению целого спектра ингибиторов ИЛ-6. Как следует из временных рекомендаций МЗ РФ по лечению COVID-19 (вер-

сия 0 от 08.02.2021), при наличии патологических изменений в легких, соответствующих КТ 1–2, или пневмонии среднетяжелой степени, по данным рентгенологического обследования (неоднородные затемнения округлой формы и различной протяженности, вовлечение паренхимы легкого $\leq 50\%$) в сочетании с признаками системного воспаления (лихорадка, повышение СРБ) и (или) снижения сатурации кислорода и (или) снижения числа лимфоцитов (лейкоцитов), рекомендуется назначение ингибитора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно или внутривенно в терапевтической дозе), или ингибитора рецептора ИЛ-6 левилимаба (подкожно или внутривенно в терапевтической дозе), или сарилумаба (подкожно) [1, 2]. Блокада ИЛ-6 – ключевой патогенетический подход к терапии цитокинового шторма и ОРДС при инфекции, вызванной *SARS-CoV-2* [1]. При этом существует несколько механизмов воздействия на реализацию биологических эффектов ИЛ-6:

- ингибиторы цитокина: сирукумаб, олокизумаб;
- ингибиторы рецептора ИЛ-6: тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб;
- ингибиторы сигнальных путей (янус-киназ): тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб.

Ингибиторы рецептора ИЛ-6 блокируют ИЛ-6-зависимый провоспалительный каскад. Они снижают активацию антиген-презентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточную продукцию других провоспалительных цитокинов, синтез ИЛ-6-зависимых острофазовых белков в гепатоцитах (СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка, лептина, гепсидина), уменьшают локальные воспалительные реакции. Одним из представителей этой группы является левилимаб (препарат Илсира® производства ЗАО «БИОКАД») [1, 2].

Левилимаб (BCD-089) представляет собой оригинальное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 с оптимизированным константным доменом. Левилимаб блокирует обе формы рецептора ИЛ-6, растворимые и мембранные, и надежно ингибирует провоспалительный каскад с блокадой местных и системных реакций при гипериммунном ответе. Показанием к применению левилимаба является патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11].

Применение левилимаба максимально оправданно на ранних этапах фазы воспаления для предупреждения развития синдрома цитокинового шторма. В настоящее время проведено исследование эффективности и безопасности препарата левилимаб в дозе 324 мг у пациентов с тяжелым течением COVID-19 – многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с адаптивным дизайном РКИ, фаза III (BCD-089-4/CORONA) [12]. Ингибирование сигнального пути ИЛ6 с помощью левилимаба рассматривается эффективной и безопасной опцией лечения у пациентов с коронавирусной инфекцией. При этом особый интерес представляет вопрос о преимуществах этого препарата в лечении коронавирусной пневмонии у пациентов с аутоиммунными РЗ.

В нашей клинике мы широко применяли этот препарат в терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, в том числе у пациентов с ИВРЗ. В качестве иллюстрации приводим клинические наблюдения двух пациентов с ИВРЗ и COVID-19, поступивших в ГУЗ «КБ № 4» Волгограда, которая была перепрофилирована в инфекционный госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Клинический случай 1

Пациентка П., 62 лет, страдает полимиозитом с 2013 года, когда впервые появились боли и слабость в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, боли в пястно-фаланговых суставах обеих кистей, в лучезапястных суставах, утренняя скованность в суставах до одного часа, лихорадка до 38 °С, снижение веса до 7 кг. В анамнезе – артериальная гипертония АГ II степени с 56-летнего возраста, получала ингибиторы АПФ. В дебюте ревматического заболевания проводился дифференциальный диагноз между воспалительной миопатией, ревматоидным артритом и ревматической полимиалгией, исключались злокачественные новообразования. В результате иммунологического обследования было выявлено повышение уровня антинуклеарного фактора (АНФ), наличие антисинтеазных антител к Jo-1, характерные изменения, по данным электромиографии. В то же время серологические маркеры ревматоидного артрита (РА), такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), отсутствовали. Проведенный онкопоиск не подтвердил вторичный характер заболевания. На основании клинической картины и полученных лабораторных данных (наличия маркеров воспалительной миопатии) пациентке был установлен диагноз полимиозита, подострого течения, с поражением мышц, суставов, лихорадочным синдромом, иммунологическими нарушениями. Была назначена терапия ГК в дозе 0,5 мг/кг в пересчете на преднизолон, что составило 24 мг метилпреднизолона в сутки. На фоне проводимой терапии ГК состояние стабилизировалось: уменьшились боли в мышцах и суставах, нормализовалась температура тела, уменьшились острофазовые показатели в крови (уровень СРБ, СОЭ). По мере стихания активности пациентка снизила дозу ГК до 8 мг метилпреднизолона в сутки. Состояние оставалось удовлетворительным, дважды в год проходила плановое стационарное обследование и лечение в условиях ревматологического отделения. С 2014 года установлен диагноз сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), получала метформин в суточной дозе до 2 г. Ухудшение самочувствия произошло в конце февраля 2021 года, когда появились слабость, першение в горле, повышение температуры до 37,7 °С. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства 02.03.2021. Ей был проведен экспресс-тест на COVID-19, который оказался положительным, и пациентка была направлена в ГУЗ «КБ № 4», где была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, выявившая признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с вовлечением 15% легочной паренхимы (КТ1). С уче-

том подтвержденной коронавирусной пневмонии, наличия ИВРЗ (полимиозита) и СД 2 типа (с 2014 года), пациентка была госпитализирована. При поступлении состояние было оценено как средней тяжести. Сатурация – 96%. ЧДД – 20 раз в минуту. При аускультации легких хрипы не определялись. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушивались, ЧСС – 96 ударов в минуту, АД 125/70 мм рт. ст. Температура тела 38 °С. В анализах крови при поступлении нормохромная анемия (гемоглобин – 118 г/л, цветовой показатель – 0,85). В общем анализе крови лейкоциты – $3,2 \times 10^9$. С-реактивный белок – 24,48 мг/л. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – диффузные изменения почек.

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов обследования пациентки установлен диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19», подтвержденная обнаружением РНК SARS-CoV-2. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония средней степени тяжести, КТ-1. Интоксикационный синдром. Полимиозит, подострое течение, с поражением мышц, суставов, лихорадочным синдромом, иммунологическими нарушениями. Гормонозависимость. Сахарный диабет, тип 2. Целевой уровень HbA1C менее 7,5%. Гипертоническая болезнь II стадии, II степень артериальной гипертонии, очень высокий кардиоваскулярный риск. В связи с сохраняющейся лихорадкой до 37,8–38,0 °С была назначена стандартная противовирусная терапия фавипиравиром по схеме, противовоспалительная терапия с включением дексаметазона в дозе 20 мг внутривенно капельно, прямых антикоагулянтов – эноксапарин натрия в лечебной дозе 0,8 мл два раза в день подкожно. Несмотря на проводимую терапию, с 05.03.2021 состояние пациентки ухудшилось: появилась одышка при небольшой физической нагрузке, сатурация кислорода снизилась до 92–93%, в анализах крови отмечено повышение СРБ до 66 мг/мл (норма: до 5 мг/мл). В динамике выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), на которой было выявлено увеличение объема двустороннего поражения легких до 30%. В связи с прогрессированием пневмонии, развитием дыхательной недостаточности, повышением острофазовых показателей крови, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19 (версия 10 от 08.02.2021), с целью упреждающей противовоспалительной терапии был введен левилимаб внутривенно капельно в дозе 324 мг. Через день после его введения пациентка отметила улучшение самочувствия: снизилась температура тела до 37,2 °С, уменьшилась одышка, сатурация оставалась несколько дней снижена до 92–93% без кислорода; затем наступила положительная динамика: уменьшилась одышка, сатурация нормализовалась и составляла 97–98% без поддерживающей кислородотерапии, С-реактивный белок снизился до 7,22 мг/л, увеличилось количество лейкоцитов до $8,4 \times 10^9$. В динамике дважды проводилась КТ ОГК: отмечалось снижение объема поражения первоначально до 20%, а затем до 10% вплоть до полного разрешения пневмонии. В динамике лечения проводилось снижение дозы дексаметазона до 8 мг в сутки, а с 16.03.21

пациентка была переведена на метилпреднизолон в дозе 8 мг в сутки, эноксапарин натрия был заменен на прием орального антикоагулянта (апиксабан 5 мг два раза в сутки). 26.03.21 пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема: метилпреднизолона 8 мг в сутки, апиксабана по 2,5 мг два раза в сутки до 14 дней с наблюдением терапевта и ревматолога по месту жительства.

Обсуждение

Воспалительные миопатии представляют собой неоднородную группу заболеваний, встречающихся у детей и взрослых. На основании клинических и гистологических данных их можно разделить на четыре группы: дерматомиозит, полимиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит и миозит с включениями. Общими клиническими признаками воспалительных миопатий являются слабость проксимальных групп мышц и наличие системных проявлений, таких как лихорадка, артралгии, синдром Рейно и поражение внутренних органов, в частности сердца и легких. Частота заболеваемости полимиозитом составляет 0,5–0,8 случая на 100 тысяч человек. Подвержены болезни популяции всех возрастов, но пик заболеваемости приходится на 5–15 и 40–60 лет. Женщины болеют в два раза чаще. Этиология воспалительных миопатий неизвестна. Полагают, что в основе развития заболевания лежит патологическая активация системы комплемента под действием антигенов (например, инфекционных агентов или некоторых лекарственных препаратов) и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, увеличивающих синтез молекул адгезии на эндотелиальных клетках и индуцирующих миграцию активированных лимфоцитов (В-клеток, CD4⁺-Т-лимфоцитов, плазмочитов) в перимизий и эндомизий [4, 6].

В клинической картине заболевания преобладает миопатический синдром, характеризующийся прогрессирующей мышечной слабостью преимущественно в проксимальных группах мышц и миалгией. Наряду с этим имеют место неспецифические конституциональные симптомы: астения, потеря веса, лихорадка, анемия, а также признаки поражения внутренних органов, нервной и кровяной систем. В случае развития кожного синдрома заболевание идентифицируется как дерматомиозит, при отсутствии кожных проявлений устанавливается диагноз полимиозита. Как известно, согласно действующим классификационным критериям необходимо подтверждение диагноза воспалительной миопатии на основании определения специфических иммунологических маркеров, к которым относятся так называемые миозитные антитела, представляющие собой антитела к аминоксил-синтетазам транспортной РНК (антисинтетазные антитела) [4]. В приведенном нами клиническом наблюдении имела место типичная клиническая картина полимиозита, характеризующаяся прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, выраженными признаками системного воспаления, потерей веса, анемией. Диагноз был подтвержден обнаружением антисинтетазных антител в высоких титрах.

Как известно, основными препаратами для лечения полимиозита являются глюкокортикоиды, при наличии тяжелого антисинтетазного синдрома с поражением жизненно важных органов показаны высокие дозы цитостатиков. Эффективность различных препаратов из группы биологических агентов в лечении воспалительных миопатий, в том числе полимиозита, находится в стадии изучения [4, 6]. В приведенном примере у пациентки до присоединения инфекции COVID-19 не было интерстициального поражения легких как системного проявления полимиозита. Появление коронавирусной инфекции на фоне полиморбидной патологии, включающей полимиозит, гормонозависимость, сахарный диабет 2 типа, гипертоническую болезнь, потенциально характеризовалось очень серьезным прогнозом [4, 6]. Использование ингибитора рецептора интерлейкина-6 левилимаба в дозе 324 мг внутривенно капельно подавило воспалительную реакцию и позволило достичь полного разрешения интерстициальной пневмонии, которая трактовалась нами как вирусная [3, 4]. Кроме того, у пациентки не возникло обострения ее основного заболевания – полимиозита. Не отмечалось нарастания мышечных болей или болей в суставах, снизились все острофазовые показатели крови. Мы считаем, что использование ингибитора рецептора ИЛ-6 оказало позитивное влияние не только на исход вирусной пневмонии, но и на течение основного заболевания. Кроме того, важную роль в лечении новой коронавирусной инфекции играют антикоагулянты. Учитывая повышение риска тромботических осложнений у лиц с ИВРЗ, применение антикоагулянтов приобретает особое значение. У нашей пациентки своевременное назначение антикоагулянтной терапии сначала эноксапарином в лечебной дозе, а затем апиксабаном было важным компонентом фармакотерапии, позволившем предотвратить неблагоприятные тромбоскулярные события, в том числе микротромботическую ангиопатию.

Клинический случай 2

Пациентка Т., 78 лет, поступила в инфекционный стационар с жалобами на повышение температуры до 38 °С, боль в коленных суставах, выраженную слабость, редкий сухой кашель, одышку при движении. Из анамнеза известно, что 5 лет назад впервые был установлен диагноз ревматоидного артрита (РА), серопозитивного (РФ был обнаружен в высоких титрах). Были назначены ГК и метотрексат. Пациентка самостоятельно принимала ГК – метилпреднизолон в дозе 8 мг в сутки постоянно, по требованию – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при этом базисные противовоспалительные препараты не принимала из-за плохой переносимости. На фоне проводимой терапии наблюдалась умеренная активность РА по индексу DAS 28 (Disease Activity Score) – 3,4, в динамике рентгенологически подтвержден эрозивный артрит. Следует отметить, что РА протекал на фоне серьезной мультиморбидной патологии. Имела место кардиоваскулярная коморбидность: ИБС, стенокардия напряжения II функционального класса, в 2013 году пациентка перенесла инфаркт миокарда,

в декабре 2019 года ей проводилось аортокоронарное шунтирование (АКШ). Пациентка страдала гипертонической болезнью (ГБ) III стадии, была достигнута медикаментозная нормотония на комбинированной антигипертензивной терапии (ИАПФ, амлодипин). Кроме того, у пациентки был длительный анамнез по сахарному диабету 2 типа, получала метформин 1000 мг в сутки и гликлазид (диабетон) 60 мг утром.

Ухудшение самочувствия отметила 09.02.2021: появились лихорадка до 39 °С, сухой кашель, одышка, беспокоила выраженная слабость, усилились боли в суставах. Принимала антипиретики, НПВП. 10.02.2021 обратилась за медицинской помощью, амбулаторно была проведена ПЦР-диагностика: РНК коронавируса вида *SARS-CoV-2* обнаружена. 11.02.21 обратилась в ГУЗ «КБ № 4», выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК – выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с высокой вероятностью COVID-19, объем поражения составил 40%, сатурация кислорода на момент поступления – 92%, пациентка была госпитализирована с диагнозом «U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная обнаружением РНК *SARS-CoV-2* от 10.02.2021. J12.8 Двусторонняя интерстициальная пневмония тяжелой степени. ДН II. Ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность 2 DAS 28, 4,1, эрозивный, III рентгенологическая стадия, функциональный класс III. Гормонозависимость. ИБС. ПИКС (2013). Стенокардия напряжения. ФК II».

Состояние после АКШ от 4.12.2019. ХСН 2А. ФК III. ГБ III ст., медикаментозная нормотензия, риск 4. СД 2 типа, целевой HbA1c 7,5%. В анализах крови при поступлении наблюдалась лейкопения до $3,0 \times 10^9$, лимфопения до $0,5 \times 10^9$, незначительная тромбоцитопения – 118×10^9 , повышение уровня СРБ до 60,73 мг/л.

Пациентка была переведена на режим неинвазивной ИВЛ. Противовирусная терапия проводилась гидроксихлорохином в дозе 400 мг в сутки. С целью упреждающей противовоспалительной терапии были назначены ГК – дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно капельно и ингибитор рецептора ИЛ-6 левелимаб в дозе 324 мг внутривенно капельно однократно. Антикоагулянтная терапия проводилась эноксапарином натрия по 80 мг два раза в день подкожно. Наряду с этим в связи с коморбидной патологией пациентка получала спиронолактон 50 мг в сутки, ИАПФ эналаприл 10 мг два раза в день, б-блокаторы бисопролол 10 мг в сутки и амлодипин 10 мг в сутки, проводилась инсулинотерапия в базис-болюсном режиме под контролем суточной гликемии. На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось: нормализовалась температура, уменьшились одышка и кашель. Сатурация без кислородной поддержки стабильно на уровне 96–97%. В анализах крови нормализовался уровень лейкоцитов, увеличилось количество лимфоцитов до $1,2 \times 10^9$ в абсолютном значении, тромбоциты достигли уровня 240×10^9 . По данным КТ от 18.02.21, объем поражения уменьшился до 5%, повторное КТ от 24.02.21 – полное разрешение пневмонии. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

РА является одним из самых распространенных ИМРЗ (в общей популяции от 0,5 до 2,0%), преимущественно поражающим женщин. Это заболевание характеризуется хроническим эрозивным артритом и частыми внесуставными проявлениями (поражением внутренних органов, глаз, сосудов, нервной системы, кроветворной и лимфатической системы). Оно приводит к ранней инвалидизации и к стойкой потере трудоспособности, в связи с чем имеет большое медицинское и социально-экономическое значение [4, 5, 6, 7]. В связи с весьма высокой распространенностью РА в эру пандемии коронавирусной инфекции наибольшее число пациентов ревматологического профиля, инфицированных COVID-19, приходится именно на эту патологию. В лечении РА в настоящее время используется широкий арсенал лекарственных препаратов, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), таргетные синтетические противовоспалительные препараты (ингибиторы янус-киназ) [4, 6]. Несмотря на растущие возможности фармакотерапии, продолжительность жизни больных РА, по данным проведенных проспективных исследований, существенно не изменилась. Возможно, это обусловлено и широким спектром коморбидных состояний при РА. Их возникновение может быть связано с тяжестью самого заболевания, а также с приемом лекарственных препаратов, прежде всего ГК и НПВП, существенно влияющих на риск развития СД, артериальной гипертензии, другой кардиоваскулярной патологии. Интерес к коморбидным состояниям при РА обусловлен их влиянием на выбор тактики лечения, эффективность и безопасность терапии, возможность достижения ремиссии, которая является ключевым моментом современной стратегии лечения РА до достижения цели – *treat-to-target* (T2T) [4, 6, 7]. Присоединение тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19, при РА и типичной для реальной клинической практики полиморбидной патологии (ИБС, АГ, СД 2 типа) рассматривается как серьезная угроза жизни и требует строгого соблюдения всех мер по быстрому купированию инфекционного процесса и предупреждению фатальных осложнений. По мнению ведущих специалистов-ревматологов, COVID-19 оказывает критическое влияние на тактику ведения и прогноз у пациентов ревматологического профиля. Как правило, пациенты с ИВРЗ, в частности РА, отличаются тяжелым течением COVID-19 и быстрым прогрессированием процесса [1, 3]. В приведенном примере индекс коморбидности Чарлсона составил 4 балла, что говорит о 53%-ной десятилетней выживаемости при данной клинической ситуации. Коронавирусная инфекция протекала с массивным двусторонним поражением легких, развитием клинически значимой дыхательной недостаточности. Возможно, такой быстрой прогрессии вирусной инфекции способствовало не только основное заболевание, но и гормонозависимость, негативно влияющая на противoinфекционный иммунитет. Пациентка не получала в амбулаторных условиях БПВП, принимала только ГК – метилпреднизолон в дозе 8 мг

в сутки. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России при присоединении инфекции COVID-19 пациентам с РА необходимо снизить прием ГК до минимально возможной дозы, из БПВП можно оставить прием сульфасалазина и гидроксихлорохина, остальные БПВП, включая метотрексат и лефлуномид, отменить. В данном клиническом случае с целью снижения риска прогрессирования вирусной инфекции и достижения иммуномодуляции была применена терапия гидроксихлорохином (400 мг в сутки).

Наличие инфаркта миокарда, сахарного диабета, даже при отсутствии ИВРЗ, значительно ухудшает прогноз у пациентов с COVID-19, в связи с этим необходим тщательный клинико-лабораторный и рентгенологический контроль за динамикой состояния у данных пациентов с целью раннего назначения упреждающей противовоспалительной терапии. В приведенном клиническом примере мы видим быстрое прогрессирование заболевания – через двое суток от дебюта заболевания, проявившегося повышением температуры до фебрильных цифр, одышкой и кашлем, по данным компьютерной томографии, отмечалось поражение легких до 40%. Поэтому назначение дексаметазона и левилимаба было своевременным и обоснованным. В настоящее время левилимаб является одним из наиболее часто используемых ингибиторов ИЛ-6 для лечения пациентов с COVID-19. Как правило, проводится внутривенное введение препарата в дозе 324 мг. Значимых побочных явлений при использовании левилимаба, по нашим наблюдениям, не отмечено.

Таким образом, своевременно назначенная упреждающая противовоспалительная терапия с использованием ГК и генно-инженерных биологических препаратов позволяет значительно повысить эффективность терапии пациентов с ИВРЗ и предупредить развитие цитокинового шторма, лежащего в основе фатальных осложнений, таких как ОРДС и ДВС-синдром. Применение ингибиторов ИЛ-6 рассматривается как наиболее оправданная опция патогенетической терапии тяжелой коронавирусной инфекции, развивающейся у пациентов с ИВРЗ. Упреждающая терапия ингибитором ИЛ-6 левилимабом обеспечивает торможение системного воспаления и эффективно купи-

рует синдром цитокинового шторма, снижая риск полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов ревматологического профиля.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations. Version 10 (08.02.2021). (In Russ.; abstr. in Engl.)
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 9 (26.10.2020). Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations. Version 9 (26.10.2020). (In Russ.; abstr. in Engl.)
3. Б. С. Белов, А. М. Лиля COVID-19 и ревматология: год спустя. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (1): 31–36. B. S. Belov, A. M. Leila COVID-19 and Rheumatology: One Year Later. Scientific and practical rheumatology. 2021; 59 (1): 31–36.
4. Российские клинические рекомендации «Ревматология», под редакцией академика РАН Е. Л. Насонова. 2020. Russian clinical guidelines «Rheumatology», edited by Academician E. L. Nasonov. 2020.
5. А. Л. Верткин Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 74–79. A. L. Vertkin. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov. Moscow, Russia Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14 (2): 74–79.
6. Е. Л. Насонов, А. В. Гордеев, Е. А. Галущко Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив 2015; (5): 4–9. E. L. Nasonov, A. V. Gordeev, E. A. Galushko. Rheumatic diseases and multimorbidity. Therapeutic archive 2015; (5): 4–9.
7. Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите – новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–128. T. V. Popkova, D. S. Novikova, E. L. Nasonov. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (2): 122–128.
8. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>
9. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment. The official website of the Government of Canada. URL: www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html.
10. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Published January 30, 2020.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсир® (левилимаб) ЛП-006244 от 22.12.2020 [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=Instructions for medical use of the drug Ilsira® \(Levilimab\) LP-006244 dated 22.12.2020](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=Instructions%20for%20medical%20use%20of%20the%20drug%20Ilsira%20(Levilimab)%20LP-006244%20dated%2022.12.2020) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&f=
12. ПК И № 176 (22.04.2020) [https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CIPermGUID=6ca5d253-9fd0-4b84-832a-b6470f563874&CIPermGUID=9DDD0EEC-7562-4CE3-8616-3D2F](https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CIPermGUID=6ca5d253-9fd0-4b84-832a-b6470f563874&CIPermGUID=9DDD0EEC-7562-4CE3-8616-3D2F6646A341RCTNo.176(04/22/2020))

Статья поступила / Received 17.05.21
Получена после рецензирования / Revised 28.05.21
Принята к публикации / Accepted 29.05.21

Сведения об авторах

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-8837-3674

Звоноренко Максим Сергеевич, аспирант кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Емельянова Анна Львовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0003-2090-0973

Лекарева Ирина Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-3061-1254

Кострюкова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры¹.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

Шербинина Елена Викторовна, гл. врач². ORCID: 0000-0001-8703-1624

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
²ГУЗ «Клиническая больница № 4», Волгоград

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Kalina Elena V., PhD Med, associated professor at Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-8837-3674

Zvonorenko Maxim S., postgraduate student of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-5335-9151

Emelyanova Anna L., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0003-2090-0973

Lekareva Irina V., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-3061-1254

Koshtyukova Irina V., PhD, associated professor of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

Shcherbinina Elena V., head of Hospital². ORCID: 0000-0001-8703-1624

Babaeva Aida R., PhD Med, professor, head of Internal Disease Dept¹.
ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Clinical Hospital No. 4, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

For citation: Kalina E.V., Zvonorenko M.S., Emelyanova A.L., Lekareva I.V., Kostyukova I.V., Scherbinina E.V., Babaeva A.R. Rheumatic diseases and coronavirus infection: levilimab use experience. Medical alphabet. 2021; (16): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-7-12>



Клинико-функциональная эффективность эндопротезирования нескольких крупных суставов у пациента с ревматоидным артритом

С. А. Лапшина¹, И. Ф. Ахтямов¹, И. Ш. Гильмутдинов², Д. В. Волченко³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье актуализированы вопросы эндопротезирования (ЭП) крупных суставов при ревматоидном артрите (РА): сложности периоперационного ведения, потребность в оперативном лечении в молодом возрасте, необходимость протезирования нескольких суставов. Продемонстрированы эффективность артропластики нескольких (от 2 до 4) крупных суставов при совместном ведении пациентов с РА ортопедом и ревматологом, отсутствие серьезных послеоперационных осложнений. Представлено 20-летнее клиническое наблюдение молодой пациентки с активным РА и протезированием четырех крупных суставов. На данном примере продемонстрированы успешность и безопасность множественного ЭП с полным возвращением функции суставов и снижением активности основного заболевания при длительном динамическом наблюдении ортопедом и ревматологом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, эндопротезирование тазобедренного сустава, эндопротезирование коленного сустава, артропластика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



С. А. Лапшина



И. Ф. Ахтямов



И. Ш. Гильмутдинов



Д. В. Волченко

Clinical and functional efficiency of several large joints arthroplasty in patient with rheumatoid arthritis

I. F. Akhtyamov¹, S. A. Lapshina¹, I. Sh. Gilmutdinov², D. V. Volchenko³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

³State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

SUMMARY

The article presents the issues of arthroplasty of several large joints in rheumatoid arthritis (RA), including the difficulties of perioperative management of young patients. The effectiveness of arthroplasty of several (from 2 to 4) large joints is shown in the management of patients with RA at the orthopedist and rheumatologist. The absence of serious postoperative complications was demonstrated. The article presents a 20-year clinical case of a young patient with active RA and arthroplasty of 4 large joints. This example demonstrates the success and safety of multiple arthroplasty with a complete return of joint function and a decrease in RA activity during long-term dynamic follow-up at the orthopedist and rheumatologist.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, hip replacement, knee replacement, arthroplasty.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов аутоиммунной природы с деструктивным поражением суставных поверхностей [1, 2]. Поражение крупных суставов с нарушением функции нижних конечностей значительно ограничивает физическую активность и качество жизни пациентов, определяя в ряде случаев необходимость радикальных вмешательств [3].

В настоящее время ранняя диагностика РА и своевременное применение эффективных средств базисной и генно-инженерной терапии существенно улучшают отдаленный прогноз в плане функции суставов и качества жизни пациентов [4]. Во многих странах наметилась тенденция к снижению количества ортопедических вмешательств за счет благоприятных исходов консервативной терапии [5, 6, 7].

В то же время потребность в эндопротезировании (ЭП) коленного (ЭКС) или тазобедренного (ЭТС) сустава при наличии РА выше по сравнению с отсутствием данного диагноза, согласно масштабному когортному 12-летнему

исследованию, проведенному на Тайване, – в 4,02 раза. Это объясняется и несвоевременной диагностикой, и крайне активным течением самого заболевания, когда эрозивные изменения в суставах наступают в течение первого года от начала заболевания [8]. Синовиальная оболочка при РА продуцирует множество цитокинов и хемокинов, в том числе фактор некроза опухоли α (ФНО- α), вызывающих деструкцию суставного хряща, хондроциты также могут продуцировать ФНО- α [9, 10]. Воспалительный субстрат внутри сустава сам становится источником активности основного заболевания, усугубляя процесс деструкции в суставе [1, 9, 11, 12]. При этом удаление источника воспаления при ЭП приводит к снижению активности основного заболевания [9, 13, 14].

Несмотря на все успехи ревмоортопедии, до сих пор оперативные вмешательства вызывают много вопросов относительно периоперационного ведения, целесообразности ЭП в молодом возрасте до 40 лет, особенностей проведения замены сустава таким пациентам [3, 15, 16]. Одну

из проблем составляет необходимость последовательной замены нескольких крупных суставов. Деструктивный процесс при активном быстро прогрессирующем РА может приводить к множественным необратимым изменениям и функциональным ограничениям, диктующим необходимость артропластики не только двух, а 3–4 крупных суставов.

Сам по себе аутоиммунный процесс увеличивает риск послеоперационных осложнений инфекционного, тромботического характера [17, 18, 19]. У пациентов с РА выше риск перипротезных переломов [20]. Успешное периоперационное ведение пациентов требует адекватной медикаментозной терапии основного заболевания, максимального снижения активности ревматоидного процесса, коррекции нарушенного костного метаболизма и индивидуального подбора эндопротеза с учетом анатомических особенностей пациентов, а также бережного отношения к костной ткани во время операции [20, 21].

Безусловно, при необходимости ЭП нескольких крупных суставов риски периоперационных осложнений выше, что требует более взвешенного подхода, преемственности в работе врачей разных специальностей. В литературе не найдено работ по краткосрочным и отдаленным результатам ЭП нескольких суставов, оптимальным интервалам между операциями, особенностям ведения данных пациентов.

В рамках программы ревмоортопедической помощи в Республике Татарстан были отслежены результаты артропластики нескольких суставов нижних конечностей у 35 пациентов, которым выполнены замены: двух суставов – в 28, трех – в пяти, четырех суставов – в двух наблюдениях. ЭП проводилось с интервалом от 3–6 месяцев до нескольких лет по состоянию пациента. Средний возраст пациентов с РА составил $51,3 \pm 6,2$ года. Глубина наблюдения составила от 20 лет (первая операция) до года (последняя операция). Все пациенты велись совместно ортопедом и ревматологом с коррекцией анальгетической и базисной терапии, максимальным снижением активности РА, профилактикой инфекционных, тромботических, остеопоретических осложнений. Краткосрочные и отдаленные результаты ЭП в плане снижения болевого

синдрома, улучшения функциональной способности и качества жизни достигнуты у всех наблюдаемых, серьезных послеоперационных осложнений не было.

Приводим **клиническое наблюдение** с протезированием четырех крупных суставов у молодой пациентки (на настоящий момент 43 лет) с длительным периодом наблюдения после оперативных вмешательств.

Серопозитивный РА дебютировал в возрасте 12 лет с высокой активностью, поражением многих суставов, длительной скованностью до 4 часов. Несмотря на активно проводимое лечение (гидроксихлорохин, соли золота, сульфасалазин, преднизолон в дозе до 20–10 мг в сутки), заболевание прогрессировало, сохранялась высокая клинико-лабораторная активность. Вследствие чего стали нарастать ограничения движений в крупных суставах, прежде всего тазобедренных и коленных. К 22 годам пациентка имела выраженный болевой синдром (по ВАШ 7–8 баллов), серьезные функциональные нарушения, передвигалась с трудом с опорой на костыли или в инвалидном кресле. Быстрое и тяжелое поражение тазобедренных суставов с развитием вторичного коксартроза III–IV стадии (*рис. 1*) было обусловлено как самим ревматоидным процессом, так и приемом преднизолона.

Консилиумом ревматологов и ортопедов принимается решение о необходимости протезирования правого тазобедренного сустава. Среди факторов риска периоперационных осложнений были высокая активность РА, остеопения, анемия (105 г/л), длительная иммобилизация.

Учитывая молодой возраст и необходимость социализации, в 2000 году проводится ЭП правого тазобедренного сустава с использованием протеза цементной фиксации в связи с выраженным локальным остеопорозом. Послеоперационных осложнений не было. В результате артропластики уменьшается болевой синдром, увеличивается объем движений в оперированном суставе, снижается активность РА с замедлением прогрессирования РА.

Через 6 лет в возрасте 29 лет клинико-лабораторное обострение (выраженный суставной синдром, амиотрофия,

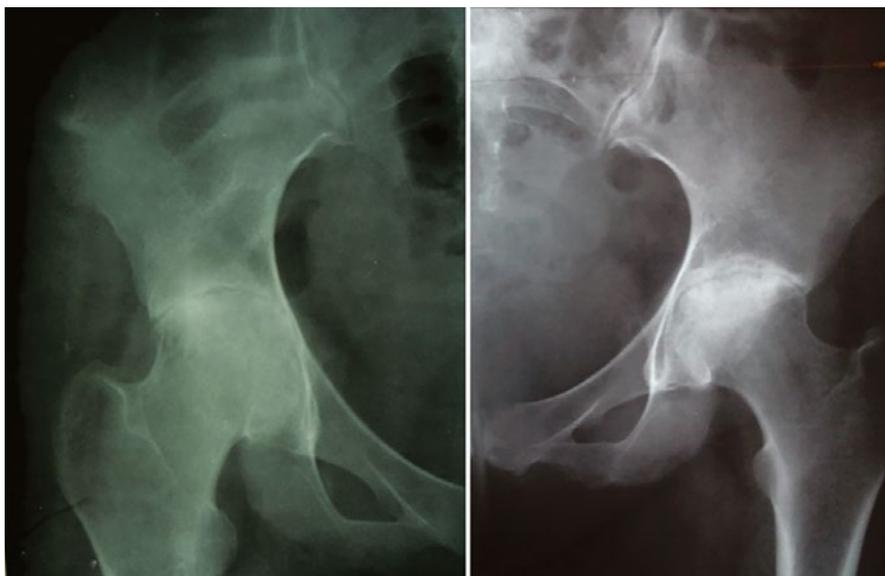


Рисунок 1. Рентгенограммы тазобедренных суставов до замены на искусственные



Рисунок 2. Рентгенография суставов после четырех первичных и одной ревизионной операции ЭП, 2016 год

ревматоидные узелки, анемия, СОЭ 48 мм/ч) послужило поводом назначения метотрексата 10 мг в неделю, далее генно-инженерной биологической терапии (инфликсимаб). Инфузии инфликсимаба успешно проводились в течение полутора лет. На фоне активной терапии снизилась активность ревматоидного процесса (DAS28 = 4,8), но изменения в левом тазобедренном (рис. 1) и коленных суставах приняли необратимый характер с развитием вторичного остеоартроза III–IV стадии и существенно ограничивали объем движений, качество жизни молодой пациентки. Подготовка к артропластике включала максимально возможное снижение активности РА, продолжение базисной терапии (метотрексат), уменьшение дозы преднизолона до 5 мг в день, коррекцию анемии, остеопении препаратами кальция и витамина Д, выполнение ЛФК с целью укрепления мышц.

С 2011 года (34 лет) начинается сложный процесс последующих операций: ЭКС – в 2011 году левого, в 2012-м – правого.

Цементная конструкция в правом тазобедренном суставе прослужила пациентке 13 лет, и в 2013 году возникла необходимость ее замены. Была проведена ревизионная операция с заменой чашки эндопротеза на бесцементную модель.

В 2016 году была проведена итоговая операция на левом тазобедренном суставе (рис. 2). В рамках периперационного ведения пациентка продолжала прием метотрексата в дозе 15 мг в неделю, преднизолона 2,5–5,0 мг, препаратов кальция и витамина Д с контролем денситометрии, проводились антибиотикопрофилактика, тромбопрофилактика согласно рекомендациям [1, 3, 16].

За весь период наблюдения серьезных периперационных осложнений не наблюдалось. В процессе радикальных операций не только существенно снизился болевой синдром до 2–3 баллов по ВАШ, увеличился объем движений в суставах до полного, но и снизилась активность РА (DAS28 = 3,1). Снижение активности основного заболевания было обусловлено в том числе и удалением субстратов воспаления в оперированных суставах. На протяжении последующих лет у пациентки сохранялась низкая активность (неактивное заболевание) (DAS28 = 2,5–3,0) без прогрессирования с полным движением в оперированных суставах, хорошим качеством жизни и возвращением трудоспособности.

В данном клиническом примере продемонстрированы успешность и безопасность множественного ЭП у молодой пациентки с активным ревматоидным артритом. На каждом этапе 20 лет лечения и реабилитации пациентка была под постоянным диспансерным наблюдением не только ортопедов, но и ревматологов.

На практике операции пациентам в активную фазу системных заболеваний, как и проведение замены более одного-двух суставов, сопряжены с высоким риском периперационных осложнений и затруднением реабилитации. Эти проблемы могут быть решены посредством успешного взаимодействия и совместного динамического наблюдения пациентки ортопедами и ревматологами, применением новых методик бесцементного ЭП и медикаментозного сопровождения оперативного лечения. ЭП нескольких суставов у пациентов с РА может быть эффективным не только в отношении снижения болевого синдрома, активности заболевания, улучшения функциональной активности, качества жизни, но и социализации пациентов.

Список литературы / References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E. L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571.
3. Амриджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (5): 549–555. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-549-555. Amirjanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu. Review of the recommendations of the American College of Rheumatology and the American Association of Surgeons on the perioperative management and anti-rheumatic therapy of patients with rheumatic diseases before total knee and hip arthroplasty – 2017. Rheumatology Science and Practice. 2018; 56 (5): 549–555. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-549-555.
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jun; 79 (6): 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
5. Shuji Asai, Nobunori Takahashi, Nobuyuki Asai et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis undergoing primary total joint replacement: A 14-year trend analysis (2004–2017). Mod Rheumatol. 2020 Jul; 30 (4): 657–663. DOI: 10.1080/14397595.2019.1649111.
6. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, et al. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 2014; 66: 1432–1439. DOI: 10.1002/art.38384.
7. Owen Taylor-Williams, Johannes Nossent, Charles A Inderjeeth. Incidence and Complication Rates for Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis Across Four Decades. Rheumatol Ther. 2020 Dec; 7 (4): 685–702. DOI: 10.1007/s40744-020-00238-z.
8. Yung-Heng Lee, Po-Yun Ko, Su-Ling Kao et al. Risk of Total Knee and Hip Arthroplasty in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 12-Year Retrospective Cohort Study of 65,898 Patients. J Arthroplasty. 2020 Dec; 35 (12): 3517–3523. DOI: 10.1016/j.arth.2020.06.085.
9. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004 Feb; 18 (1): 31–45. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.009.
10. Goodman SM, Menon I, Christos PJ et al. Management of perioperative tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Rheumatol. 2016 Jan; 43 (1): 46–53. DOI: 10.3899/jrheum.150525.
11. Хлабошина В.Н., Амриджанова В.Н. Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014; (4): 72–75. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75. Khlaboshina V.N., Amirjanova V.N. Genetically engineered biological preparations for arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology. 2014; (4): 72–75. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75.
12. Yano K, Ikari K, Inoue E, et al. Effect of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. Mod Rheumatol. 2012 Jun; 22 (3): 363–9. DOI: 10.1007/s10165-011-0527-3. Epub 2011 Oct 7.
13. Ахтямов И.Ф., Лапшина С.А., Гимадеева А.М. и др. Клинико-функциональная эффективность радикальных вмешательств у пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита. Травматология и ортопедия. 2016; 11 (3): 440–443. https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11099 Akhtyamov I.F., Lapshina S.A., Gimadeeva A.M., et al. Clinical and functional efficacy of radical interventions in patients with high activity of rheumatoid arthritis. Traumatology and Orthopedics. 2016; 11 (3): 440–443. https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11099
14. Susan M Goodman, Serene Z Mirza, Edward F DiCarlo et al. Rheumatoid Arthritis Flares After Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Outcomes at One Year. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jul; 72 (7): 925–932. DOI: 10.1002/acr.24091.
15. Ахтямов И.Ф., Лапшина С.А., Гильмутдинов И.Ш., Мясоедова Л.И. Влияние терапии ревматоидного артрита на результаты артропластики крупных суставов (предварительное сообщение). Травматология и ортопедия России. 2015. № 1 (75). С. 51–57. Akhtyamov I.F., Lapshina S.A., Gilmutdinov I.Sh., Myasoutova L.I. The effect of rheumatoid arthritis therapy on the results of arthroplasty of large joints (preliminary report). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2015. No. 1 (75). P. 51–57.
16. Амриджанова В.Н., Погожева Е.Ю. Вопросы подготовки пациентов к эндопротезированию суставов: что нужно знать терапевту? Терапия. 2021; 1: 83–89. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.83-89. Amirjanova V.N., Pogozheva E.Yu. Questions of preparing patients for arthroplasty: what a therapist needs to know? Therapy. 2021; 1: 83–89. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.83-89.
17. Белов Б.С. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава: современные аспекты. Современная ревматология. 2010; (3): 10–17. Belov B.S. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection: current aspects. Modern Rheumatology. 2010; (3): 10–17.
18. Макаров С.А., Павлов В.П. Актуальные проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава при ревматических заболеваниях (по данным зарубежной литературы за 2006–2011 гг.). Научно-практическая ревматология. 2012; 51 (2): 112–114. Makarov S.A., Pavlov V.P. Actual problems of hip arthroplasty in rheumatic diseases (according to foreign literature for 2006–2011). Scientific and Practical Rheumatology. 2012; 51 (2): 112–114.
19. Погожева Е.Ю., Амриджанова В.Н., Макаров С.А., Насонов Е.Л. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Научно-практическая ревматология. 2012; 52 (3): 43–48. Pogozheva E.Yu., Amirjanova V.N., Makarov S.A., Nasonov E.L. Complications after arthroplasty in patients receiving genetically engineered biological preparations. Scientific and Practical Rheumatology. 2012; 52 (3): 43–48.

20. Храмов А. Э., Макаров М. А., Макаров С. А. и др. Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (6): 791–796.
Khramov A. E., Makarov M. A., Makarov S. A. et al. Intraoperative periprosthetic fractures in hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases. Scientific and Practical Rheumatology. 2018; 56 (6): 791–796.
21. Волченко Д. В., Ахтямов И. Ф., Терсков А. Ю., Лапшина С. А., Созонов О. А., Величко М. Н., Шпиз Е. Я. Актуальные вопросы периоперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

Volchenko D. V., Akhtyamov I. F., Terskov A. Yu., Lapshina S. A., Sozonov O. A., Velichko M. N., Shpiz E. Ya. Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis during arthroplasty of large joints in the conditions of the orthopedic department (literature review). Medical Alphabet. 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

Статья поступила / Received 08.05.21
Получена после рецензирования / Revised 14.05.21
Принята к публикации / Accepted 15.05.21

Сведения об авторах

Лапшина Светлана Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии¹. ORCID ID: 0000-0001-5474-8565

Ахтямов Илдар Фуатович, д. м. н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний¹. ORCID: 0000-0002-4910-8835

Гильмутдинов Илдар Шавкатович, врач-травматолог². E-mail: kostolom52@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4329-6510

Волченко Денис Вячеславович, к. м. н.³. ORCID: 0000-0003-2553-2436

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Автор для переписки: Лапшина Светлана Анатольевна. E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

About authors

Lapshina Svetlana A., PhD Med, assistant professor at Dept of Hospital Therapy¹. ORCID ID: 0000-0001-5474-8565

Akhtyamov Ildar F., DM Sci, professor, head of Dept of Traumatology, Orthopedics and Surgery in Extreme Conditions¹. ORCID: 0000-0002-4910-8835

Gilmudtinov Ildar Sh., MD orthopedist². E-mail: kostolom52@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4329-6510

Volchenko Denis V., PhD Med³. ORCID: 0000-0003-2553-2436

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

³State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

Corresponding author: Lapshina Svetlana A. E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

Для цитирования: Лапшина С. А., Ахтямов И. Ф., Гильмутдинов И. Ш., Волченко Д. В. Клинико-функциональная эффективность эндопротезирования нескольких крупных суставов у пациента с ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2021; (16): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-13-16>

For citation: Lapshina S. A., Akhtyamov I. F., Gilmudtinov I. Sh., Volchenko D. V. Clinical and functional efficiency of several large joints arthroplasty in patient with rheumatoid arthritis. Medical alphabet. 2021; (16): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-13-16>



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-16-19

Лефлуноמיד: современный взгляд на проблему безопасности (обзор литературы)

Г. И. Гриднева¹, Е. С. Аронова¹, А. В. Кудрявцева¹, Г. В. Лукина^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

²БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В соответствии с рекомендациями EULAR и APP метотрексат (MT) выступает препаратом первой линии терапии больных с ревматоидным артритом (РА). В тех случаях, когда применение MT невозможно по причине его неэффективности или появления нежелательных реакций, в качестве первого базисного противовоспалительного препарата в рутинной клинической практике наиболее часто используются лефлуноמיד (ЛЕФ) или сульфасалазин.

Результаты. В настоящей статье представлены обобщенные данные по безопасности препарата ЛЕФ при лечении пациентов с РА. Было показано, что нежелательные реакции, связанные с ЛЕФ, наиболее часто встречались в первый год лечения.

Выводы. Наиболее частыми НЯ были: артериальная гипертензия, выпадение волос, жидкий стул, дерматиты различной локализации, повышение уровня трансаминаз, панцитопения и другие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лефлуноמיד, безопасность, ревматоидный артрит, отмена.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Leflunomide: modern look at safety problem (literature review)

G. I. Gridneva, E. S. Aronova, A. V. Kudryavtseva, G. V. Lukina

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

SUMMARY

In accordance with the recommendations of EULAR and ARR methotrexate (MTX) is the first-line drug in patients with rheumatoid arthritis (RA). In cases where the use of MTX is impossible due to its ineffectiveness or adverse drug reactions (ADRs), leflomide (LEF) or sulfasalazine is most commonly used in routine clinical practice. This article presents generalized data on the safety of LEF in the treatment of patients with RA. It was shown that ADRs associated with the LEF were most often met in the first year of treatment. The most frequent ADRs were arterial hypertension, hair loss, diarrhea, dermatitis of different localization, increasing the level of transaminases, pancytopenia and others.

KEY WORDS: leflunomide, safety, rheumatoid arthritis, cancellation of therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work did not have any sponsorship.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. All authors took part in the development of the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Ассоциации ревматологов России (АРР) метотрексат (МТ) выступает препаратом первой линии терапии больных с ревматоидным артритом (РА) [1, 2]. В тех случаях, когда применение МТ невозможно по причине его неэффективности или появления нежелательных реакций, в качестве первого базисного противовоспалительного препарата в рутинной клинической практике наиболее часто используются лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин [3].

ЛЕФ используется в ревматологии уже более 20 лет. Механизм действия ЛЕФ основан в первую очередь на подавлении действия дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ), необходимой для синтеза пиримидиновых оснований *de novo* в фазе G1 митотического цикла активным метаболитом ЛЕФ малонитриламидом (A771726) [4]. Снижение выработки пиримидиновых нуклеотидов приводит к уменьшению пролиферации лимфоцитов, подавлению Т-зависимого синтеза IgG- и IgA-антител В-клетками и торможению трансэндотелиальной миграции мононуклеарных клеток периферической крови, что может способствовать снижению активности воспалительного процесса в суставах [5]. Кроме того, подавление Т-клеточного иммунного ответа сопровождается снижением синтеза ряда провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, простагландина E2), матричных металлопротеиназ, участвующих в механизмах формирования аутоиммунного воспаления и костной деструкции [6, 7, 8]. Действуя опосредованно через ФНО- α , лефлуномид способен блокировать активацию фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего экспрессию генов иммунного ответа, следствием чего также является подавление воспалительного процесса [9].

Таким образом, широкий спектр действия лефлуномида на многие ключевые звенья патогенеза аутоиммунного воспаления служит основанием для его широкого применения в терапии РА. Введение в практику данного препарата привело к необходимости изучения не только его эффективности, но и спектра нежелательных явлений.

В работе N. Alcorn и соавт., посвященной оценке эффективности и безопасности ЛЕФ за десятилетний период применения, отмечено, что нежелательные реакции, связанные с ЛЕФ, наиболее часто встречались в первый год лечения [10].

Нежелательные реакции, возникающие при приеме ЛЕФ, подробно были описаны Н. В. Чичасовой в проспективном 6-месячном исследовании [11]. В данное исследование было включено 347 больных РА, получавших

ЛЕФ в качестве монотерапии в насыщающей дозе 100 мг в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на прием 20 мг в сутки. В данной работе было показано, что максимальная частота НЯ, не требующих отмены ЛЕФ, была отмечена через 4 недели лечения. Отмена ЛЕФ была зафиксирована в одном случае в связи с непереносимостью (у пациента развилась диарея через 6 месяцев терапии), в двух случаях – в связи с развитием сыпи по типу крапивницы (через 12 и 24 недели лечения) и в трех случаях через 24 недели от начала лечения: у одного пациента в связи со стойким повышением АД (до 160/110 мм рт. ст.), у одного пациента из-за усиленного выпадения волос и еще у одного пациента из-за тошноты в сочетании с жидким стулом до четырех раз в сутки. Инфекционные осложнения встречались в двух случаях (*Herpes labialis* и обострение хронической мочевиной инфекции) и не привели к отмене препарата.

В НИИР имени В. А. Насоновой было проведено исследование, в котором изучались эффективность и безопасность четырех различных схем терапии БПВП: МТ, МТ + ГК, МТ + ГК + пульс-терапия и ЛЕФ у 141 пациента с ранним РА в течение 12 месяцев [12]. В данной работе было показано, что при монотерапии МТ неблагоприятные реакции зафиксированы у 9 из 35 (25,7%) больных, среди них МТ был отменен в одном случае (развитие депигментации кожи в области декольте). В группе МТ + ГК ($n = 34$) неблагоприятные реакции наблюдались у 9 из 34 (26,%) человек, а при использовании схемы «МТ-ГК – пульс-терапия метилпреднизолоном» неблагоприятные реакции выявлены у 9 из 35 пациентов (25,7%), а отмена терапии в этой группе последовала в случае развития стоматита.

При оценке монотерапии ЛЕФ неблагоприятные реакции зарегистрированы у 9 из 37 (24,3%) больных: панцитопения (через месяц после начала приема), потребовавшая отмены препарата – 1; повышение уровня АЛТ и АСТ менее чем в три раза – 5, крапивница – 3. У двух пациентов с возникшей крапивницей через 14 дней после начала лечения потребовались отмена препарата и назначение курса антигистаминных средств. Еще в одном случае в связи с тяжестью аллергического дерматита было необходимым внутривенное введение ГК.

Таким образом, в данном исследовании частота развития НР при всех схемах терапии оказалась одинаковой. В то же время наиболее серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата, чаще всего встретились при лечении лефлуномидом. Из-за плохой переносимости он был отменен у четырех больных, тогда как в остальных

группах отмена по этой причине потребовалась у двух пациентов: у больной в группе МТ и у больной в группе МТ-ГК-П. Ни у одного пациента из группы МТ-ГК не было отмены терапии в связи с плохой переносимостью.

В работе D. Aletaha и соавт., посвященной сравнению профиля безопасности ЛЕФ с МТ, показано, что наибольшая частота отмен в связи с НР отмечалась через 3 месяца терапии у пациентов, получавших ЛЕФ, и через 6 месяцев лечения у пациентов, получавших МТ [13]. При сравнительной оценке в группе пациентов, получавших ЛЕФ, НР встречались чаще, чем в группе МТ. Наиболее частыми НР (40–70%), приводящими к отмене ЛЕФ во время первого года лечения, были гепатотоксичность, тошнота, диарея и алопеция. Аналогичный спектр НР был отмечен и у пациентов, получавших МТ, однако количество отмен по причине гепатотоксичности было вдвое выше, чем в группе ЛЕФ. В течение второго года лечения самыми распространенными НР при лечении ЛЕФ были артериальная гипертензия, кожная сыпь и алопеция. К наиболее серьезным НР в группе ЛЕФ авторами исследования были отнесены различные формы повреждения печени, проявляющиеся желтухой и признаками гепатита, в том числе фульминантного течения.

Отдельного внимания заслуживает вопрос безопасности одновременного комбинированного назначения терапии ЛЕФ и других БПВП. В частности, при анализе пациентов с РА и псориатическим артритом (ПСА), включенных в регистр CORRONA, установлено, что комбинация МТ и ЛЕФ наиболее часто вызывает повышение печеночных ферментов по сравнению с монотерапией МТ или ЛЕФ. Гепатотоксичность этой схемы в большей степени обусловлена дозой МТ и чаще отмечалась у пациентов с ПСА [14].

Скандинавскими авторами описано пять случаев развития интерстициального поражения легких у больных РА, получавших длительно терапию МТ и ранее не имевших признаков поражения легких. Частота поражения легких на фоне монотерапии МТ в среднем оценивается в 1,0%, а комбинации с ЛЕФ – в 3,1%. Таким образом, авторы выражают опасения относительно повышения риска развития легочной патологии на фоне совместного применения ЛЕФ и МТ [15].

В работах, посвященных оценке развития серьезных инфекционных осложнений, также отмечается, что наибольшая частота развития тяжелых инфекций зарегистрирована у пациентов, принимающих ЛЕФ в комбинации с МТ и (или) глюкокортикоидами в сравнении с другими БПВП (сульфасалазин или гидроксихлорохин) [16].

Нельзя не упомянуть о такой нежелательной реакции, как панцитопения, развитие которой отмечается и на фоне монотерапии ЛЕФ. При сочетании с МТ возрастает риск потенциально фатальной панцитопении. В связи с отсутствием дополнительной пользы данной схемы, комбинированное применение ЛЕФ и МТ нецелесообразно [17, 18, 19].

В исследовании, включившем 150 пациентов, для оценки наличия фиброза печени на фоне сочетанной терапии ЛЕФ и МТ, отмечено, что риск развития этой патологии в большей степени зависит от кумулятивной дозы ЛЕФ [20].

Однако имеются сведения и о пользе сочетания ЛЕФ и МТ при неэффективности предшествующей терапии МТ в сочетании с ГК и гидроксихлорохином [21]. Также существуют данные о безопасности комбинации ЛЕФ и МТ. По итогам

многоцентрового observationalного перекрестного ретроспективного исследования Smile, включившего 2975 пациентов с РА, было показано, что данная схема обладает достаточной безопасностью, сравнимой с монотерапией этими препаратами. [22]. Но в свете вышеупомянутых рисков фирма-производитель оригинального ЛЕФ в официальной инструкции не рекомендовала совместное применение МТ и ЛЕФ [23].

К настоящему времени накоплены некоторые данные в области фармакогенетики лефлуномида. Так, исследования показывают, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов цитохрома P450, фермента, участвующего в окислении эндогенных и экзогенных соединений, могут оказывать влияние на вариабельность концентраций метаболитов ЛЕФ в сыворотке, что может иметь отношение к эффективности и переносимости у отдельных пациентов с РА [24].

Kalgutkar и соавт. в исследовании *in vitro* показали, что в биоактивации ЛЕФ участвуют изоформы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 [25]. В другой работе авторы пришли к заключению, что наличие полиморфизма CYP1A2*1F может быть ассоциировано с токсичностью ЛЕФ у пациентов с РА [26]. Предварительные результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что генотип CYP1A2–164A>C может быть связан с повышенным риском развития нежелательных эффектов при лечении ЛЕФ, главным образом желудочно-кишечных и нейтропении [27].

Данные, полученные при изучении SNP других генов, также обнаруживают влияние последних на эффективность и переносимость ЛЕФ. Так, A. Pawlik и соавт. было показано, что аллель С в полиморфизме гена ДГОДГ rs3213422 19C>A может быть ассоциирована с эффективностью ЛЕФ [28]. В другом исследовании, включавшем 105 пациентов с РА, получавших ЛЕФ, сообщалось о более высоком риске развития НР (в 6,8 раз) у носителей rs3213422 19C>A [29].

Weise и соавт. изучали роль полиморфизма ABCG2, мембранного белка, участвующего в транспорте ксенобиотиков, в развитии НР на фоне приема ЛЕФ [30]. Авторами была отмечена ассоциация между наличием генотипа ABCG2421AA и частотой отмены препарата в связи с диареей, которая, однако, не достигла статистической значимости.

Многочисленные исследования показали, что женщины с РА хуже отвечают на лечение ЛЕФ, чем мужчины [31, 32]. Некоторые авторы предполагают, что это явление обусловлено действием эстрогенов [33, 34]. В литературе встречаются работы, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов эстрогеновых рецепторов и эффектов ЛЕФ. Наиболее широко исследованы два SNP, идентифицированные в гене альфа-рецептора эстрогена (ESR1), как то rs9340799 A>G и rs2234693 T>C. Так, по данным Dziejewski и соавт., лучший ответ на лечение был отмечен у пациентов с генотипами ESR1 rs9340799 AA и ESR1 rs2234693 TT по сравнению с параметрами у пациентов с rs9340799 AG и GG, а также rs2234693 TC и CC соответственно [35]. Этот же тренд сохранялся при оценке эффективности лечения ЛЕФ через год.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют потенциальную диагностическую ценность генотипирования пациентов с РА для прогнозирования эффективности терапии ЛЕФ и предрасположенности к развитию НР.

ЛЕФ является высокоэффективным современным базисным препаратом для лечения РА и обладает удовлетворительным профилем безопасности. Тем не менее следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости наблюдения терапевтом или ревматологом для осмотра и лабораторной оценки показателей крови.

Список литературы / References

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 685–699.
- Насонов Е.А., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17–57. Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17–57 (In Russ.)
- Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
- Xu X, Williams JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A771726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol*. 1996 Aug 23; 52 (4): 527–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(96\)00303-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(96)00303-6).
- Grisar J, Aringer M, Koller MD, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec; 63 (12): 1632–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018440>.
- Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Judovitch R, Caspi D, Yaron M. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1beta, tumor necrosis factor alpha, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (5): 440–443. DOI: 10.1136/ard.62.5.440.
- Burger D, Begué-Pastor N, Benavent S, Grucz L, Kaufmann MT, Chicheportiche R, Dayer JM. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan; 42 (1): 89–96. DOI: 10.1093/rheumatology/keg038.
- Kraan MC, de Koster BM, Eiferink JG, Post WJ, Breedveld FC, Tak PP. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul; 43 (7): 1488–95. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1488::AID-ANR11>3.0.CO;2-G.
- Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A771726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol*. 1999 Feb 15; 162 (4): 2095–102. PMID: 9973483.
- Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009; 32: 1123–34.
- Чичасова Н.В. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 466–473. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>. Chichasova N. V. Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to an open multicenter study. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56 (4): 466–473. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>.
- Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сидидин Я.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.А. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (превентивные результаты). Научно-практическая ревматология. 2008; 46 (4): 36–40. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-534. Fedorenko E. V., Lukina G. V., Sididin Ya. A., Karateev D. E., Nasonov E. L. Comparative effectiveness of modern methods of treatment of early rheumatoid arthritis (preliminary results). *Scientific and practical rheumatology*. 2008; 46 (4): 36–40. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-534.
- Aletaha D, Stamm T, Kapral T et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 944–51.
- Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, Reed G, Strand V, Kremer JM. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69 (1): 43–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.

- Rutane J, Kononoff A, Arstila L, Elfving P, Koskela H, Kaipainen-Seppänen O. Five cases of interstitial lung disease after leflunomide was combined with methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43 (3): 254–6. DOI: 10.3109/03009742.2013.868511. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24650220.
- Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, Savage RL, Chapman PT. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Nov; 34 (11): 2201–3. Epub 2007 Oct 15. PMID: 17937473.
- Hill RL, Topfiss DJ, Purcell PM. Pancytopenia associated with leflunomide and methotrexate. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003; 37 (1): p. 149.
- McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007; 16 (1): 65–73.
- Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38 (7–8): 1206–1211.
- Lee SW, Park HJ, Kim BK, et al. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Research & Therapy*. 2012; 14 (5): p. R232.
- Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012; 52 (6): 837–845.
- Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, Burnet S, de Jager J, Scott J, Zochling J, Littlejohn G. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Mar; 40 (3): 228–35. DOI: 10.3899/jrheum.120922. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322457.
- Arava (Leflunomide) Sanofi-Aventis. UK Summary of product characteristics, September 2009.
- Jian Lu, Xuyang Shang, Weiguo Zhong, Yuan Xu, Rong Shi, Xin Wang. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 10 (1): 91e104. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.016>.
- Kalugtkar AS, Nguyen HT, Vaz AD. In vitro metabolism studies on the isoxazole ring scission in the anti-inflammatory agent leflunomide to its active alpha-cyanoenol metabolite A771726: mechanistic similarities with the cytochrome P450-catalyzed dehydration of aldoximes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1240–50.
- Grabar P, Rozman B, Tomšic M, Šuput D, Logar D, Dolzan V. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 871–6.
- Hopkins, A.M.; Wiese, M.D.; Proudman, S.M.; O'Doherty, C.E.; Upton, R.N.; Foster, D.J.R. Genetic Polymorphism of CYP1A2 but Not Total or Free Terfenadine Concentrations Is Associated with Leflunomide Cessation in Rheumatoid Arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2016; 81, 113–123.
- Pawlik A, Herczynska M, Kurzawski M, Safranow K, Dzieciżek V, Drozdziak M. The effect of exon 1(9C>A) dihydroorotate dehydrogenase gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 303–9.
- Grabar P, Grabnar I, Rozman B et al. Investigation of this influence of CYP1A2 and CYP2C19 genetic polymorphism on 2-cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)-2-butenamide (A771726) pharmacokinetics in leflunomide-treated patients with rheumatoid arthritis. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2061–8.
- Wiese M, Schnabl M, O'Doherty C et al.: Polymorphisms in cytochrome P450 2C 19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R163.
- Kvien T, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg M. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 212–22.
- Sokka T, Toaloza S, Cutolo M et al.: Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R7.
- Montagna P, Soldano S, Brizzolara R et al.: Estrogens interfere with leflunomide modulation of cytokine production by human activated monocytes. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 30–5.
- Cutolo M, Montagna P, Brizzolara R et al.: Sex hormones modulate the effects of Leflunomide on cytokine production by cultures of differentiated monocyte/macrophages and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun* 2009; 32: 254–60.
- Dzieciżek V, Kurzawski M, Safranow K, Chlubek D, Pawlik A: The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 41–7.

Статья поступила / Received 29.03.21

Получена после рецензирования / Revised 24.04.21

Принята к публикации / Accepted 25.04.21

Сведения об авторах

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-0928-3911

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-1833-5357

Кудрявцева Анастасия Викторовна, н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0001-7880-631X

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела ревматологии², в.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логина» Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Гриднева Галина Игоревна. E-mail: galinakugno@rambler.ru

About authors

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Kudryavtseva Anastasia V., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7880-631X

Lukina Galina V., DM Sci., professor, head of Research Division of Rheumatology², lead researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Gridneva Galina I. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В., Лукина Г.В. Лефлуномид: современный взгляд на проблему безопасности (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2021; (16): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-16-19>

For citation: Gridneva G.I., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V., Lukina G.V. Leflunomide: modern look at safety problem (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (16): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-16-19>

Клиническая диагностика переломов позвонков при остеопорозе (обзор литературы)



Л. П. Евстигнеева

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург
²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Остеопороз – распространенная патология среди лиц старших возрастных групп. Переломы позвонков являются одним из наиболее тяжелых осложнений остеопороза, поскольку приводят к снижению качества жизни, инвалидизации и повышенной смертности. Риск переломов позвонков увеличивается с возрастом, особенно у тех, кто уже имел перелом

данной локализации. Для улучшения прогноза важны своевременное выявление и лечение пациентов с переломами позвонков, а также профилактика новых переломов. Вместе с тем диагностика остеопоротических переломов позвонков представляет определенные трудности ввиду неоднозначности их клинических проявлений, что часто ведет к недостаточному выявлению, ошибочному диагнозу и, как следствие, к отсутствию адекватного лечения.

Цель обзора. Провести поиск литературы для оценки клинических симптомов остеопоротических переломов позвонков.

Заключение. Не выявлено какого-либо отдельного высокоспецифичного и одновременно чувствительного клинического симптома остеопоротических переломов позвонков. Боль в спине остается относительно неспецифичным симптомом при переломах позвонков. Наиболее специфичные симптомы, связанные с изменением осанки и снижением роста, имеют высокую прогностическую ценность только при их выраженных изменениях. Так, переломы позвонков следует подозревать, если рост снизился более чем на 2,0 см за год или более чем 4,0 см за жизнь, если стоя спиной к стене без запрокидывания головы пациент не достает стены затылком или если расстояние «ребра – гребни подвздошных костей» меньше ширины двух пальцев. Наибольшее диагностическое значение имеют совокупность симптомов, выявленных при клиническом обследовании пациента, и оценка факторов риска с учетом показателей минеральной плотности костной ткани. При клиническом подозрении на перелом позвонка целесообразно выполнять рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника одновременно, так как локализация боли, указанная пациентом, может не соответствовать локализации перелома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, переломы позвонков, диагноз, клинические симптомы.

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

Clinical diagnosis of vertebral fractures in osteoporosis (literature review)

L. P. Evstigneeva

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

Background. Osteoporosis is a common pathology among older age groups. Vertebral fractures are one of the most severe complications of osteoporosis, as they lead to a decrease in the quality of life, disability and increased mortality. The risk of vertebral fractures increases with age, especially in those who have already has a fracture of this localization. To improve the prognosis in this category of patients, early detection, treatment of patients with fractures, as well as prevention of new fractures, are important. At the same time, the diagnosis of osteoporotic vertebral fractures presents certain difficulties due to the variability of their clinical manifestations, which often leads to insufficient detection, wrong diagnosis and, as a consequence, to the lack of adequate treatment.

Purpose of the review. To conduct a literature search to evaluate the clinical diagnosis of osteoporotic vertebral fractures.

Conclusion. There was no single highly specific and at the same time sensitive clinical symptom of osteoporotic vertebral fractures. Back pain remains a relatively nonspecific symptom in vertebral fractures. The most specific symptoms: kyphosis and height loss have a high predictive value only when they are significantly changed. Thus, vertebral fractures should be suspected if height decreased more than 2.0 cm per year or more than 4.0 cm per life, if the patient does not reach the wall with his head or if the «rib to pelvis» distance is two fingers or less. The combination of clinical symptoms with the assessment of risk factors and bone mineral density has the greatest clinical significance. If a vertebral fracture is clinically suspected, it is advisable to perform an X-ray of the thoracic and lumbar spine, since the localization of pain indicated by the patient may not correspond to the localization of the fracture.

KEY WORDS: osteoporosis, vertebral fractures, diagnosis, clinical symptoms, signs.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Остеопороз (ОП) – хроническое системное заболевание скелета, характеризующееся низкой массой кости и ухудшением ее качества, что проявляется переломами костей, которые происходят при незначительной травме. Одно из типичных проявлений остеопороза – переломы позвонков. Значимость переломов данной локализации определяется как их высокой распространенностью, так и тяжестью последствий. Распространенность остеопоротических переломов позвонков у лиц 50 лет и старше, по данным российских исследований, колеблется у мужчин от 7,2 до 12,0%, у женщин – от 7,0 до 16,0% [1, 2]. Переломы позвонков приводят к инвалидизации, снижению качества жизни и повышенной смертности

[3, 4, 5, 6, 7]. Важно учитывать, что перелом позвонка – это не только проявление остеопороза, но и значимый предиктор последующих переломов. Так, перелом позвонка повышает риск последующих переломов лучевой кости в 1,4 раза, риск перелома проксимального отдела бедра – в 2,3 раза, риск последующих переломов позвонков – в 4,4 раза [8]. Особенно высок риск последующих переломов в течение первого года после перелома [9]. Отмечено возрастание риска переломов с ростом числа и тяжести деформированных позвонков [10]. Такое увеличение риска названо «каскадом переломов» [11].

Причин этого каскада несколько: снижение костной плотности и мышечной силы вследствие иммобилизации после перелома, повышение нагрузки на соседние позвонки из-за изменения взаимоотношения между позвонками в связи с их деформацией и увеличение грудного кифоза. Усиленный грудной кифоз, в свою очередь, сам по себе приводит к слабости мышц, разгибающих позвоночник, ухудшению походки, координации и возрастанию нагрузки на соседние позвонки [12]. Для улучшения прогноза у данной категории больных важны своевременная диагностика и лечение, а также профилактика новых переломов.

Вместе с тем диагностика остеопоротических переломов позвонков представляет определенные трудности ввиду неоднозначности их клинических проявлений, что часто ведет к недостаточному выявлению, ошибочному диагнозу и, как следствие, к отсутствию адекватного лечения. Известно, что только 23% переломов позвонков распознаются клинически. У большей части пациентов переломы позвонков могут протекать малосимптомно и выявляться только на рентгенограммах позвоночника [13, 14]. В ряде случаев имеется диссонанс между показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и результатами рентгенографии, что может привести к недооценке тяжелого остеопороза. Так в исследовании J. Lee и соавт. (1936 человек 50 лет и старше) при низкоэнергетических переломах позвонков у 30% пациентов показатели МПКТ не соответствовали остеопорозу (9% пациентов имели нормальную МПКТ, 21% – остеопению). Примечательно, что нормальная МПКТ чаще наблюдалась в более молодом возрасте (50–59 лет) по сравнению с возрастом 80 лет и старше [15].

В связи с плохой выявляемостью переломов позвонков, неспецифичностью боли в спине, а также в связи с нередко встречающимися безболевыми формами переломов позвонков важно знать клинические симптомы, на основании которых можно заподозрить переломы позвонков и определить показания к рентгенографии позвоночника.

Клинические проявления переломов позвонков

Боль в спине

Пациенты с переломами позвонков имеют болевой синдром, который может начинаться остро с сильной боли в момент перелома или иметь постепенное начало с последующим хроническим течением.

В случае острого начала болевой синдром уменьшается в течение первых 3 месяцев, затем снижение боли продолжается, но уже не так заметно. По наблюдениям разных авторов, хроническая боль в спине через 6 месяцев после перелома сохраняется у 36–46% [16, 17]. Острая боль при переломах позвонков может быть связана как с вовлечением самих позвонков, так и фасеточных суставов. Так, при оценке магнитно-резонансной томографии (МРТ), у пациентов с недавними компрессионными переломами было выявлено усиление сигнала в фасеточных суставах позвонков в 38% случаев, что наблюдалось чаще по сравнению с позвонками без компрессионных переломов (8%) [18]. Предикторов перехода острой боли в хроническую не выявлено [16, 17, 19].

Хроническая боль в спине может быть проявлением переломов позвонков, следствием изменения осанки, вовлечения мышечно-связочных структур позвоночника, вторичных

изменений в фасеточных суставах, межпозвонковых дисках и имеет разные механизмы (ноцицептивная, нейропатическая, радикулярная, отраженная) [20, 21, 22, 23, 24]. В исследованиях на лабораторных животных было продемонстрировано, что с возрастом плотность сенсорных нервных волокон в надкостнице остается в основном неизменной, в то время как плотность костной ткани и ее качество снижаются с возрастом. Исследователи частично объясняют этим усиление скелетно-мышечной боли с возрастом, в том числе при микропереломах и переломах позвонков [25]. Боль и иммобилизация при переломах позвонков могут нарушать сон и вызывать фибромиалгию и миофасциальный синдром [26].

В ряде исследований изучалась особенность болевого синдрома при остеопоротических переломах позвонков. Эти особенности болевого синдрома проанализированы в исследовании G. Leidig-Bruckner и соавт. [27] при сравнении пациентов с переломами позвонков и пациентов, имеющих боль в нижней части спины (БНЧС), обусловленную иными, чем остеопороз, причинами. Авторы не нашли значимых различий в частоте, характере и интенсивности боли между пациентами с остеопоротическими переломами позвонков и пациентами с БНЧС. Большинство пациентов в каждой группе оценили боль как глубокую и костную. Вместе с тем выявлены некоторые особенности болевого синдрома. Так, острое начало боли в спине чаще наблюдалось при переломах позвонков (73%), чем при боли в спине из-за других причин (21%) ($p < 0,001$). Боль в поясничном отделе позвоночника у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков наиболее часто сочеталась с болью в грудном отделе позвоночника, в то время как при БНЧС – с болью в шейном отделе. Связь боли с физической активностью чаще наблюдалась у пациентов с остеопорозом (57%), чем у пациентов с БНЧС (29%); $p < 0,002$. Уменьшение боли в положении лежа несколько чаще наблюдалось при остеопорозе (84%), чем при БНЧС (63%), $p = 0,021$ [27]. В то же время, по данным J. Langdon и соавт., пациенты с недавними переломами позвонков, наоборот, не могли спокойно лежать на спине с низкой подушкой из-за усиления боли в этом положении, особенно при переломах грудных позвонков [28].

В другом исследовании [29] при сравнении 64 женщин с остеопоротическими переломами и 133 женщин с болью при дегенеративных заболеваниях позвоночника авторы выявили следующие особенности боли: при переломах позвонков ее продолжительность составляла дни или недели до обращения к врачу, при других причинах боли – месяцы и годы, при остеопоротических переломах позвонков пациенты чаще описывали боль как «раздавляющую» (по опроснику McGill Pain Questionnaire) [30], уменьшающуюся в положении лежа. При дегенеративных заболеваниях позвоночника отмечалась частая иррадиация в ноги и сочетание с болью в шее [29].

Дополнительное диагностическое значение может иметь оценка динамики болевого синдрома. В проспективном двухгодичном исследовании у женщин в постменопаузе показано, что появление «новой» или усиление хронической боли увеличивает вероятность обнаружения перелома позвонка в четыре раза [31].

При переломах позвонков боль может иметь локальный (в зоне перелома) или разлитой характер. При переломах

в грудном отделе описана опоясывающая боль [32]. Локализация боли, указанная пациентом, часто не совпадает с локализацией переломов позвонков (коэффициент согласованности карра = 0,153) [20], в том числе при недавних переломах позвонков. Так, в исследовании U. Patel и соавт. область боли не совпадала с локализацией перелома у 11 пациентов из 30 обследованных [33]. Авторы исследований [20, 33] считают, что для выявления перелома позвонка при проведении рентгенографии не следует ориентироваться на локализацию боли, отмеченную пациентом, а проводить рентгенографию всего позвоночника, включая грудной и поясничный отделы.

В целом, несмотря на некоторые особенности болевого синдрома при остеопоротических переломах позвонков, боль в спине остается относительно неспецифичным симптомом при данном заболевании. В связи с этим определенное значение имеют клинические симптомы, выявляемые при объективном обследовании пациента. Следует отметить, что данные симптомы, как правило, выявляются при выраженных или множественных переломах позвонков. Отсутствие клинических симптомов не исключает перелома позвонка (-ов).

Снижение роста

Анализ отдельных исследований показал закономерное снижение роста при переломах позвонков как по сравнению с ростом в 25 лет, так и за определенный период наблюдения. Снижение роста по сравнению с ростом в 25 лет изучалось в нескольких исследованиях. Снижение роста на 4 см и более, по сравнению с возрастом 25 лет, ассоциируется с переломами позвонков, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [34, 35, 36]. В то же время в исследовании K. Siminoski и соавт. снижение роста на 4 см не показало себя как хороший предиктор переломов позвонков (специфичность 60%), и только при большем снижении роста увеличивалась вероятность их обнаружения (при снижении роста на 6 и 8 см специфичность составила 94 и 98% соответственно) [37]. Авторы этого исследования предлагают направлять пациента на рентгенографию позвоночника в случае снижения роста на 6 см и более. Достоверное снижение роста у лиц с переломами позвонков, в сравнении с пациентами без переломов, показано также в двух других исследованиях как у женщин (на $5,6 \pm 2,7$ см) [27], так и у мужчин (на $4,06 \pm 0,56$ см) [38].

Снижение роста за 1–3 года наблюдения оценено в нескольких проспективных исследованиях. J. H. Klege и соавт. показали, что у пациентов с переломами позвонков за 2 года наблюдения снижение роста составило 1,2 см, в то время как у пациентов без переломов рост снизился на 0,29 см [31]. В данной работе выведена формула расчета посттестовой вероятности переломов позвонков, согласно которой снижение роста за 2 года на 2 см и более повышает вероятность выявления перелома позвонка в три раза. Если за маркер остеопоротических переломов принять снижение роста на 2 см, то чувствительность составляет 35,5%, специфичность – 93,6%. Если за данный показатель принять 4 см, то повышается специфичность теста (98,3%) за счет снижения его чувствительности (11,5%). Однако, несмотря на относительно низкую точность теста, в исследовании была выявлена закономерность, согласно которой вероятность переломов позвонков была тем больше, чем больше снижался рост. Так, при снижении роста на 1 см отношение шансов составило 1,8, при снижении роста более

чем на 4 см – 20,6 [39]. В исследовании A. Moayyeri и соавт. показано, что ежегодное снижение роста более 0,5 см является предиктором последующих переломов [40].

При интерпретации показателей снижения роста у конкретного пациента следует также учитывать точность и воспроизводимость самой методики измерения роста. Показано, что рост человека может меняться в течение суток. Выявлено снижение роста у женщин во второй половине дня по сравнению с ростом в утренние часы на 6,1 мм и повышение роста на 5,4 мм после отдыха в положении лежа [41].

Таким образом, во всех исследованиях продемонстрировано снижение роста у пациентов с переломами позвонков. Однако диагностическая ценность данного симптома является не очень высокой. Тем не менее снижение роста на 2 см и более за 1–3 года наблюдения позволяет предположить перелом позвонка, произошедший за данный период времени. При более значительном снижении роста за данный период увеличивается прогностическая ценность положительного результата теста. Снижение роста на 4 см, в сравнении с ростом в 25 лет, является поводом заподозрить остеопоротические переломы позвонков. Для решения вопроса о проведении рентгенографии таким пациентам следует также учитывать и другие проявления остеопороза, а также факторы риска его развития [42]. При снижении роста на 6 см и более, по сравнению с ростом в 25 лет, рентгенография показана всем пациентам.

Изменение осанки

В целом у лиц с переломами позвонков могут встречаться разные варианты нарушения осанки в зависимости от локализации деформированных позвонков и типа деформаций:

- 1) увеличенный грудной кифоз и нормальный поясничный лордоз;
- 2) увеличенный грудной кифоз и компенсаторное увеличение лордоза в поясничном отделе;
- 3) тотальный кифоз в виде дуги, включающей грудной и поясничный отделы позвоночника;
- 4) появление кифоза в поясничном отделе без усиления грудного кифоза [43].

В связи с тем, что наиболее часто при переломах позвонков наблюдается усиление грудного кифоза, именно это нарушение осанки изучалось в большинстве исследований.

Интересным представляется факт изменения осанки у лиц без переломов позвонков, но со сниженной МПКТ. В. Ettinger и соавт. выявили обратную связь между увеличением кифоза и МПКТ [44]. В исследовании A. Pavlovic и соавт. показана отрицательная связь между МПКТ и выраженностью как грудного кифоза, так и поясничного лордоза у здоровых женщин от 18 до 60 лет как в пременопаузе (коэффициент корреляции от $-0,344$ до $-0,525$; $p < 0,001$), так и постменопаузе (коэффициент корреляции от $-0,288$ до $-0,397$; $p < 0,01$) [45]. Авторы нашли два объяснения этому: во-первых, при подчеркнутых изгибах позвоночника снижается непосредственная нагрузка на позвоночник; во-вторых, у лиц с измененной осанкой может быть слабость мышц спины, которая приводит к снижению МПКТ за счет уменьшения мышечной нагрузки на позвонки. Взаимосвязь усиления грудного кифоза и МПКТ поясничного отдела позвоночника у здоровых женщин 48–65 лет также показана M. Sinaki и соавт. При этом авторами выявлена

взаимосвязь нарушения осанки с силой мышц разгибателей спины: снижение их силы является предиктором усиления грудного кифоза и уменьшения поясничного лордоза [46]. Усиленный грудной кифоз не всегда ассоциируется с переломами позвонков и может быть связан с другими причинами, например со слабостью мышц спины, дегенеративными изменениями дисков, изменениями со стороны связочного аппарата позвоночника, генетическими факторами [47]. Усиление грудного кифоза зависит от возраста независимо от переломов позвонков ($r = 0,26$; $p < 0,050$) [48]. По данным D. L. Schneider и соавт., усиленный грудной кифоз, по рентгенограммам позвоночника, наиболее часто ассоциируется с дегенеративными изменениями межпозвонковых дисков [49].

Для выявления переломов позвонков более важна выраженность грудного кифоза. При увеличении грудного кифоза растет вероятность выявления передних клиновидных деформаций позвонков в грудном отделе [50]. У пациентов с компрессионными переломами позвонков усиление грудного кифоза более выражено по сравнению с контролем (пациенты без переломов позвонков, сопоставимые по возрасту) [48]. В исследовании R. L. Prince и соавт. при изучении индекса кифоза у женщин 70–82 лет отмечена наибольшая вероятность переломов позвонков при кифозе III степени (чувствительность составила 63 %, специфичность – 72 %) [51]. Изучение рентгенограмм 1407 пациентов с увеличенным грудным кифозом выявило переломы грудных позвонков у 20,6 % мужчин и 22,0 % женщин. При увеличении угла кифоза число пациентов с переломами позвонков возросло до 36,2 % среди мужчин и 36,9 % среди женщин [49].

Таким образом, несмотря на то что усиленный грудной кифоз не всегда соответствует переломам позвонков в грудном отделе, при его выраженном увеличении наличие переломов позвонков высоко вероятно. В то же время следует учитывать, что физиологический грудной кифоз не исключает перелома позвонка (-ов).

Увеличение расстояния от стены до затылка

Увеличение грудного кифоза приводит к тому, что при измерении роста в стандартном положении (пациент стоит, касаясь стены пятками, ягодицами и спиной, голова упирается так, что латеральный край глаза и верхний край козелка ушной раковины находятся в одной горизонтальной плоскости), затылок не достает стены. В исследовании G. Leidig-Bruckner и соавт. получены данные об увеличении расстояния от затылка до стены ($4,9 \pm 3,2$ см) у лиц с переломами позвонков при сравнении с лицами контрольной группы [27]. Если угол грудного кифоза более 43 градусов и расстояние «стена – затылок» более 7 см, то вероятность переломов грудных позвонков очень высока (чувствительность 60 %, специфичность 87 %). Прогностическая ценность теста снижается при уменьшении этого расстояния [52]. Вместе с тем не всегда наличие расстояния «стена – затылок» ассоциируется с переломами позвонков [53]. Так, в исследовании K. Abe и соавт. при сравнении групп женщин с переломами позвонков и без таковых расстояние «стена – затылок» 5 мм и более наблюдалось у 70 % женщин с переломами позвонков и у 33 % женщин без переломов; $p = 0,002$ [54].

Представленные данные свидетельствуют о весьма высокой специфичности теста при большом расстоянии

«стена – затылок», однако при отрицательном значении теста (пациент задевает стену затылком) вероятность пропустить переломы грудных позвонков остается высокой.

Разница между размахом рук и ростом

Предположение об увеличении разницы между размахом рук и ростом вследствие укорочения туловища при переломах позвонков (в норме эти расстояния приблизительно равны) побудило некоторых исследователей оценить данный симптом. R. G. Versluis и соавт. нашли разницу «размах рук – рост» у женщин от 55 до 59 лет в 1,4 см, в то время как в возрасте от 80 до 84 лет она составляла 3,2 см. Однако даже при увеличении этой разницы до 5 см вероятность выявления переломов позвонков остается низкой, в результате чего увеличение разницы не позволяет прогнозировать переломы позвонков [55]. Похожие результаты получены X. F. Wang и соавт.: не выявлено ассоциации между разницей «размах рук – рост» и переломами позвонков ни у мужчин, ни у женщин [56]. В исследовании K. Abe и соавт. разница между размахом рук и ростом 4 см и более чаще встречалась у женщин с переломами позвонков, но вероятность выявления переломов позвонков на основании этого теста также была низкой [54].

Таким образом, разница между размахом рук и ростом не показала самостоятельного диагностического значения в выявлении переломов позвонков. В комплексе с увеличением расстояния «стена – затылок» прогностическое значение этого теста возрастает [54].

Уменьшение расстояния между ребрами и гребнями подвздошных костей

Переломы поясничных позвонков ведут к укорочению поясничного отдела позвоночника и уменьшению расстояния между гребнями подвздошных костей и реберными дугами. Достоверное снижение данного расстояния у пациентов с переломами позвонков ($1,8 \pm 1,3$ см), по сравнению с контролем ($3,1 \pm 1,3$ см), показано в исследовании G. Leidig-Bruckner и соавт. [27]. Ассоциация переломов позвонков с уменьшением расстояния между ребрами и гребнями подвздошных костей менее ширины двух пальцев выявлена в ряде исследований [52, 57, 54]. В исследовании K. Abe и соавт. уменьшение этого расстояния двух и менее поперечных пальцев наблюдалось у 65 % женщин с переломами и у 41 % женщин без переломов, $p = 0,046$ [54]. Специфичность теста растет с уменьшением этого расстояния. Так, при соприкосновении ребер с гребнями подвздошных костей вероятность выявления переломов позвонков в поясничном отделе позвоночника становится очень высокой [58].

Таким образом, измерение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей имеет определенную ценность в выявлении переломов позвонков в поясничном отделе.

Пальпация и перкуссия

Исследование физическими методами (пальпация и перкуссия) показала незначительную роль данных методов. В исследовании 358 пациентов с остеопоротическими переломами позвонков пальпаторная болезненность паравerteбральных точек выявлена у 27,1 % пациентов, но только у половины из них область пальпаторной болезненности

совпала с локализацией переломов по МРТ (коэффициент согласованности карра = 0,435). В то же время локализация боли, вызванной постукиванием по остистым отросткам вдоль позвоночника, в 96,4 % случаев совпала с локализацией сломанного позвонка, хотя этот симптом выявлен только у 23,2 % пациентов (коэффициент согласованности карра = 0,963) [20]. Провоцирование боли перкуссией более характерно для недавних переломов позвонков [59].

Неврологические нарушения

Из других клинических проявлений остеопоротических переломов позвонков описано появление неврологического дефицита после переломов, хотя данные симптомы встречаются крайне редко [60]. Редкая частота данных симптомов связана с тем, что при остеопоротических переломах сохраняется целостность заднего комплекса позвоночника (задней части тела позвонка, задней части фиброзного кольца и задней продольной связки) и костные отломки, как правило, не смещаются в спинномозговой канал [61].

Особенности клинических симптомов при недавних переломах позвонков изучены в выборке 78 пациентов (средний возраст 78,4 года) при сравнении недавних переломов (отек костного мозга по МРТ) и переломов в анамнезе (без отека костного мозга), при этом были оценены два симптома: постукивание кулаком по остистым отросткам вдоль позвоночника и способность лежать на спине с низкой подушкой. Результаты показали провоцирование локальной боли, вызванной постукиванием вдоль позвоночника с чувствительностью 87,50% и специфичностью 90,00%. Пациенты со свежими переломами позвонков не могли спокойно лежать на спине на кушетке с низкой подушкой из-за усиления боли в этом положении (чувствительность 81,25% и специфичность 93,33%). Оба симптома несколько чаще наблюдались при переломе грудных позвонков по сравнению с поясничными [28].

Прогнозирование переломов позвонков на основании совокупности симптомов и факторов риска

Помимо результатов исследований, оценивающих диагностическое значение отдельных симптомов, интерес представляют исследования, оценивающие прогностическое значение совокупности симптомов для определения показаний к рентгенографии позвоночника с целью выявления переломов позвонков.

Ж. Н. Tobias и соавт. изучали факторы риска переломов позвонков в одномоментном исследовании женщин старших возрастных групп. По их данным, комбинация четырех факторов (снижение роста по сравнению с ростом в 25 лет, внепозвоночные переломы в прошлом, боль в спине в течение последнего года и возраст) показала относительно слабую диагностическую ценность для выявления перелома одного и более позвонков. В то же время сочетание других четырех факторов (снижение роста по сравнению с ростом в 25 лет, внепозвоночные переломы в прошлом, уменьшение расстояния между ребрами и гребнями подвздошных костей, интенсивность боли) хорошо предсказывает наличие двух и более переломов позвонков. При этом диагностическая ценность несколько увеличивается, если принимать во внимание

показатели МПКТ [57]. Предсказательная значимость шести факторов (возраст, интенсивность боли в спине, локализация боли в грудном отделе позвоночника, острое начало боли, снижение роста, наличие внепозвоночных нетравматических переломов в прошлом) показана в исследовании С. Roux и соавт. [62].

В другом исследовании факторами, которые существенно повлияли на риск перелома позвонков, были низкий индекс массы тела, наличие гиперкифоза, прием глюкокортикоидов, раннее начало менопаузы и наличие сопутствующих заболеваний, что может являться показанием для рентгенографии позвоночника [63].

В систематическом обзоре С. М. Williams и соавт. выявлены симптомы или так называемые красные флаги, позволяющие заподозрить остеопоротические переломы позвонков у пациентов с болью в нижней части спины. Наиболее значимые из них три: возраст старше 74 лет, низкий уровень травмы, при котором возникла боль в спине, и длительный прием глюкокортикоидов в анамнезе. Сочетание этих факторов увеличивает вероятность выявления переломов позвонков на рентгенограммах позвоночника [64].

Таким образом, не выявлено какого-либо отдельного высокоспецифичного и одновременно чувствительного клинического симптома остеопоротических переломов позвонков. Наиболее специфичные симптомы, связанные с изменением осанки и снижением роста, имеют высокую предсказательную ценность только при их выраженных изменениях. Так, переломы позвонков следует подозревать, если рост снизился более чем на 2,0 см за год или более чем 4,0 см за жизнь, если стоя спиной к стене без запрокидывания головы пациент не достает стены затылком или если расстояние «ребра – гребни подвздошных костей» меньше ширины двух пальцев. Наибольшее диагностическое значение имеют учет совокупности симптомов, выявленных при клиническом обследовании пациента и оценка факторов риска, а также показатели МПКТ. При клиническом подозрении на перелом позвонка целесообразно выполнять рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника, так как локализация боли, указанная пациентом, может не соответствовать локализации перелома.

При выявлении остеопоротических переломов позвонков на рентгенограммах позвоночника, независимо от их числа, клинический диагноз остеопороза следует ставить без проведения денситометрии [65]. При переломах позвонков, даже не сопровождающихся болью, следует устанавливать диагноз тяжелого остеопороза, определять риск последующих переломов как высокий и назначать адекватную антиостеопоротическую терапию.

Список литературы / References

1. Евстигнеева Л. П., Лесняк О. М., Пивень А. И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбурга 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатия. 2001. № 2. С. 2–6.
2. Evstigneeva L. P., Lesnyak O. M., Piven A. I. Epidemiology of osteoporotic fractures of the spine according to X-ray morphometric analysis among the population sample of residents of Yekaterinburg 50 years and older. Osteoporosis and osteopathy 2001; 2: 2–6 (in Russ.).
3. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Мылов Н. М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.
4. Mikhailov E. E., Benevolenskaya L. I., Mylov N. M. The prevalence of spinal fractures in the population sample of people 50 years of age and older. Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N. N. Priorova = Bulletin of traumatology and orthopedics n.a. N. N. Priorov. 1997; 3: 20–27 (in Russ.).

3. Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E. et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009. Vol. 301 (5). P. 513–521.
4. Papaioannou A., Kennedy C.C., Ioannidis G. et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: P. 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2009. Vol. 20 (5). P. 703–714.
5. Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, Cummings SR. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2003 Jul; 14 (7): 589–94.
6. Stanghelle B, Bentzen H, Giangregorio L, Pripp AH, Bergland A. Associations between health-related quality of life, physical function and pain in older women with osteoporosis and vertebral fracture. *BMC Geriatr*. 2019; 19 (1): 298.
7. Солодовников А.Г., Лесняк О.М., Добровольская О.В. и др. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков. *Научно-практическая ревматология*. 2018, № 56 (1), 48–54.
8. Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M., Dobrovolskaya O.V. et al. Quality of life of patients with osteoporotic fracture of the vertebrae. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56 (1): 48–54. (In Russ.)
9. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner Res*. 2000. Vol. 15. P. 721–739.
10. Lindsay R, Silverman S.L., Cooper C. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001. Vol. 285 (3). P. 320–323.
11. Black D.M., Arden N.K., Palermo L. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *J. Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14 (5). P. 821–8.
12. Briggs A.M., Greig A.M., Wark J.D. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiological pathogenesis. *Osteoporos Int*. 2007. Vol. 18 (5). P. 575–584.
13. Brody S.B. The Vertebral Fracture Cascade: P. Etiology and Clinical Implications. *J. Clin. Densitom*. 2016. Jan. Vol. 19 (1). P. 29–34.
14. Fink H.A., Milavetz D.L., Palermo L. et al. Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J. Bone Miner Res*. 2005. Vol. 20 (7). P. 1216–1222.
15. Cooper C., Atkinson E.J., O'Fallon W.M. et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: P. a population-based study in Rochester. *J. Bone Miner Res*. 1992. Vol. 7 (2). P. 221–227.
16. Lee J, Chang G, Kang H. et al. Impact of Bone Mineral Density on the Incidence of Age-Related Vertebral Fracture. *J Korean Med Sci*. 2020 May 4; 35 (17).
17. Klazen C.A., Verhaar H.J., Lohle P.N. et al. Clinical course of pain in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2010. Vol. 21 (9). P. 1405–1409.
18. Venmans A., Lohle P.N., van Rooij W.J. Pain course in conservatively treated patients with back pain and a VCF on the spine radiograph (VERTOS III). *Skeletal Radiol*. 2014. Vol. 43 (1). P. 13–18.
19. Lehman VT, Wood CP, Hunt CH, Carter RE, Allred JB, Diehn FE, Morris JM, Wald JT, Thielen KR. Facet joint signal change on MRI at levels of acute/subacute lumbar compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jul; 34 (7): 1468–73.
20. Venmans A., Klazen C.A., Lohle P.N. et al. Natural history of pain in patients with conservatively treated osteoporotic vertebral compression fractures: results from VERTOS II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012. Vol. 33 (3). P. 519–521.
21. Jin H, Ma X, Liu Y. et al. Back pain from painful osteoporotic vertebral fractures: discrepancy between the actual fracture location and the location suggested by patient-reported pain or physical examination findings. *Osteoporos Int*. 2020 Sep; 31 (9): 1721–1732.
22. Bogduk N., MacVicar J., Borowczyk J. The pain of vertebral compression fractures can arise in the posterior elements. *Pain Med*. 2010. Vol. 11 (11). P. 1666–1673.
23. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS. et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med*. 2016 Feb; 129 (2):221.
24. Mitra R., Do H., Alamin T., Cheng I. Facet pain in thoracic compression fractures. *Pain Med*. 2010. Vol. 11 (11). P. 1674–1677.
25. Papa J.A. Conservative management of a lumbar compression fracture in an osteoporotic patient: a case report. *J. Can Chiropr Assoc*. 2012. Vol. 56 (1). P. 29–39.
26. Jimenez-Andrade JM, Manlyng WG, Bloom AP, et al. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain. *Neurobiol Aging*. 2012; 33 (5): 921–932.
27. Bukata S.V., Digiovanni B.F. et al. A guide to improving the care of patients with fragility fractures. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil*. 2011. Vol. 2 (1), P. 5–37.
28. Leidig-Bruckner G., Minne H.W., Schlaich C. et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J. Bone Miner Res*. 1997. Vol. 12 (4). P. 663–675.
29. Langdon J, Way A, Heaton S, Bernard J, Molloy S. Vertebral compression fractures – new clinical signs to aid diagnosis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Mar; 92 (2):163–6.
30. Clark EM, Goberman-Hill R, Peters TJ. Using self-reports of pain and other variables to distinguish between older women with back pain due to vertebral fractures and those with back pain due to degenerative changes. *Osteoporos Int*. 2016 Apr; 27 (4): 1459–1467.
31. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975 Sep; 1 (3): 277–299.
32. Krege J.H., Siminoski K., Adachi J.D. et al. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006. Vol. 17 (3). P. 379–386.
33. Юрий О.Е., Сташевич А.Т., Шевчук А.В. Неврологические изменения у пациентов с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза позвоночника. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2017, № 4 с. 590–595.
34. Yurik O.E., Stashevich A.T., Shevchuk A.V. Neurological changes in patients with vertebral compression fractures associated with spinal osteoporosis. *Nevrologiya i neurohirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*. 2017, No. 4, pp. 590–595. (In Russ.)
35. Patel U, Single S, Campbell GA, Crisp AJ, Boyle IT. Clinical profile of acute vertebral compression fractures in osteoporosis. *Br J Rheumatol*. 1991 Dec; 30 (6): 418–21.
36. Schousboe JT, Rosen HR, Vokes TJ et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Prediction models of prevalent radiographic vertebral fractures among older men. *J Clin Densitom*. 2014 Oct–Dec; 17 (4): 449–57.
37. Kamimura M, Nakamura Y, Sugino N. et al. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese women 60 years and older: a cross-sectional survey. *Sci Rep*. 2016 Jul 6; 6: 29199.
38. Vogt T.M., Ross P.D., Palermo L. et al. Vertebral fracture prevalence among women screening for the fracture intervention trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. *Mayo Clin. Proc*. 2000. Vol. 75. P. 888–896.
39. Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H., Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2006. Vol. 17 (2). P. 290–296.
40. Scane A.C., Francis R.M., Sutcliffe A.M. et al. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int*. 1999. Vol. 9 (1). P. 91–97.
41. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D. et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2005. Vol. 16 (4). P. 403–410.
42. Moayyeri A., Luben R.N., Bingham S.A. et al. Measured height loss predicts fractures in middle-aged and older men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *J. Bone Miner Res*. 2008. Vol. 23 (3). P. 425–432.
43. Coles R.J., Clements D.G., Evans W.D. Measurement of height: practical considerations for the study of osteoporosis. *Osteoporos. Int*. 1994. Vol. 4 (6). P. 353–356.
44. Camacho PM, Petak SM, Binkley N. et al. American association of clinical endocrinologists/ American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract*. 2020 May; 26 (Suppl 1): 1–46.
45. Miyakoshi N., Itoi E., Kobayashi M., Kodama H. Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003. Vol. 14 (12). P. 1007–1012.
46. Ettinger B., Black D.M., Palermo L. et al. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteoporosis: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1994. Vol. 4. P. 55–60.
47. Pavlovic A., Nichols D.L., Sanborn C.F., Dimarco N.M. Relationship of thoracic kyphosis and lumbar lordosis to bone mineral density in women. *Osteoporos Int*. 2013. Vol. 24 (8). P. 2269–2273.
48. Sinaki M., Itoi E., Rogers J.W., Bergstralh E.J., Wahner H.W. Correlation of back extensor strength with thoracic kyphosis and lumbar lordosis in estrogen-deficient women. *Amer. J. Phys Med. Rehabil*. 1996. Vol. 75 (5). P. 370–374.
49. Roghani T, Zavih MK, Manshadi FD, et al. Age-related hyperkyphosis: update of its potential causes and clinical impacts-narrative review. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29 (4): 567–577.
50. Cortes B, Houvenagel E, Puisieux F, Roches E, et al. Spinal curvatures and quality of life in women with vertebral fractures secondary to osteoporosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Sep 15; 24 (18): 1921–5.
51. Schneider DL, von Mühlen D, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol*. 2004 Apr; 31 (4): 747–52.
52. Katzman WB, Vittinghoff E, Kado DM, et al. Thoracic kyphosis and rate of incident vertebral fractures: the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int*. 2016 Mar; 27 (3): 899–903.
53. Prince R.L., Devine A., Dick I.M. The clinical utility of measured kyphosis as a predictor of the presence of vertebral deformities. *Osteoporos Int*. 2007. Vol. 18 (5). P. 621–627.
54. Green A.D., Colon-Emeric C.S., Bastian L. et al. Does this woman have osteoporosis? *JAMA*. 2004. Vol. 292 (23). P. 2890–2900.
55. Balzani L., Vannucchi L., Benvenuti F. et al. Clinical characteristics of flexed posture in elderly women. *J. Am. Geriatr Soc*. 2003. Vol. 51. P. 1419–1426.
56. Abe K., Tamaki J., Kadowaki E. et al. Fukui Osteoporosis Cohort. Use of anthropometric indicators in screening for undiagnosed vertebral fractures: cross-sectional analysis of the Fukui Osteoporosis Cohort (FOC) study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008. Vol. 9. P. 157.
57. Versluis R.G., Petri H., van de Ven C.M. et al. Usefulness of armspan and height comparison in detecting vertebral deformities in women. *Osteoporos Int*. 1999. Vol. 9. P. 129–133.
58. Wang X.F., Duan Y., Henry M. et al. Body segment lengths and arm span in healthy men and women and patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2004. Vol. 15. P. 43–48.
59. Tobias J.H., Hutchinson A.P., Hunt L.P. et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2007. Vol. 18 (1). P. 35–43.
60. Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H., Lee K. Accuracy of physical examination using the rib-pelvis distance for detection of lumbar vertebral fractures. *Amer. J. Med*. 2003. Vol. 115 (3). P. 233–236.
61. Clark EM, Cummings SR, Schousboe JT. Spinal radiographs in those with back pain-when are they appropriate to diagnose vertebral fractures? *Osteoporos Int*. 2017 Aug; 28 (8): 2293–2297.
62. Ito Y., Hasegawa Y., Toda K., Nakahara S. Pathogenesis and diagnosis of delayed vertebral collapse resulting from osteoporotic spinal fracture. *Spine J*. 2002. Vol. 2 (2). P. 101–106.
63. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Мурадьянц А.А. Остеопоротические переломы позвонков: диагностика и тактика ведения. *Лечебное дело*. 2020 № 3, с. 4–13.
64. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Muradyants A.A. Osteoporotic vertebral fractures: diagnosis and management tactics. *Lechebnoye delo = Medicine work*. 2020. 3: 4–13 (In Russ.)
65. Roux C., Priel G., Fichtenbaum J. et al. A clinical tool to determine the necessity of spine radiography in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain. *Ann Rheum. Dis*. 2007. Vol. 66 (1). P. 81–85.
66. Zveik-Svorcan J, Aleksic J, Jankovic T, et al. Capture the vertebral fracture: Risk factors as a prediction. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019; 32 (2): 269–276.
67. Williams C.M., Henschke N., Maher C.G. et al. Red flags to screen for vertebral fracture in patients presenting with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 1. P. CD008643.
68. Siris E.S., Adler R., Bilezikian J. et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014. Vol. 25 (5). P. 1439–1443.

Статья поступила / Received 13.05.21

Получена после рецензирования / Revised 02.06.21

Принята к публикации / Accepted 05.06.21

Сведения об авторе

Евстигнеева Людмила Петровна, д.м.н., гл. внештатный ревматолог Минздрава Свердловской области, зав. ревматологическим отделением¹, доцент кафедры терапии². ORCID0000-0003-4010-1888

¹ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург
²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Для переписки: E-mail: levstigneyeva@mail.ru

Для цитирования: Евстигнеева Л.П. Клиническая диагностика переломов позвонков при остеопорозе (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021; (16): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-20-25>

About authors

Evstigneyeva Ludmila P., DM Sci, head of Rheumatology Dept¹, associate professor at Dept of Therapy. ORCID 0000-0003-4010-1888

¹Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia
²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

For correspondence: E-mail: levstigneyeva@mail.ru

For citation: Evstigneyeva L.P. Clinical diagnosis of vertebral fractures in osteoporosis (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (16): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-20-25>

Развитие сульфасалазин-ассоциированной лекарственной волчанки у пациентки с ревматоидным артритом (клинический случай)

А. Н. Ковшик¹, Е. П. Киселева¹, Н. Г. Клюквина¹, Г. В. Лукина^{1,2}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Синдром лекарственной волчанки (СЛВ) – это редкое нежелательное явление на фоне терапии различными лекарственными препаратами. Известно более ста лекарственных препаратов, которые способны вызывать развитие СЛВ, и этот список увеличивается по мере появления новых лекарственных средств. Врачи любой специальности могут столкнуться с такими осложнениями терапии и должны быть осведомлены о данной патологии. В статье представлены разбор клинического случая развития СЛВ на фоне длительного приема сульфасалазина у больной с достоверным диагнозом ревматоидного артрита, а также литературный обзор, который включает в себя данные о распространенности, группах лекарственных препаратов, клинических проявлениях, диагностике и лечении данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром лекарственной волчанки, аутоиммунные реакции, ревматоидный артрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы не получили гонорар за написание статьи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Development of sulfasalazine-associated drug-induced lupus erythematosus in patient with rheumatoid arthritis (clinical case)

A. N. Kovshik¹, E. P. Kiseleva¹, N. G. Klyukvina¹, G. V. Lukina^{1,2}

¹A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

²V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Drug-induced lupus syndrome (DLS) is a rare adverse event with a variety of drugs. More than a hundred of drugs are known that can cause the development of DLS, and this list is growing as new drugs appear. Physicians of any specialty can face such complications of therapy and should be aware of this pathology. The article presents an analysis of a clinical case of DLS development against the background of long-term administration of sulfasalazine in a patient with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis, as well as a literature review, which includes data on the prevalence, drug groups, clinical manifestations, diagnosis and treatment of this pathology.

KEY WORDS: drug-induced lupus syndrome, autoimmune reactions, rheumatoid arthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Authors did not receive royalties for writing the article. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. The presented work has not been previously published in other publications.

Введение

Более полувека известно, что некоторые лекарственные препараты (ЛП) провоцируют развитие аутоиммунного ответа. Чаще всего наблюдается выработка различных аутоантител без развития клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, однако у некоторых пациентов может манифестировать клинический синдром с признаками, сходными с идиопатической системной красной волчанкой (СКВ) – синдром лекарственной волчанки (СЛВ). Термин СЛВ – аутоиммунный феномен, хронологически связанный с длительным приемом (от месяца до нескольких лет) ЛП и регрессирующий после их отмены [1]. У части больных эти состояния клинически и серологически идентичны, что вызывает диагностические трудности.

Клиническая картина и лабораторные нарушения СЛВ варьируют в зависимости от лекарственного средства, вызвавшего данную патологию. Кроме того, по аналогии с идиопатической СКВ, принято выделять системную форму, подострую кожную и хроническую кожную формы СЛВ [1].

Истинная частота СЛВ неизвестна. В США ежегодно регистрируется от 15 до 30 тысяч новых случаев СЛВ в год, что составляет примерно десятую часть вновь выявленных диагнозов СКВ. СЛВ чаще всего наблюдается у пожилых пациентов, так как данная группа пациентов наиболее часто принимает ЛП, провоцирующие СЛВ. В более молодом возрасте СЛВ развивается у пациентов, принимающих антиконвульсанты и миноциклин для лечения эпилепсии и акне. Соотношение мужчин и женщин с диагнозом СЛВ примерно одинаковое, однако в особых случаях, например терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО-α), наблюдается преобладание женщин над мужчинами (5:1), отражающее эпидемиологию ревматоидного артрита (РА), при котором ранее часто назначалась данная схема лечения [1, 2, 3, 4].

В настоящее время более ста ЛП признаны ответственными за развитие СЛВ. Список постоянно увеличивается по мере появления новых ЛП, что диктует необходимость



Изображение 1. Пятнистые высыпания розового цвета в области надбровных дуг, спинки носа, щек, зоны декольте, верхних конечностей



Изображение 2



Изображение 3

осведомленности широкого круга врачей различных специальностей о данном осложнении, особенностях диагностики и клинико-лабораторных проявлениях СЛВ.

Клинический случай

Нами наблюдалась пациентка К. 61 года, обратившаяся с жалобами на боль в плечевых, локтевых, коленных, голеностопных суставах, на высыпания на коже лица, груди и верхних конечностей и выпадение волос.

Из анамнеза известно: в 1989 году после родов пациентка отметила появление припухлости мелких суставов кистей, повышение температуры тела до 39 °С. При лабораторном обследовании выявлено повышение ревматоидного фактора (РФ) до 53 МЕ/мл (N до 14), С-реактивного белка (СРБ) 15 мг/л, в общем анализе крови отмечалось ускорение СОЭ до 40 мм/ч, в иммунологическом анализе крови антинуклеарные антитела и антитела к двуспиральной ДНК были в пределах нормы. Был диагностирован серопозитивный РА. Проводилась терапия кризанолом в течение года с достижением ремиссии. В связи с улучшением самочувствия прием кризанола прекратила. В дальнейшем – длительная ремиссия, к врачам не обращалась.

В 2002 году отметила вновь появление болей и припухлости многих суставов, пациентка была госпитализирована с диагнозом РА. Инициирована терапия метотрексатом 10 мг в неделю, однако препарат был вскоре отменен в связи с повышением уровня печеночных трансаминаз выше 3 ВГН. Начато лечение сульфасалазином 1 г в сутки. В дальнейшем регулярно принимала сульфасалазин в дозе 500–1000 мг в сутки в зависимости от степени выраженности суставного синдрома, к ревматологам не обращалась, эпизодически принимала разные нестероидные противовоспалительные препараты, капотен при повышении артериального давления. Заболевание протекало без выраженных обострений, однако постепенно прогрессировали деформация суставов и функциональная недостаточность.

В январе 2020 года после перенесенного стресса отметила появление зудящих высыпаний в области надбровных дуг, затем постепенно присоединились высыпания на спинке носа и щек, в области декольте и на коже верхних конечностей. Отмечала усиление интенсивности высыпаний на солнце. К врачам не обращалась, применяла местно антигистаминные мази без существенного эффекта. В сентябре 2020 года – консультация дерматолога по месту жительства, заподозрена системная красная волчанка. В общем анализе

крови от сентября 2020 года отмечалось снижение эритроцитов до $2,39 \times 10^{12}/л$, тромбоцитов до $142 \times 10^9/л$, лейкоцитов до $2,7 \times 10^9/л$, ускорение СОЭ 72 мм/ч, в биохимическом анализе крови повышение С-реактивного белка 62,67 мг/л, РФ 42,9 ме/мл (до 14). Остальные биохимические показатели и общий анализ мочи – без особенностей. Консультирована ревматологом, прием сульфасалазина был прекращен в связи с развитием панцитопении. Пациентка направлена на госпитализацию. За время ожидания госпитализации пациентка отметила частичный регресс высыпаний.

Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение. При объективном осмотре обращали на себя внимание пятнистые высыпания розового цвета в области надбровных дуг, спинки носа, щек, зоны декольте, верхних конечностей (изобр. 1).

Суставной статус: сгибательные контрактуры локтевых суставов. Пролиферативные явления в лучезапястных суставах, ограничение движений в них. Межкостная амиотрофия кистей. Ульнарная девиация кистей. Пролиферативные явления в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах обеих кистей. Ревматоидные узелки в области 3 проксимального межфалангового сустава, 1 – межфаланговых суставах правой и левой кистей. Крепитация при движении в коленных суставах. Деформация голеностопных суставов за счет пролиферативных явлений. Поперечное плоскостопие. При объективном осмотре по остальным органам и системам без особенностей. При лабораторном обследовании: гемоглобин 8,1 г/дл, нормохромная, нормоцитарная анемия, тромбоцитопения – $131 \times 10^3/мкл$, лейкопения – $2,45 \times 10^9/л$, абсолютная нейтропения – $1,38 \times 10^9/л$, СОЭ – 96 мм/ч, С-реактивный белок – 20,5 мг/л (N до 5), РФ до 44,6 ме/мл (N до 14), IgG 24,3 г/л (N до 16,6), снижение уровня сывороточного железа 4,1 мкмоль/л (N 9–30) билирубин общий – 9,0 мкмоль/л (N 5,0–21,0), АСТ 24,9 ед/л (N 19,0–36,0), АЛТ 8,3 ед/л (N 10,0–28,0), креатинин 87 мкмоль/л (N 53–106). В иммунологическом анализе крови: положительный антинуклеарный фактор (АНФ) (Hep-2) – 1/640, ядерный гомогенный + крапчатый (h + sp, AC 1 + AC 4) тип свечения, высокий уровень Anti-dsDNA – 200,0 ед/мл (N до 25), Anti-SS-A (Ro) 200,0 ед/мл (N до 25), повышение уровня антифосфолипидных антител: Anti-Cardiolipin IgG 10,9 (N 0,0–7,0) Ед/мл, Anti-Cardiolipin IgM 14,9 (N 0,0–7,0) Ед/мл, Anti-Beta-2-Glycoprotein 1 IgG 9,1 (N 0,0–5,0) Ед/мл, Anti-Beta-2-Glycoprotein 1 IgM 6,9 (N 0,0–5,0) Ед/мл.

Также регистрировалось снижение С3-компонента комплемента – 0,67 г/л (N 0,90–1,8). Общий анализ мочи без особенностей. Прямая проба кумбса положительная.

На рентгенографии кистей (*изобр. 2*) и стоп (*изобр. 3*) выявлялись следующие изменения. Кисти: околосуставной и диффузный остеопороз. Множественные кистовидные просветления, эрозии суставов запястий и пястно-фаланговых суставов с подвывихами, компрессионными эрозиями, признаками остеолита, коллапсом костей запястий. Значительное сужение щелей межфаланговых суставов, краевые небольшие остеофиты в них. Стопы: околосуставной и диффузный остеопороз. Резкое сужение щелей, множественные кистовидные просветления, эрозии 1-го – 5-го плюснефаланговых суставов. Кистовидное изменение в 1-м межфаланговом суставе справа. Вальгусная девиация 1-го пальца слева 51 градус. Заключение: рентгенологическая картина соответствует ревматоидному артриту IV стадии по Штейнброкеру (модифицированной), *h. valgus* слева IV степени.

Эхо-КГ без особенностей.

УЗИ органов брюшной полости и почек: гемангиома печени. Увеличение лимфоузлов по ходу гепато-дуоденальной связки. Диффузные изменения поджелудочной железы. Кисты почек.

ЭГДС: недостаточность кардии. Эндоскопические признаки атрофического гастрита.

Диагноз: ревматоидный артрит, поздняя стадия не вызвала сомнений – имелись типичные деформации суставов, ревматоидные узелки, характерная рентгенологическая картина, соответствующая IV стадии заболевания (по Штейнброкеру). Однако обращали на себя внимание: появление волчаночно-подобной симптоматики – эритематозная сыпь на лице, в зоне декольте и на верхних конечностях; фотосенсибилизация – лабораторные нарушения (панцитопения, Кумбс-позитивная анемия); иммунологические изменения (высокий титр АНФ, высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, снижение С3-компонента комплемента, повышенные уровни антифосфолипидных антител). Следует отметить, что на фоне отмены сульфасалазина интенсивность высыпаний уменьшилась.

Таким образом, анамнез заболевания, достоверность диагноза РА и появление волчаночно-подобной симптоматики на фоне длительной терапии сульфасалазином (18 лет), а также частичный регресс высыпаний на фоне отмены лекарственного препарата позволил верифицировать развитие синдрома лекарственной волчанки у пациентки с поздней стадией РА.

Высокая лабораторная активность (в том числе цитопения) и генерализованный характер кожных высыпаний послужили основанием для проведения пульс-терапии метилпреднизолоном (250 мг внутривенно капельно в течение 3 дней), на фоне чего отмечено быстрое улучшение самочувствия (купирование болевого синдрома, уменьшение распространенности и интенсивности кожных высыпаний), тенденция к нормализации лабораторных показателей (повышение числа тромбоцитов, лейкоцитов – до нормальных показателей, уровня гемоглобина до 93 г/л, снижения СОЭ до 73 мм/ч, СРБ до 3,26 мг/л).

В дальнейшем в качестве базисной противовоспалительной терапии был рекомендован курс метилпреднизолона в суточной дозе 8 мг в сутки и гидроксихлорохин в дозе 200 мг в день.

При контрольном визите через 3 месяца отмечались полный регресс высыпаний, нормализация клеточного состава крови и нормализация СОЭ, что позволило начать снижение дозы метилпреднизолона. В дальнейшем пациентка продолжала прием гидроксихлорохина, самочувствие оставалось удовлетворительным, рецидива кожной симптоматики и лабораторных отклонений не наблюдалось.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует схожесть клинико-лабораторной картины СЛВ и СКВ и трудности дифференциальной диагностики этих состояний.

Для СЛВ характерны следующие проявления: артралгия присутствует у 90% пациентов; типична миалгия (50%) без миопатического синдрома. Другие признаки включают лихорадку, плеврит и перикардит. Поражение центральной нервной системы и поражение почек обычно отсутствует. Изменения кожи, как правило, возникают реже и выражены слабее по сравнению с СКВ: преобладают фотосенсибилизация, узловатая эритема, неспецифическая сыпь. Лабораторные изменения могут включать цитопению (умеренное снижение), ускоренную СОЭ; наличие антинуклеарных антител с гомогенным свечением, а также может присутствовать крапчатое свечение. Антигистоновые антитела обнаруживаются у 95% больных, однако не могут считаться патогномичным признаком СЛВ, поскольку встречаются при различных системных заболеваниях соединительной ткани. Антитела к двуспиральной ДНК выявляются крайне редко и только при СЛВ на фоне приема сульфасалазина и анти-ФНО- α . Антифосфолипидные антитела, если и выявляются, то, как правило, в низких титрах и не ассоциируются с тромботическими осложнениями [1, 7].

В настоящее время не существует утвержденных критериев диагноза ЛВ и в большинстве случаев пациенты с СЛВ не соответствуют критериям СКВ. Также патогенез развития СЛВ при приеме ЛП с различной химической структурой и механизмом действия изучен лишь частично.

Многие авторы сходятся во мнении, что при подозрении на СЛВ возможно использовать следующие критерии: 1) отсутствие в анамнезе СКВ до начала приема препарата; 2) хронологическую связь между приемом провоцирующего ЛП и волчаночно-подобными проявлениями, причем экспозиция препарата должна составлять от нескольких недель до нескольких месяцев; 3) наличие как минимум одного клинического и одного лабораторного проявления (антиядерных антител) СКВ; 4) регресс проявлений и снижение количества аутоантител после отмены провоцирующего ЛП [1, 5, 6, 7]. Кроме того, для ЛВ характерно возобновление клинических проявлений после возобновления приема ЛП, что не используется в клинической практике по этическим соображениям.

По степени риска развития СЛВ препараты условно разделены на несколько групп: к группе высокого риска относится прием прокаида (15–20%, по данным некоторых авторов, до 30%) и гидралазина (по данным разных авторов, от 5–8% до 7–13%); к группе умеренного риска (1–5%) – прием хинидина; к группе низкого риска (менее 1%) – прием сульфасалазина, Д-пенициллина, метилдопы, каптоприла, ацебутолола, карбамазепина, хлорпромазина, изониазида, ми-

ноциклина, пропилтиоурацила, аллопуринола и солей золота. Последние годы появляются убедительные доказательства о возможной причинной роли генно-инженерных биологических препаратов, в частности для анти-ФНО- α . Имеющиеся данные позволяют отнести анти-ФНО- α к группе очень низкого риска: инфликсимаб 0,19–0,66%, этанерцепт 0,18–0,49%, адалимумаб – 0,1%. Для статинов (0,16%) также существуют убедительные доказательства в поддержку их причинной роли в волчаночно-подобных синдромах [1, 2, 3, 7, 8, 9].

Подострую кожную форму СЛВ наиболее часто вызывают гидрохлортиазид, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, ингибиторы протонной помпы, тербинафин, лефлуномид, ингибиторы анти-ФНО- α , бета-блокаторы, статины, антидепрессанты. Хроническая кожная форма СЛВ – самая редкая и встречается при приеме НПВП и флуороурацила и его современных производных, таких как капецитабин [1, 9].

Также не следует забывать о том, что такие препараты, как антибиотики (сульфаниламиды), НПВП, антиконвульсанты и эстрогены могут вызывать обострение или возникновение СКВ, однако симптомы развиваются при относительно коротком времени приема данных препаратов [1].

Основным принципом лечения СЛВ является отмена провоцирующего ЛП. Регресс симптоматики после отмены ЛП наступает как правило быстро – в течение нескольких недель, реже месяцев. Титры аутоантител снижаются медленнее и могут сохраняться положительными в течение длительного времени после клинической ремиссии, в связи с чем аутоантительный профиль не используется в качестве индикатора или маркера для коррекции терапии [1, 2].

При ограниченных кожных формах СЛВ зачастую достаточно местной терапии глюкокортикоидами (ГК) или низких доз системных ГК и гидроксихлорохина.

В тяжелых случаях с поражением жизненно важных органов (гломерулонефрит, поражение центральной нервной системы, тяжелые гематологические отклонения) отмена провоцирующего ЛП должна сопровождаться системной иммуносупрессивной терапией (например, пульс-терапия высокими дозами глюкокортикоидов, антиметаболиты или алкилирующие агенты), использующейся в лечении СКВ.

Прогноз благоприятный у большинства пациентов, рецидивов после отмены провоцирующего ЛП нет. В редких случаях могут сохраняться остаточные явления как следствие поражения жизненно важных органов.

Заключение

Развитие медицины и появление новых ЛП значительно улучшают качество и продолжительность жизни пациентов с разными заболеваниями, однако прогресс имеет и обратную сторону. Увеличивается число нежелательных явлений на фоне приема ЛП, одним из таких является развитие СЛВ. По мере развития фармакологии будет также увеличиваться и список препаратов, ответственных за развитие СЛВ, поэтому врачи всех специальностей должны быть осведомлены о подобном осложнении. Трудность диагностики СЛВ вознаграждается полной обратимостью легкой и умеренной симптоматики на фоне отмены винного ЛП. При тяжелых формах ЛВ своевременная отмена ЛП и адекватное лечение приводят к предотвращению прогрессирования органного поражения и исключают рецидив симптоматики. Поэтому так важен анализ всей принимаемой пациентом терапии и сопутствующих заболеваний.

Список литературы / References

1. Ключкина Н. Г., Гунчикова В. М., Новикова А. М. Синдром лекарственной волчанки. Современная ревматология. 2018; 12 (4): 32–41. Klyukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Drug-induced lupus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2018; 12 (4): 32–41. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-32-41>
2. Augusto Vaglio, Peter C. Grayson, Paride Fenaroli, Davide Gianfreda, Valeria Boccaletti, Gian Marco Ghiggeri, Gabriella Moroni. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autrev* (2018). DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.016.
3. Solhjo M, Bansal P, Goyal A, Chauhan K. Drug-Induced Lupus Erythematosus. 2021 Jan 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 28722919.
4. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci*. 2007 Jun; 1108: 166–82. DOI: 10.1196/annals.1422.019. PMID: 17893983.
5. Harnett DT, Chandra-Sekhar HB, Hamilton SF. Drug-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade: a case report and literature review. *Can J Cardiol*. 2014 Feb; 30 (2): 247. e11–2. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.11.011. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24373757.
6. Kirkpatrick AW, Bookman AA, Habal F. Lupus-like syndrome caused by 5-aminosalicylic acid in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 1999 Mar; 13 (2): 159–62. DOI: 10.1155/1999/361431. PMID: 10203437.
7. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009 Jan; 301 (1): 99–105. DOI: 10.1007/s00403-008-0895-5. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18797892.
8. Pérez-De-Lis M, Refamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Nov; 16 (11): 1255–1271. DOI: 10.1080/14740338.2017.1372421. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28854831.
9. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (5): 490–497. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000522.

Статья поступила / Received 29.04.21

Получена после рецензирования / Revised 14.05.21

Принята к публикации / Accepted 15.05.21

Сведения об авторах

Ковшик Антон Николаевич, врач-ревматолог отделения ревматологии¹.
ORCID: 0000-0002-6608-5460

Киселева Екатерина Павловна, врач-ревматолог отделения ревматологии¹.
ORCID: 0000-0003-1571-7365

Ключкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела ревматологии¹. ORCID: 0000-0002-6471-9415

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии¹, в.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии².
ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Ковшик Антон Николаевич. Email: a.kovshik@mknc.ru

About authors

Kovshik Anton N., rheumatologist at Dept of Rheumatology¹.
ORCID: 0000-0002-6608-5460

Kiseleva Ekaterina P., rheumatologist at Dept of Rheumatology¹.
ORCID: 0000-0003-1571-7365

Klyukvina Natalia G., DM Sci, leading researcher at Research Dept of Rheumatology¹. ORCID: 0000-0002-6471-9415

Lukina Galina V., DM Sci, professor, head of Research Division of Rheumatology¹, lead researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy². ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

²V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kovshik Anton N. Email: a.kovshik@mknc.ru

Для цитирования: Ковшик А.Н., Киселева Е.П., Ключкина Н.Г., Лукина Г.В. Развитие сульфасалазин-ассоциированной лекарственной волчанки у пациентки с ревматоидным артритом (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2021; (16): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-26-29>

For citation: Kovshik A.N., Kiseleva E.P., Klyukvina N.G., Lukina G.V. Development of sulfasalazine-associated drug-induced lupus erythematosus in patient with rheumatoid arthritis (clinical case). *Medical alphabef*. 2021; (16): 26–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-26-29>



Определение содержания жира в составе тела методом биоэлектрического импеданса и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии



О. А. Никитинская



Н. В. Торопцова

О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова

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

РЕЗЮМЕ

Ожирение является фактором риска для многих хронических болезней, в том числе ревматических. Так, жировая ткань способна секретировать провоспалительные цитокины, вызывающие системное субклиническое воспаление, а ее избыток может способствовать развитию воспалительного неинфекционного заболевания. Для определения количества жира в организме применяют несколько методов исследования, включая «золотой стандарт» – двуэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA). Метод биоэлектрического импедансного анализа (BIA) является альтернативой для оценки состава тела, не требующей специальных условий для размещения и проведения обследования, однако точность его результатов зависит от гидратации организма.

Цель исследования. Сравнить результаты определения процентного содержания жира в составе тела с помощью многочастотного BIA с показателями жировой ткани, полученными с использованием DXA.

Пациенты и методы. Включено 20 добровольцев (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет без серьезных метаболических, сердечно-сосудистых или эндокринных заболеваний. Выполнены по два повторных измерения BIA на приборе MS FIT и DXA-сканирование всего тела на аппарате Lunar Prodigy Advance.

Результаты и обсуждение. Достоверных различий в средних показателях процентного содержания жира в составе тела при повторных измерениях методами BIA и DXA установлено не было, коэффициенты внутригрупповой корреляции (r^2) составили 0,999 и 0,997 соответственно. Выявлена высокая и значимая корреляция этих показателей между MF-BIA и DXA ($r = 0,973$; $p < 0,001$). Средняя разница между результатами этих двух методов составила 0,1243%. Различия в содержании

жира, превышавшие два и более стандартных отклонения, выявлялись реже чем в 5% случаев, поэтому данные по содержанию жира, оцененные с помощью DXA и BIA, являются согласованными и могут считаться почти равнозначными.

Заключение. Проведенное нами исследование показало, что анализатор состава тела MS FIT, использующий метод многочастотного BIA, может быть альтернативой DXA для оценки процентного содержания жира без введения дополнительных формул для перерасчета полученных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: состав тела, ожирение, биоимпеданс, денситометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали гонорар за статью.

Determination of body fat percentage by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry

O. A. Nikitinskaya, N. V. Toroptsova

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Obesity is a risk factor for many chronic diseases. Several research methods are used to determine the amount of body fat, including the «gold standard» dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The bioelectrical impedance analysis (BIA) method is an alternative for assessing body composition that does not require special conditions for placement and examination, but the accuracy of its results depends on the hydration of the body.

Objective. To compare the results of determining the percentage of body fat using multi-frequency (MF) BIA and DXA.

Material and methods. The study included 20 volunteers (11 women and 9 men) aged 26 to 70 years without serious metabolic, cardiovascular or endocrine diseases. Two repeated measurements were performed using the MF-BIA method on the MS FIT device and the DXA method on the Lunar Prodigy Advance device.

Results. There were no significant differences in the average percentage of body fat in repeated measurements by MF-BIA and DXA methods, and the intra-group correlation coefficients (r^2) were 0.999 and 0.997, respectively. A high and significant correlation in percentage of body fat was found between the MF-BIA and DXA ($r = 0.973$, $p < 0.001$). The average difference between the results of these two methods was 0.1243%. Differences in percentage of body fat that exceeded two or more standard deviations were detected less than in 5% cases, so the data on body fat content estimated using DXA and BIA are consistent and can be considered almost equal.

Conclusion. Our study has shown that the MS FIT body composition device using the MF-BIA method can be an alternative to DXA for assessing the percentage of body fat without introducing additional formulas to recalculate the data obtained.

KEY WORDS: body composition, obesity, bioimpedance, densitometry.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. The authors did not receive royalties for the article.

В настоящее время определение композиционно-го состава тела часто используется в клинической практике для оценки степени ожирения, при потере веса после бариатрических операций, для диагностики

саркопении при старении и хронических заболеваниях различных органов и систем. Оценка состава тела имеет важное значение не только для характеристики статуса питания, но и прогнозирования потенциальных

рисков для здоровья. Состав тела при физиологическом старении характеризуется увеличением жировой массы и уменьшением мышечной ткани, включая массу скелетных мышц, что у пожилых людей связано со снижением мышечной силы и функциональных возможностей, а также с увеличением заболеваемости и смертности [1]. Увеличение жировой массы, в том числе висцеральных жировых отложений, считается важным фактором риска для здоровья, связанного с ожирением, включая диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и смертность [2]. Внедрение новых лекарственных препаратов и оптимизация терапии глюкокортикоидами (ГК) при ревматических заболеваниях привели к увеличению продолжительности жизни больных, но практически не повлияли на одну из основных причин смертности – сердечно-сосудистые осложнения (ССО). В связи с этим все большее внимание привлекает изучение факторов риска ССО, в частности ожирения, у больных ревматическими заболеваниями.

В клинической практике для оценки степени ожирения используют индекс массы тела (ИМТ), однако он бывает малоинформативен при ревматических заболеваниях, при которых повышение содержания жира в организме идет за счет уменьшения мышечной массы, что не приводит к его увеличению. Так, по данным M. J. Santos и соавт., у больных с системной красной волчанкой частота ожирения, оцененная по ИМТ, не отличалась от контроля, в то же время у больных с нормальным ИМТ доля жировой массы оказалась выше по сравнению со здоровыми лицами. ИМТ не коррелировал с показателями активности заболевания, в то время как авторами была выявлена положительная корреляция массы жировой ткани с уровнем СРБ и отрицательная – с курением и активностью по шкале SLEDAI-2K [3].

Воспаление и жировая ткань оказывают взаимное влияние друг на друга. Так, жировая ткань способна секретировать провоспалительные цитокины, вызывающие системное субклиническое воспаление. Делалось предположение, что избыток жировой ткани может способствовать развитию воспалительного неинфекционного заболевания. Так, по данным A. Linauskas и соавт., наблюдавших за когортой жителей Дании ($n = 55\,037$) в течение 20 лет, у женщин общий риск развития ревматоидного артрита (РА) повышался на 10% при приросте содержания общего жира в организме на 5% [4]. Все это диктует необходимость изучения состава тела и, в частности, ожирения.

Композиционный состав тела можно определить с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5]. Хотя эти методы обладают хорошей точностью и воспроизводимостью измерений, их использование в повседневной клинической практике ограничено. И в первую очередь это связано с необходимостью размещения данных приборов в специальных помещениях, привлечения для работы с ними сертифицированных специалистов, а также высокой стоимостью процедуры (МРТ и КТ) и риска

потенциально нежелательных явлений, таких как облучение (КТ и DXA). Поэтому метод биоэлектрического импедансного анализа (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA) стал действенной альтернативой для оценки состава тела, учитывая, что он является относительно быстрым и недорогим методом, не требующим специальных условий для размещения и проведения обследования [6]. Более того, поскольку он не подвергает исследуемых лиц радиационному риску, его можно часто повторять при дальнейшем наблюдении.

DXA обеспечивает быструю и неинвазивную оценку жировой массы, тощей массы (без жира) и минеральной плотности костей и считается эталонным методом [7]. BIA измеряет электрические свойства тканей тела и дает информацию о безжировой ткани и общем содержании воды. В двухкомпонентной модели человеческое тело состоит из жировой и тощей тканей, последняя из которых включает в себя минералы костей ($\approx 7\%$), внеклеточную ($\approx 29\%$) и внутриклеточную воду ($\approx 44\%$), протеины ($\approx 20\%$) [8]. Сегодня доступно несколько типов устройств BIA. Первые аппараты BIA использовали одночастотный ток (SF-BIA) и прогнозные уравнения, учитывающие сопротивление тела току и другие переменные, такие как вес, рост и возраст [8]. Совсем недавно была разработана технология многочастотных BIA (MF-BIA), которая позволяет независимо предсказывать как внутриклеточную, так и внеклеточную воду, фазовый угол, который, как известно, уменьшается с увеличением возраста и уменьшением роста и увеличивается с увеличением тощей массы как у мужчин, так и у женщин [9]. Низкий фазовый угол связан с более худшими последствиями для здоровья. Он рассчитывается по арктангенсу отношения реактивного сопротивления к сопротивлению и имеет преимущество в том, что не зависит от дополнительных уравнений [10]. Кроме фазового угла, сегментные устройства MF-BIA показывают индекс сопротивления, который можно использовать для оценки безжировой массы конечностей [9].

На точность и воспроизводимость устройств BIA влияют несколько факторов, связанных как с самим пациентом (степень ожирения, состояние жидкости и содержание электролитов, температура кожи), так и с окружающей средой (температура воздуха, близость к металлическим поверхностям и электронным устройствам), а также предположения, лежащие в основе прогноза (SF-BIA или MF-BIA), инструментальные факторы и варианты протоколов измерений [11]. Несмотря на расширение функциональных возможностей последних разработанных технологий BIA, он не является эталонным методом из-за зависимости от конкретных допущений, наиболее важным из которых является постоянная гидратация организма. Появление метода MF-BIA расширяет возможности использования данных приборов в клинической практике для оценки параметров состава тела.

Целью нашего исследования было сравнить результаты определения процентного содержания жира в составе тела с помощью MF-BIA с показателями жировой ткани, полученными с использованием DXA.

Таблица
Характеристика участников исследования

Параметр	Ме [25-й; 75-й перцентили]	Минимум – максимум
Возраст, лет	38,0 [29,5; 50,5]	26,0–70,0
Вес, кг	75,0 [68,8; 83,0]	58,9–103,3
Рост, см	173,0 [163,5; 179,0]	156,0–186,0
ИМТ, кг/м ²	24,7 [20,7; 28,2]	20,1–31,8
Процент жира DXA	29,7 [16,4; 38,5]	11,0–45,0
Процент жира ВИА	30,3 [17,9; 34,5]	10,5–45,3

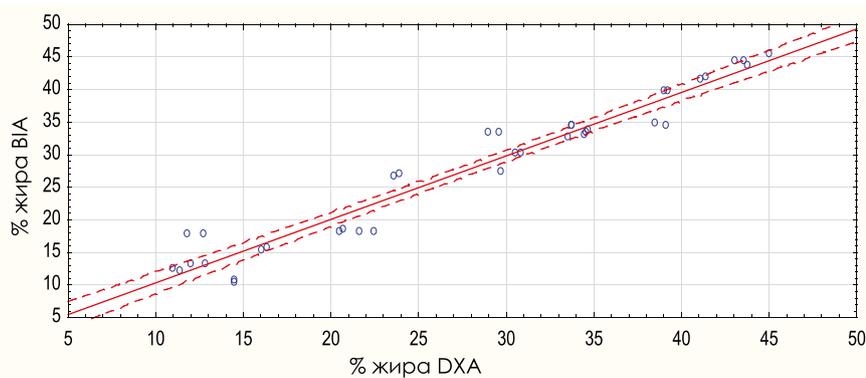


Рисунок 1. Корреляция показателей процентного содержания жира в теле, оцененных с помощью ВИА и DXA

Пациенты и методы

В одномоментное исследование включено 20 добровольцев (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет без серьезных метаболических, сердечно-сосудистых или эндокринных заболеваний. Всем испытуемым рекомендовали в течение 48 часов до исследования воздержаться от употребления алкоголя и в течение 12 часов – от выполнения энергичных упражнений, приема пищи и напитков, содержащих кофеин. При необходимости участникам исследования было разрешено пить воду. В исследование не включались лица с ИМТ больше 35 кг/м².

Утром, натощак, после 10 минут отдыха всем испытуемым были выполнены два повторных измерения ВИА в положении стоя с расположением ступней и ладоней на датчиках, интегрированных в сенсорную стойку анализатора состава тела MS FIT («Медикалсофт», Россия). После завершения оценки ВИА участники прошли DXA-сканирование всего тела на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, США), при этом два измерения состава тела с помощью рентгеновской абсорбциометрии были выполнены в течение 30 минут одним и тем же оператором.

Перед анализом проведена проверка данных на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка и, так как распределение показателей отличалось от нормального, результаты описательной статистики были представлены в виде медианы (Ме) и 25–75-го перцентилей. Уровень корреляции между ВИА и DXA был протестирован с использованием корреляции Пирсона (r), а между другими показателями и значениями ВИА и DXA – с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для сравнения согласованности непрерывных данных между методами измерения ВИА и DXA нами применялся метод Блэнда–Альтмана. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Работа выполнена в рамках научной темы НИОКТР № АААА-А19-119021190150-6.

Результаты

Характеристика участников исследования представлена в таблице. Из 11 женщин ИМТ 20–25 кг/м² имели 6 (55%) человек, 25–30 кг/м²–3 (27%) и более 30 кг/м²–2 (18%) человека. Среди мужчин 4 (45%) человека имели ИМТ 20–25 кг/м² и 5–25–30 кг/м². По данным ВИА, более 35% жировой ткани в составе тела выявлено у 5 (56%) мужчин и ни у одной женщины, а по результатам DXA так же, как и ВИА, среди женщин не отмечалось лиц, имевших 35% и более жировой ткани, в то время как среди мужчин процентное содержание жира в составе тела было выше 35% у 6 (67%) человек.

Достоверных различий в средних показателях процента содержания жира в составе тела при повторных измерениях методами ВИА и DXA установлено не было, коэффициенты внутригрупповой корреляции (r^2) составили 0,999 и 0,997 соответственно и показали статистическую значимость ($p < 0,001$), что свидетельствует о хорошей воспроизводимости результатов обоих приборов.

При сравнении данных, полученных с помощью ВИА и DXA, была установлена высокая и значимая корреляция между показателями процентного содержания жира в составе тела для этих методов обследования ($r = 0,973$; $p < 0,001$) (рис. 1).

График Блэнда–Альтмана, использованный для оценки согласованности двух методов определения процентного содержания жира в теле, показал, что средняя разница в полученных результатах между данными аппаратов ВИА и DXA составила 0,1243 с доверительным интервалом для двух стандартных отклонений от –4,97 до 5,22 (рис. 2), что свидетельствует о тенденции ВИА завышать показатели жировой массы по сравнению с DXA. Однако различия в проценте жира в составе тела между DXA и ВИА, превышавшие два и более стандартных отклонения, выявлялись реже чем в 5% случаев, что соответствует уровню достоверности 95%, и, следовательно, значения процентного содержания жировой ткани в составе тела,

оцененные с помощью DXA и BIA, являются согласованными и могут считаться почти равнозначными.

В ходе анализа было обнаружено, что чем выше вес человека, тем больше выявляется расхождений в величине значений процента жира в составе тела, оцененного разными методами, так как величина разницы между показателями процента жира, полученными на разных аппаратах, коррелировала с весом исследуемых ($r = 0,576$; $p < 0,05$). Кроме этого, была получена достоверная корреляция процентного содержания жира в составе тела при определении методами BIA и DXA со значениями ИМТ, которые составили $r = 0,569$ и $r = 0,511$ соответственно.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа в нашем исследовании показали, что нет значимой разницы в определении процентного содержания жира в теле между BIA (MS FIT) и DXA (Lunar Prodigy Advance), и что BIA демонстрировал тенденцию к завышению показателей содержания жира по сравнению с DXA, при этом разница между значениями процентного содержания жира двух приборов нарастала по мере увеличения общего веса человека. Отчасти наши данные не согласуются с результатами других исследований. Так, например, в работе В. С. Wingo с соавт. были отмечены значительные расхождения в оценке состава тела между DXA и BIA, при этом BIA недооценил общую жировую массу тела у 90% участников, а наибольшие различия в показателях процентного содержания жира при определении с помощью DXA и BIA отмечались при увеличении общей массы тела [12].

В финском исследовании 82 мужчин и 86 женщин в возрасте 37–81 лет, в котором процент жировой массы оценивался с использованием DXA (GE Lunar Prodigy) и двух устройств BIA (InBody 720 и Tanita BC418 MA), было установлено, что, по сравнению с DXA, оба устройства BIA показывали значения процента жира в составе тела ниже на 2–6% у мужчин с нормальным ИМТ и у женщин во всех категориях ИМТ [13].

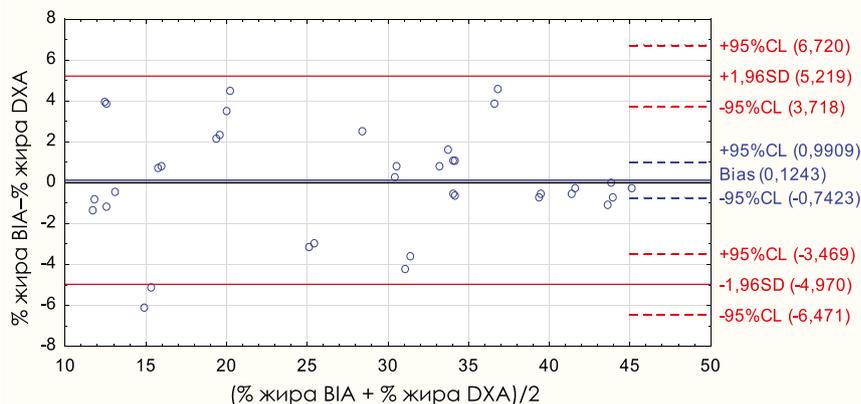


Рисунок 2. Согласованность результатов определения процентного содержания жира в составе тела с использованием BIA и DXA, оцененная методом Блэнда–Альтмана

В другом исследовании по изучению состава тела у женщин, перенесших рак молочной железы, значения показателей процентного и количественного содержания жира, полученные с помощью BIA, были также ниже, чем при их определении DXA, при этом различия в процентном содержании жира в составе тела между двумя методами определения были статистически значимы и не зависели от значений ИМТ [14].

В следующем достаточно крупном исследовании ($n = 711$) взрослого здорового китайского населения, в котором сравнивались результаты определения процента жировой ткани в составе тела с помощью DXA (Lunar Prodigy) и BIA (Tanita BC-418) была показана высокая корреляция между значениями, полученными с помощью двух разных методов измерения, но, как и в предыдущих работах, отмечено, что данные BIA были ниже, чем DXA [15]. Обсуждая результаты своего исследования, авторы привели доказательства того, какую важную роль оказывают на конечные результаты приборы, которые используются для оценки показателей процентного содержания жира. Отчетливая разница в показателях процента жира была обнаружена при сравнении цифр аппаратов DXA, разработанных разными производителями. Данные по процентному содержанию жира, полученные на аппарате Hologic QDR, всегда были выше, чем оцененные с помощью прибора Lunar DPX [16]. В то же время у испытуемых с более низким уровнем ожирения Lunar Expert демонстрировал более низкие показатели процентного содержания жира, чем Hologic QDR 4500, но при высоком уровне ожирения, наоборот, значения Lunar Expert были выше по сравнению с Hologic QDR 4500 [17]. Аналогичная ситуация в определении процента жировых масс в составе тела прослеживается и в отношении различных моделей BIA (SF-BIA и MF-BIA) с использованием различных прогнозных уравнений производителя [8, 18].

В свою очередь, исследование 84 греческих женщин в постменопаузе и с ожирением с использованием анализатора BIA-ACC® и аппарата Hologic Discovery W показало сильное согласие между результатами, полученных с помощью BIA и DXA, с минимальными пропорциональными различиями, не имевших очевидной клинической значимости [19].

В ретроспективном исследовании по оценке состава тела 3655 пациентов с помощью DXA (Lunar Prodigy Advance) и BIA (Bodystat QuadScan 4000, уравнение производителя) была выявлена высокая согласованность значений определения жировой массы между использованными методами [18]. При этом BIA, по сравнению с DXA, занижал массу жира от 2,51 до 5,67 кг у лиц с ИМТ от 18,5 до 40 кг/м² и завышал при значениях ИМТ менее 16 кг/м². Однако пределы согласия были очень большими как для значений жировой, так и безжировой массы независимо от ИМТ, что позволило сделать вывод о взаимозаменяемости методов BIA и DXA

на популяционном уровне и об отсутствии соответствия между ними на индивидуальном уровне [18].

Еще в одном исследовании пожилых азиатских пациентов была показана сильная корреляция между значениями жировой массы, оцененной с помощью ВИА (InBody 720), с аналогичными показателями, полученными при измерениях DXA ($r = 0,952$), но ВИА имел тенденцию к недооценке процента жира в составе тела [20]. Этот результат был противоположен данным другого исследования пожилых людей в Японии, в котором обнаружили, что ВИА (InBody 720) переоценивает всю жировую массу тела [21]. Возможной причиной несогласованности результатов может быть разная степень ожирения у испытуемых, что подтверждается данными канадского исследования, которое также показало, что размер и направление разницы между ВИА (Bodystat QuadScan 4000) и DXA зависят от процента содержания жира в организме субъекта [22]. Когда у человека имелся избыточный вес, ВИА (Bodystat QuadScan 4000) недооценивал у него количество жира в организме, а у лиц без ожирения, наоборот, ВИА показывал более высокие значения его содержания [22]. Поэтому степень ожирения испытуемого может рассматриваться как важный фактор, влияющий на точность измерений состава тела.

Надо признать, что, несмотря на внедрение новых технологий, по-прежнему остаются проблемы, связанные с необходимостью проводить сравнительный анализ любого вновь появившегося прибора с «золотым стандартом» оценки состава тела. Проведенное нами исследование показало, что анализатор состава тела MS FIT, использующий метод MF-ВИА, оценивает процентное содержание жира практически так же, как это делает DXA, поэтому введения дополнительных формул для перерасчета полученных данных не требуется. Отмеченная незначительная тенденция к завышению показателей процентного содержания жира требует дальнейшего изучения.

Список литературы / References

- Francis P, Lyons M, Piasecki M, et al. Measurement of muscle health in aging. *Biogerontology*. 2017 Dec; 18 (6): 901–911. DOI: 10.1007/s10522-017-9697-52.
- Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014; 222: R113–R127 DOI: 10.1530/JOE-14-0283.
- Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (3): 470v6.
- Linauskas A, Overvad K, Symmons D, et al. Body fat percentage, waist circumference and obesity as risk factors for rheumatoid arthritis – A Danish cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 71 (6): 777–86. DOI: 10.1002/acr.23694.

Сведения об авторах

Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории остеопороза.
ORCID: 0000-0001-6759-8367

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза.
ORCID: 0000-0003-4739-4302

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

Автор для переписки: Торопцова Наталья Владимировна. E-mail: torop@iramn.ru

Для цитирования: Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Определение содержания жира в составе тела методом биоэлектрического импеданса и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Медицинский алфавит*. 2021; (16): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-30-34>

- Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN, Toledo DO. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition*. 2019 Jun; 62: 25–31. DOI: 10.1016/j.nut.2018.11.028.
- Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: S79–S85 DOI: 10.1038/ejcn.2012.168.
- Kendler D.L, Borges J.L, Fielding R.A., et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition. *J Clin Densitom*. Oct-Dec 2013; 16 (4): 496–507. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.020.
- Marra M, Sammarco R, De Lorenzo A., et al. Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): A Critical Overview. *Contrast Media Mol Imaging*. 2019 May 29; 2019: 3548284. DOI: 10.1155/2019/3548284.
- De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, et al. Validation of bioelectrical impedance analysis for estimating limb lean mass in free-living Caucasian elderly people. *Clin Nutr*. 2017; 36: 577–584.
- Genton L, Herrmann FR, Sporri A, Graf CE. Association of mortality and phase angle measured by different bioelectrical impedance analysis (BIA) devices. *Clin Nutr*. 2017; pii. S0261–5614 (17) 30114–0. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.023.
- Lemos T., Gallagher D. Current body composition measurement techniques. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 October; 24 (5): 310–314. DOI: 10.1097/MED.0000000000000360.
- Wingo BC, Barry VG, Ellis AC, Gower BA. Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Dec; 28: 141–147. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.08.013.
- Volgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alen M, Cheng SL: Assessing body composition with DXA and bioimpedance: Effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity* 2008, 16 (3): 700–705. DOI: 10.1038/oby.2007.94.
- Lee K, Sami N., Sweeney F., Dieli-Conwright C. M. Body Composition with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analysis in Breast Cancer Survivors. *Nutr Clin Pract*. 2019 Jun; 34 (3): 421–427. DOI: 10.1002/ncp.10194.
- Chen K.-T., Chen Y.-Y, Wang Ch.-W., et al. Comparison of Standing Posture Bioelectrical Impedance Analysis with DXA for Body Composition in a Large, Healthy Chinese Population. *PLoS One*. 2016 Jul 28; 11 (7): e0160105. DOI: 10.1371/journal.pone.0160105.
- Tothill P, Hannan WJ, Wilkinson S. Comparisons between a pencil beam and two fan beam dual energy X-ray absorptiometers used for measuring total body bone and soft tissue. *Br J Radiol* 2001; 74: 166–76.
- Tothill P, Hannan WJ. Comparisons between Hologic QDR 1000W, QDR4500 A, and Lunar Expert dual energy X-ray absorptiometry scanners used for measuring total body bone and soft tissue. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 904: 63–71.
- Achamrah N, Colange G, Delay J., et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One*. 2018 Jul 12; 13 (7): e0200465. DOI: 10.1371/journal.pone.0200465.
- Peppas M., Stefanaki C., Papaefstathiou A. et al. Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteoporosis in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. *Hormones* 2017, 16 (2): 181–193. DOI: 10.14310/horm.2002.1732.
- Fang W.-H., Yang J.-R., Lin C.-Y., et al. Accuracy augmentation of body composition measurement by bioelectrical impedance analyzer in elderly population. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb; 99 (7): e19103. DOI: 10.1097/MD.00000000000019103.
- Kim M, Shinkai S, Murayama H, et al. Comparison of segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body composition in a community dwelling older population. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 1013–22. DOI: 10.1111/ggi.12384.
- Sun G, French CR, Martin GR, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 74–8.

Статья поступила / Received 19.05.21

Получена после рецензирования / Revised 24.05.21

Принята к публикации / Accepted 25.05.21

About authors

Nikitinskaya Oksana A., PhD Med, senior researcher at Osteoporosis Laboratory.
ORCID: 0000-0001-6759-8367

Toroptsova Natalya V., DM Sci, head of Laboratory of Osteoporosis.
ORCID: 0000-0003-4739-4302

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Toroptsova Natalya V. E-mail: torop@iramn.ru

For citation: Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Determination of body fat percentage by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Medical alphabet*. 2021; (16): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-30-34>



Возможности персонализированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита

Л. Н. Шилова¹, С. С. Спицина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит – наиболее частое ревматическое заболевание, характеризующееся поражением синовиальной оболочки, прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани. В результате установления биологической роли цитокинов стало возможным вмешательство в главные звенья патогенеза заболевания, что привело к торможению основного патологического процесса при РА – аутоиммунного воспаления.

Цель обзора. Рассмотрение возможностей оптимизации биологической терапии ревматоидного артрита путем выявления предикторов противовоспалительной эффективности среди клинико-лабораторных маркеров.

Основные положения. Несмотря на успех генно-инженерных биологических препаратов в лечении воспалительных артритов, из-за отсутствия прогностических биомаркеров неизбежно применение подхода проб и ошибок, эмпирической терапии, что не всегда приводит к удовлетворительным результатам. Исследование основных биомаркеров РА позволяет по-новому взглянуть на их потенциальную связь с различными клиническими фенотипами.

Заключение. Такой подход, ориентированный на пациента, открывает перспективу улучшения результатов лечения за счет использования конкретных препаратов в определенных группах пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, биологическая терапия, предикторы эффективности, цитокины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis

L. N. Shilova¹, S. S. Spitsina^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A. B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is the most common rheumatic disease characterized by damage to the synovium, progressive destruction of cartilage and bone tissue. As a result of the establishment of the biological role of cytokines, it became possible to intervene in the main links of the pathogenesis of the disease, which led to inhibition of the main pathological process in RA – autoimmune inflammation.

The aim. To consider the possibilities of optimizing the biological therapy of rheumatoid arthritis by identifying predictors of anti-inflammatory efficacy among clinical and laboratory markers.

Basic provisions. Despite the success of genetically engineered biological drugs in the treatment of inflammatory arthritis, due to the lack of predictive biomarkers, the use of a trial and error approach, empirical therapy, is inevitable, which does not always lead to satisfactory results. The study of the main biomarkers of RA provides new insights into their potential association with various clinical phenotypes.

Conclusion. This patient-centered approach offers the prospect of improving treatment outcomes through the use of specific drugs in certain patient groups.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, biological therapy, efficiency predictors, cytokines.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

Ревматоидный артрит (РА) – системное воспалительное аутоиммунное заболевание, основной мишенью которого является синовиальная оболочка [1]. Хронический воспалительный процесс ведет к гиперплазии синовия, генерации новых сосудов и диффузной или нодулярной инфильтрации мононуклеарными клетками [3]. Синовиальная ткань при РА инфильтрирована главным образом Т-лимфоцитами с фенотипом CD4⁺. Также присутствуют плазматические клетки, дендритные клетки, макрофаги, которые наряду с синовиоцитами оказались главным источником «провоспалительных» цитокинов. В ходе иммунного ответа при РА происходят два тесно взаимосвязанных процесса: 1) активация CD4⁺-Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся избыточным синтезом интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФ)- γ и ИЛ-17; 2) дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных

цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких как фактор некроза опухоли – α (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, растворимый антагонист ИЛ-1, растворимые ФНО- α рецепторы), с преобладанием продукции первых над вторыми [4].

Среди провоспалительных цитокинов ключевую роль в развитии аутоиммунного хронического воспаления и суставной деструкции при РА играют ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β [1]. Данные цитокины вызывают активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз, индуцируют костную деструкцию и образование паннуса, приводят к аутоиммунным нарушениям, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, а также образование Th17-клеток;

проявляют системные эффекты в виде продукции гепатоцитами белков острой фазы воспаления, анемии, поражения центральной нервной системы.

Понимание патологических механизмов РА привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), нацеленных на определенные звенья иммунопатогенеза (иммунокомпетентные клетки или провоспалительные цитокины). Для лечения РА применяют препараты с различными механизмами действия (ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, костимуляции Т-клеток, антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов).

В настоящее время активно ведется разработка биоаналогов (biosimilars) ГИБП, что связано с окончанием срока действия патентов для многих оригинальных препаратов, отсутствием необходимости для регистрации широкомасштабных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) I, II и III фаз (программа клинических исследований биоаналогов более ограничена), что во многом определяет меньшую стоимость этих препаратов [5].

Хотя клинический ответ на ГИБП может быть очень выраженным, у некоторых пациентов не удается достигнуть улучшения. Возможная неэффективность лечения, его высокая стоимость, побочные эффекты говорят о том, что необходим индивидуальный подход к назначению биологической терапии. С этой целью проводятся клинические исследования с подбором сывороточных биомаркеров лекарственного ответа, изучение клинических и демографических особенностей пациентов. Были проанализированы литературные данные о возможностях развития персонализированного подхода в ревматологии. В данном обзоре рассматриваются клинические и биологические предикторы для прогнозирования эффекта индивидуальной терапевтической стратегии [6].

Ингибиторы ФНО- α . Одним из первых препаратов был инфликсимаб (Ремикейд®; Schering-Plough, Ирландия), зарегистрированный в июне 2002 года, являющийся химерным моноклональным антителом, который с высокой специфичностью связывается с растворимым и мембраносвязанным ФНО- α [7]. Первым биоаналогом инфликсимаба стал препарат СТ-Р13, произведенный компанией Celltrion (Южная Корея), зарегистрированный в России, странах СНГ и некоторых странах Восточной Европы под торговым названием Фламэгис® (Egis Pharmaceuticals, Венгрия). После сравнительных исследований, включая два РПКИ (PLANETA и PLANETRA), подтверждается, что его эффективность и безопасность не уступают оригинальному препарату [8]. В 2018 году зарегистрирован российский биоаналог BCD-055, разработанный ЗАО «БИОКАД» (Инфликсимаб; BIOCAD, Россия). Была доказана биоэквивалентность BCD-055 и Ремикейда®, их сопоставимость по эффективности, безопасности и иммуногенности [9].

В декабре 2002 года был одобрен другой блокатор ФНО- α адалимумаб (Хумира®; Vetter Pharma-Fertigung, Германия) – первое полностью человеческое бивалентное моноклональное антитело к растворимой и мембранной формам ФНО- α . В 2019 году был зарегистрирован российский биоаналог адалимумаба (Далибра®; BIOCAD, Россия). Весь спектр показаний к применению оригинального препарата был экстраполирован на биоаналог [10].

В мае 2012 года официально был разрешен для клинического применения в России голимумаб (Симпони®;

Baxter Pharmaceutical Solutions, США), представляющий собой моноклональное антитело к ФНО- α , полностью состоящее из человеческого белка.

В 2010 году в России был зарегистрирован цертолизумаба пегол (Симзия®; Vetter Pharma-Fertigung, Германия), который по структуре кардинально отличается от других ингибиторов ФНО- α ; он представляет собой Fab-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО- α , соединенной с полиэтиленгликолем [11].

Этанерцепт (Энбрел®; Boehringer Ingelheim Pharma, Германия; Pfizer, США), являясь растворимой формой рецепторов к ФНО, конкурентно ингибирует связывание ФНО- α и ФНО- β с мембранным рецептором, тем самым блокируя биологический эффект данного цитокина [12].

По результатам нескольких исследований на фоне применения ингибиторов ФНО- α в сыворотках крови больных РА отмечается снижение на 30–60% концентрации IgM ревматоидного фактора (РФ), а также у 14% больных происходит отрицательная, а у 8% – положительная РФ-сероконверсия Ig M. Уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных РА при лечении инфликсимабом, как правило, не изменялся [13, 14].

В некоторых исследованиях было показано, что демографические факторы и исходные клинические характеристики влияют на лечение ингибиторами ФНО- α . British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR) на основании данных регистра биологических препаратов предполагает, что исходно высокий уровень инвалидности связан с неудовлетворительным ответом на ингибиторы ФНО- α . Отказ от приема нестероидных или базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), прежде всего метотрексата, также снижает вероятность хорошего ответа преимущественно к этанерцепту. Женский пол и курение в анамнезе оказались факторами, уменьшающими вероятность достижения ремиссии [15]. По данным из регистра Швеции, исходно низкий уровень инвалидности, прием БПВП связаны с лучшим исходом лечения ингибиторами ФНО- α [16].

По данным исследований, проведенных в Дании, пожилой возраст, совместная терапия преднизолоном, низкий функциональный класс предполагают неудовлетворительный ответ на лечение ингибиторами ФНО- α . В это же время итальянское исследование GISEA выявило, что РФ-негативность, возраст менее 53 лет, мужской пол являются независимыми предикторами ремиссии, которая может быть достигнута через 24 недели [17, 18].

Аутоантитела могут рассматриваться как потенциальные сывороточные биомаркеры лечения. Есть несогласованность данных, но несколько исследований свидетельствуют о том, что РФ-позитивные пациенты хуже реагируют на ингибиторы ФНО- α . Данные о 521 пациенте из BSRBR продемонстрировали, что после 6 месяцев терапии ингибиторами ФНО- α (в основном инфликсимабом и этанерцептом), РФ-положительные пациенты имели улучшение по DAS 28 на 2,43 балла по сравнению с 3,03 балла у РФ-отрицательных. Аналогичные данные были получены для АЦЦП-позитивности: АЦЦП-положительные пациенты имели улучшение по DAS 28 на 2,40 балла по сравнению с 2,90 балла у АЦЦП-негативных; $p = 0,02$ [19]. В исследовании с 225 пациентами, получавшими этанерцепт, отношение шансов отсутствия ответа по критериям EULAR

составило 4,61 (95% ДИ: 1,55–13,70) для пациентов с высоким титром АЦЦП (более 1600 Ед/мл) по сравнению с серонегативными пациентами. Все эти выводы требуют подтверждения в других когортах пациентов, в проспективных исследованиях [20].

Е. С. Аронова на основе клинической практики выявила, что мужской пол, ранняя стадия и невысокая активность РА, серонегативность по РФ являются предикторами хорошего терапевтического эффекта инфликсимаба [21].

Исследование, включающее 143 пациента, продемонстрировало более высокие исходные уровни синовиальных ФНО- α , Т-клеток, макрофагов у ответчиков на инфликсимаб, но недостоверно в сравнении с неответчиками [19].

В некоторых проведенных исследованиях неудовлетворительный эффект при использовании инфликсимаба сопровождался повышением титров антинуклеарных антител и антител к кардиолипину, что может говорить об аутоиммунизации, индуцируемой данным препаратом [13]. Все ингибиторы ФНО- α приводили к быстрому, иногда уже после первого введения препарата, снижению уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) [13, 14]. По данным S. Fabre и соавт. [22], среди 33 больных РА, получавших этанерцепт, положительный ответ на препарат ассоциировался с повышением сывороточной концентрации моноцитарного хемотаксического фактора-1 и эпидермального фактора роста-1 к 3-му месяцу лечения и повышенным базальным уровнем СРБ и эпидермального фактора роста. Базальная секреция ФНО- α в синовиальной ткани ассоциируется с хорошим ответом на терапию инфликсимабом у больных РА.

У ответчиков на лечение ингибиторами ФНО- α описано снижение уровня матричных металлопротеаз и повышение концентрации остеокальцина в сыворотке крови [23].

Антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов

В 2006 году ритуксимаб, как препарат для лечения РА, был зарегистрирован в России. Ритуксимаб (Мабтера®; F. Hoffmann – La Roche, Швейцария) представляет собой моноклональное антитело, направленное против трансмембранного белка CD20, находящегося на поверхности зрелых В-лимфоцитов, которые продуцируют антитела.

Регистрационное исследование его биоаналога (BCD-020, Ацеллбия®; BIOCAD, Россия) – BIORA – проводилось у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом на базе 21 центра в России, Беларуси, Украине и Индии. Через 24 недели после начала лечения частота улучшения по критериям ACR 20 в группе пациентов, получавших биоаналог ритуксимаба, составила 84,1%, а в группе Мабтеры® – 87,0%. Разница между группами была недостоверной ($p = 0,773$) [24].

У больных РА, получавших ритуксимаб, наблюдалось снижение титра IgM/IgA РФ в сыворотке крови на 30–85% в течение нескольких месяцев. При этом уровень АЦЦП практически не изменялся. При лечении ритуксимабом были отмечены отрицательные сероконверсии по IgM РФ (20%) и АЦЦП (7%). К 14-й неделе лечения происходило значительное уменьшение уровня СРБ и СОЭ у всех пациентов с удовлетворительным или хорошим ответом, и к 24-й неделе данные показатели находились в референтных значениях [25].

В нескольких исследованиях доказано, что серопозитивность по РФ, АЦЦП и их высокий уровень ассоциированы с хорошим ответом на терапию ритуксимабом при РА. Массивная инфильтрация синовиальной ткани CD20⁺-В-клетками и плазматическими клетками до начала анти-В-клеточной терапии позволяет прогнозировать развитие резистентности к препарату. M. Blom и соавт. [26] показали, что в сыровотках крови больных РА в первые 6 месяцев лечения ритуксимабом происходит снижение уровней ИЛ-4, ИЛ-15, ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-13 и ИЛ-7. Спустя 12 недель от начала терапии отмечалось снижение уровня СРБ и ИЛ-6 в группе ответчиков. R. Thurlings и соавт. [27] обнаружили связь между снижением концентраций ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-22, ИЛ-23, ИФН- γ , ФНО- α через 4 недели после курса ритуксимаба и клиническим эффектом через 24 недели. У больных РА с хорошим или умеренным эффектом к концу 8-й недели снижалась концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН- γ , моноцитарного хемотаксического фактора-1; к 6-му месяцу – уровень ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, фактора роста фибробластов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН- γ , ФНО- α . У пациентов с отсутствием клинического эффекта на применение ритуксимаба через 8 недель после применения выявлено существенное ($\geq 30\%$) повышение концентрации ИЛ-8, а через 40 недель – снижение содержания ИЛ-2 и повышение уровня макрофагального белка воспаления-1 β . Развитие клинического ответа через 40 недель применения ритуксимаба сопровождалось повышением уровня ИЛ-17 и макрофагального белка воспаления-1 β на 8-й неделе терапии. Кроме того, эффективность ритуксимаба ассоциировалась с повышением базального уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ИФН- γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

Повышенный исходный уровень СРБ может быть связан с более высоким ответом на ритуксимаб, и появляется все больше доказательств связи аутоантител с эффективностью терапии. В исследовании фазы IIb исследования DANCER ответ РФ-отрицательных пациентов не отличался от пациентов, получавших плацебо [28]. В исследовании III фазы REFLEX ответ на терапию был зарегистрирован у РФ-отрицательных пациентов, но не тормозилось рентгенологическое прогрессирование [29]. По данным исследования IMAGE, предполагается отсутствие эффективности ритуксимаба у пациентов, ранее не получавших метотрексат, и серонегативных по РФ [30]. Несколько исследований, включающих пациентов с недостаточным ответом на метотрексат, свидетельствуют о том, что серопозитивность по РФ и (или) АЦЦП ассоциировалась с повышенной вероятностью достижения хорошего ответа по сравнению с серонегативными пациентами по обоим аутоантителам. Кроме того, исследование из 148 серопозитивных пациентов с помощью многофакторного анализа продемонстрировало, что четыре исходных показателя могут предсказать ответ по критериям EULAR спустя 6 месяцев терапии: отсутствие приема глюкокортикостероидов, низкое количество лимфоцитов, высокий уровень РФ и низкий уровень стимуляции В-лимфоцитов в крови [31].

Таким образом, серопозитивность может оказаться полезным биомаркером эффективности терапии ритуксимабом. Хотя В-клетки являются предшественниками плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела, у них есть другие важные роли, включающие презентацию антигена и синтез цитокинов. Было высказано предположение, что большее улучшение наблюдается у серопозитивных пациентов в связи с эффективным В-клеточным истощением у этих пациентов. Исследование синовиальной оболочки не позволяет предсказать клинический результат, хотя снижение в синовии плазматических клеток коррелировало с эффективностью терапии [32]. В другом исследовании низкая синовиальная В-клеточная инфильтрация и низкие уровни сывороточного АЦЦП ассоциировались с лучшим результатом лечения [27]. Как и в случае блокады ФНО- α , М. Fabris и соавт. применили транскрипционный анализ к периферической крови в попытке предсказать ответ на ритуксимаб [33]. Это исследование стало первым, в котором успешно комбинировали серологические и генетические биомаркеры для прогнозирования ответа на лечение ритуксимабом, но полученные данные требуют подтверждения в проспективном исследовании.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6

В 2010 году тоцилизумаб (Актемра®; F. Hoffmann – La Roche, Швейцария) был зарегистрирован в США, затем в России и еще более чем в 90 странах. Представляет собой гуманизированные антитела, которые, связываясь с мембранными и растворимыми рецепторами ИЛ-6, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [34].

Терапия тоцилизумабом сопровождается снижением концентрации IgM/IgA РФ в крови на 30–80% по сравнению с исходным уровнем к 24-й неделе лечения, не оказывая существенного влияния на концентрацию АЦЦП. При этом у 9,5% IgM РФ-позитивных и у 5,0% АЦЦП-позитивных больных РА наблюдают сероконверсию. Высокопозитивный базальный уровень IgM РФ и АЦЦП ассоциирован с высокой вероятностью достижения ремиссии РА по индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index) к 24-й неделе после начала терапии тоцилизумабом. А также к 24-й неделе терапии происходит быстрое снижение СОЭ и СРБ до референтных значений [35].

К 6-й неделе лечения тоцилизумабом регистрировалось повышение ИЛ-6 в крови, что объясняется нарушением его клиренса через ИЛ-6Р, которые заблокированы тоцилизумабом. К 24-й неделе терапии прослеживалась тенденция к снижению ИЛ-6 в крови [35]. По данным J. Yamana и соавт. [36], к этому времени в сыворотках крови пациентов с хорошим или умеренным эффектом от лечения выявляли снижение уровней ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО- α . Имеются данные о достоверном снижении концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке крови при РА на фоне терапии тоцилизумабом.

ИЛ-6 оказывает влияние и на системные проявления. Таким образом, пациенты с активным РА, снижением веса, лихорадкой и анемией могут хорошо отвечать на лечение тоцилизумабом.

По данным Н. Такака и соавт., при назначении тоцилизумаба в качестве биологической терапии первой линии клинический эффект развивался немного быстрее, чем при его применении после использования ингибиторов

ФНО- α . В качестве предикторов стойкой ремиссии рассматривались невысокая активность и короткая продолжительность РА [37]. Аналогичные результаты приводят Т. Коике и соавт., указывая, что минимальные дозы глюкокортикостероидов и меньшее количество сопутствующих заболеваний способствуют достижению хорошего эффекта на терапию [38]. Исходно высокий уровень СРБ, отсутствие кардиальной патологии в анамнезе Y. Pers и соавт. относили к факторам, способствующим достижению ремиссии [39]. В это же время ряд других исследований не выявляли зависимости от возраста, длительности РА, наличия сердечно-сосудистых заболеваний.

Сарилумаб (Кевзара®; Sanofi-Aventis Groupe, Франция) – человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MOBILITY, в которое были включены 1197 больных активным РА, эффективность сарилумаба была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших ГИБП до начала исследования. Сарилумаб продемонстрировал явное превосходство над адалимумабом при использовании в качестве монотерапии у субъектов с непереносимостью метотрексата. Профиль безопасности сарилумаба соответствовал тому, что наблюдалось у пациентов, получавших тоцилизумаб [40, 41].

Левилимаб (Илсира®; BIOCAD, Россия) изначально разрабатывался для лечения РА. Но в июне 2020 года Минздрав России зарегистрировал его с основным показанием в виде острого респираторного дистресс-синдрома, сопровождающегося повышенным высвобождением цитокинов, при новой коронавирусной инфекции. Препарат представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело к рецепторам ИЛ-6.

Ингибиторы цитокина ИЛ-6

Олокизумаб (Артлегиа®; «Р-Фарм», Россия) является гуманизированным моноклональным антителом, селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 *in vivo* и *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о том, что олокизумаб не связывается в значительной степени с другими молекулами семейства ИЛ-6 и не влияет на их функционирование, а также не активирует сигнальный путь ИЛ-6. Т. Takeuchi и соавт. продемонстрировали улучшение показателей эффективности у пациентов, получающих олокизумаб, с РА умеренной и высокой активности, у которых ранее не применялись ингибиторы ФНО- α . Профиль безопасности соответствовал этой группе препаратов [42].

Ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт (Оренсия®; Bristol-Myers Squibb, США) представляет собой соединение внеклеточной части молекулы CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4) с фрагментом Fc человеческого иммуноглобулина G1.

По данным клинических исследований, к 24-й неделе после начала терапии абатацептом происходит снижение концентрации IgM РФ на 38,4%, а к 48-й неделе – на 45,0% от исходного уровня, при этом к 48-й неделе применения

препарата отмечены случаи негативных сероконверсий по IgM РФ и АЦЦП (18,5 и 7,1 % соответственно). Показано, что АЦЦП-позитивные пациенты с РА имеют лучший ответ на терапию [43].

Так как абатацепт является модулятором стимуляции Т-лимфоцитов, Т-клетки или полиморфизмы генов, например аллели RPTN 22 R 620W, могут быть маркерами удовлетворительного ответа.

Абатацепт способен приводить к хорошему клиническому эффекту независимо от длительности РА и функциональной недостаточности суставов [44]. Т. Fujii и соавт. отметили, что более часто достигают и удерживают ремиссию пациенты мужского пола с длительностью заболевания менее года, высоким уровнем АЦЦП, невысокой активностью заболевания, которые ранее не получали ГИБП [45].

При выборе абатацепта в качестве препарата первой линии следует также принимать во внимание следующие факторы: более низкий риск инфекционных осложнений и реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальной болезни легких и кардиоваскулярных осложнений, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО- α [46].

Выводы

Существует огромная потребность в надежных биомаркерах ответа на биологические методы лечения РА для быстрого достижения ремиссии, сохранения структуры суставов и их функций, снижения стоимости лечения. Отдельные биомаркеры имеют ограниченную ценность, они должны изучаться в сочетании друг с другом. В настоящий момент требуется разработка клинических алгоритмов, предсказывающих ответ на биологическую терапию. Лечение РА должно основываться на системном анализе клинических, иммуногенетических и биологических маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию, риск развития нежелательных явлений. Таким образом, следует индивидуализировать лечение РА в рамках концепции персонализированной медицины.

Список литературы / References

- Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; (8): 3–13. Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The role of biomarkers in the diagnosis and prediction of the effectiveness of modern therapy for rheumatoid arthritis. Clinical laboratory diagnostics. 2013; (8): 3–13.
- Pitzalis C., Choy E.H.S., Buch M.H. Transforming clinical trials in rheumatology: towards patient-centric precision medicine. Nat. Rev. Rheumatol. 2020 Oct; 16 (10): 590–599. DOI: 10.1038/s41584-020-0491-4.
- Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T-cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF alpha therapy. J. Exp. Med. 2004; 200: 77–85.
- Bodman-Smith M.D., Corrigan V.M., Berglin E. et al. Antibody response to the human stress protein BiP in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 1283–7.
- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. 2014.
- Isaacs J.D., Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011 Jan; 70 (1): 4–7. DOI: 10.1136/ard.2010.135376.
- Tanaka T., Hishitani Y., Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. Biologics: targets & therapy. 2014; 8: 141.
- Bajj P., Pentek M., Czihak L., et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. Eur. J. Health. Econ. 2014; 15 (Suppl 1): S53–64. DOI: 10.1007/s10198-014-0594-4.
- Densov L., Gordeev I., Mazurov V., et al. Comparison of efficacy, safety and pharmacokinetics of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76: 560–561.
- Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Bakulev A.L. et al. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2 / CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2018; 12 (4): 71–84.

- Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Bakulev A.L., et al. Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2 / CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2018; 12 (4): 71–84 (in Russ.)
- Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr. Opin. Pharmacol. 2010; 10: 308–15.
- Dhillon S., Lyseng-Williamson K.A., Scott L.J. Etanercept. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2007; 67: 1211–41.
- Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthritis Res. Ther. 2004; 6: R. 264–72.
- Bruns A., Nicaise-Roland P., Hayem G. et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009; 76: 248–53.
- Hyrich K.L., Watson K.D., Silman A.J., et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology (Oxford). 2006; 45: 1558–65.
- Kristensen L.E., Kapetanovic M.C., Gülfe A., et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 495–9.
- Helland 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: 22–32.
- Mancarella L., Bobbio-Pallavicini F., Ceccarelli F., et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. J. Rheumatol. 2007; 34: 1670–3.
- Wijbrandts C.A., Dijkgraaf M.G., Kraan M.C., et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 1139–44.
- Drynda S., Gloetznar M., Palter J., et al. Prediction of therapy response in anti-TNFa treated RA patients based on the identification of biomarkers. Arthritis Rheum. 2008; 58 (Suppl 9): S211.
- Аронова Е.С. Применение инфликсимаба в реальной клинической практике: Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2012. Aronova E.S. The use of infliximab in real clinical practice: Abstract of the thesis. dis. ... Ph D. M., 2012.
- Fabre S., Dupuy A.M., Dossat N. et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Immunol. 2008; 153: 188–95.
- Melija Crnkic M., Mansson B., Larsson L. et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. Arthr. Res. Ther. 2003; 5: R181–R185.
- Насонов Е.А., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацелбия и МабТера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 510–9. Nasonov E.L., Zonova E.V., Ivanova O.N., et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia and MabThera) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016; 54 (5): 510–9 (In Russ.)
- Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В., Новиков А.А., Черкасова М.В., Попкова Т.В. и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Науч.-практич. ревматол. 2012; 1: 14–21. Alexandrova E.N., Avdeeva A.S., Lukina G.V., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Popkova T.V. et al. Clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatol. 2012; 1: 14–21.
- Blom M., Wenink M., Huijbens R. et al. Altered circulating cytokine pattern after administration of rituximab is correlated with response to therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58: 450.
- Thurlings R.M., Boumans M.J.H., Vos K. et al. Early changes in serum levels of cytokines and chemokines are predictive of the response to rituximab treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl.): 630 (1686).
- Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A., et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1390–400.
- Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W., et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006; 54: 279–806.
- Tak P.P., Cohen S., Emery P., et al. Baseline autoantibody status (RF, Anti-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab. Arthritis Rheum. 2006; 54 (Suppl 9): S368.
- Mariette X., Kivitz A., Isaacs J.D., et al. Effectiveness of rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease characteristics associated with poor outcomes. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl 10): S631.
- Ferraccioli G., Tolusso B., Bobbio-Pallavicini F., et al. Biomarkers predictors of good EULAR response to B-cell depletion therapy (BCDT) in seropositive Rheumatoid Arthritis Patients. Arthritis Rheum. 2010; 62 (Suppl): 1098.
- Fabris M., Quaruccio L., Saracco M., et al. BlyS promoter polymorphism and response to rituximab in rheumatoid arthritis (RA) patients positive or negative for the rheumatoid factor. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl 10): S627.
- Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. J. Rheumatol. 2003; 30: 1426–35.
- Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Новиков А.А., Черкасова М.В., Насонов Е.А. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Науч.-практич. ревматол. 2012; 50 (3): 25–32. Avdeeva A.S., Alexandrova E.N., Panasyuk E.Yu., Novikov A.A., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. The effect of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. Scientific and Practical Rheumatol. 2012; 50 (3): 25–32.
- Yamano J., Iwahashi M., Kim M. et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor. Arthritis Rheum. 2011; 63: (Suppl.): S18 (51).

37. Tanaka H., Kanazawa M., Kawakami T. et al. Efficacy and safety of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: prevalence and predictive factors of sustained remission. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (Suppl. 3): 453.
38. Koike T., Harigai M., Inokuma S., Ishiguro N., Ryu J., Takeuchi T., Takei S., Tanaka Y., Sano Y., Yaguramaki H., Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J. Rheumatol.* 2014 Jan; 41 (1): 15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466.
39. Pers Y. M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C., Bourrichi W., Prades B. P., Wendling D., Gaudin P., Jorgensen C., Maillefert J. F., Marotte H. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan; 82 (1): 25–30.
40. Genovese M. C., Fleischmann R., Kivitz A. J., et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (6): 1424–37.
41. Raimondo M. G., Biggoggero M., Crotti C., Becciolini A., Favalli E. G. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 24: 11: 1593–1603. DOI: 10.2147/DDDT.S100302.
42. Takeuchi T., Tanaka Y., Yamanaka H., Amano K., Nagamine R., Park W., Shiozawa K., Tsukano M., Wei J. C., Shao J., Togo O., Mashimo H. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod. Rheumatol.* 2016; 26 (1): 15–23.
43. Gottenberg J. E., Ravaut P., Cantagrel A., Combe B., Flipo R. M., Schaevebeke T. et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1815–9.
44. Russell A., Emery P., Kafka S. P. et al. Abatacept improves clinical responses regardless of baseline physical functions: results from the AIM trial. *Arthr. Rheum.* 2005; 52 (Suppl.): 543.
45. Fujii T., Sekiguchi M., Matsui K. et al. Very high titer of anti-citrullinated protein antibodies is associated with the achievement of clinical remission by abatacept in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (the ABROAD study). *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (suppl. 3): 889.
46. Simon T. A., Boers M., Hochberg M., Baker N., Skovron M. L., Ray N., Singhal S., Suissa S., Gomez-Camirero A. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 228.

Статья поступила / Received 14.05.21
Получена после рецензирования / Revised 17.05.21
Принята к публикации / Accepted 20.05.21

Сведения об авторах

Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной, военно-полевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с., ассистент кафедры госпитальной, военно-полевой терапии^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

Автор для переписки: Шилова Людмила Николаевна. E-mail: ludshilova@mail.ru

About authors

Shilova Lyudmila N., DM Sci, associate professor, head of Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Spitsina Svetlana S., research assistant, assistant at Dept of Hospital, Military and Field Therapy^{1,2}. ORCID: 0000-0001-5127-611X

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²A. B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Corresponding author: Shilova Lyudmila N. E-mail: ludshilova@mail.ru

Для цитирования: Шилова Л.Н., Спицина С.С. Возможности персонализированного подхода к генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>

For citation: Shilova L.N., Spitsina S.S. Possibilities of personalized approach to genetically engineered biological therapy of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2021; (16): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-35-40>



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-40-46

Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики

А. А. Ансарова^{1,2}, Е. В. Калинина^{1,2}, М. С. Звоноренко^{1,2}, К. С. Солоденкова³, А. Р. Бабаева¹



А. А. Ансарова

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Поликлиника № 4», Волгоград

³Кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проблема остеопороза (ОП) и его последствий имеет важное медико-социальное значение. Ревматические заболевания, в том числе ревматоидный артрит (РА), рассматриваются как ключевой фактор развития вторичного ОП. При этом у пациентов с РА присутствуют и традиционные факторы риска (ФР) ОП, а также неблагоприятное воздействие лекарственных средств на метаболизм костной ткани. Учет всего спектра ФР у каждого пациента с РА играет важную роль в индивидуализированной оценке риска ОП и выборе рациональной тактики лечения.

Цель настоящей работы. Анализ наиболее значимых ФР ОП в когорте пациентов с верифицированным РА, наблюдаемых специалистами первичного звена.

Материалы и методы. Изучена медицинская документация 100 пациентов с достоверным РА (критерии ACR/EULAR), находящихся на диспансерном учете. Наряду с анализом клинических проявлений РА проведен учет ФР ОП – как традиционных, так и болезнь-обусловленных с анализом частоты регистрации указанных ФР в данной когорте.

Результаты. В исследуемой когорте РА преобладали пациенты с эрозивным артритом, длительностью заболевания более 5 лет, серопозитивным вариантом, умеренной активностью, функциональным классом II–III. На основании имеющихся инструментальных данных системный ОП был диагностирован у 40% пациентов, при этом рентгеновская денситометрия была выполнена лишь у 5% пациентов, имевших остеопоротические переломы. Из традиционных ФР наиболее значимыми оказались такие, как женский пол, возраст более 50 лет, ИМТ ниже 20 кг/м². Частота регистрации этих ФР была достоверно выше в подгруппе пациентов с подтвержденным ОП. Из болезнь-ассоциированных ФР наиболее часто присутствовали следующие: длительность РА более 5 лет, активность II–III степени, высокий титр РФ и АЦП, рентгенологическая стадия более II, гормонозависимость.

Выводы. В реальной практике диагностика ОП в первичном звене у пациентов с РА основана на доступных инструментальных методах, прежде всего на стандартной рентгенографии костей и суставов, что ведет к гиподиагностике и (или) поздней диагностике ОП. У пациентов с РА имеет место широкий спектр традиционных и специфических ФР ОП, оценка которых важна для определения риска переломов и своевременной профилактики осложнений ОП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, остеопороз, факторы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко

Osteoporosis risk factors analysis in rheumatoid arthritis patients: data from real practice

A. A. Ansarova^{1,2}, E. V. Kalinina^{1,2}, M. S. Zvonorenko^{1,2}, K. S. Solodenkova³, A. R. Babaeva¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Polyclinic No. 4, Volgograd, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia



К. С. Солоденкова



А. Р. Бабаева

SUMMARY

Background. Osteoporosis (OP) and its consequences is a pivotal medical and social problem. Rheumatic diseases especially rheumatoid arthritis (RA) is considered a key factor in the development of secondary OP. At the same time, patients with RA also have traditional risk factors (RF) for OP, as well as the adverse effects of drugs on bone metabolism. Consideration of the full spectrum in each patient with RA plays an important role in the individualized assessment of the risk of OP and the rational management.

The aim. To analyze the most significant RF of OP in a cohort of patients with verified RA observed by primary care specialists.

Materials and methods. Medical cards of 100 patients with determined RA (ACR / EULAR criteria) who were observed at out-patient clinics were studied. Along with the analysis of the clinical manifestations of RA, the registration of OP RF, both traditional and disease-related, was carried out with an analysis of the prevalence of RF in the investigated cohort.

Results. The RA cohort under study was dominated by patients with erosive arthritis, disease duration of more than 5 years, RF and/or ACCP positivity, moderate activity, functional class 2–3. Based on the available instrumental data, systemic OP was diagnosed in 33% of patients, while DXA-densitometry was performed only in 5% of patients with osteoporotic fractures. Among the traditional RF, the most significant were female sex, age higher than 50 years, BMI less than 20 kg/m². The frequency of registration of these RF was significantly higher in the subgroup of patients with confirmed OP. Of the disease-associated RF, the most common were the following: duration of RA more than 5 years, activity of 2–3 degrees, high titer of RF and ACCP, X-ray stage II and higher, long term systemic GC use.

Conclusions. In real practice, the diagnosis of OP in primary care in patients with RA is based on the available instrumental methods, preferably on standard radiography of bones and joints, which leads to underestimation and/or late diagnosis of OP. Patients with RA have a wide range of traditional and specific OP RFs, the assessment of which is important for determining the risk of fractures and timely prevention of OP complications.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, osteoporosis, risk factors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Современная медицина и здравоохранение уделяют растущее внимание чрезвычайно актуальной междисциплинарной проблеме остеопороза (ОП), распространенность которого в разных странах, в том числе в РФ, достигла эпидемического уровня, а медико-социальные последствия во многом определяют демографическую ситуацию и экономические потери [3]. По данным О. М. Лесняк, аудит состояния проблемы ОП, проведенный в 2010 году, показал, что в РФ ОП либо остеопения имели место у 24% населения [5]. Клиническое значение ОП в первую очередь обусловлено тяжестью осложнений, а именно высоким риском переломов костей скелета, что существенно снижает качество жизни и ухудшает прогноз у больных с иммуновоспалительными ревматическими процессами [1, 6]. Социальная значимость ОП заключается в больших финансовых потерях государства за счет высокого уровня нетрудоспособности, инвалидности и смертности [3, 10]. Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди широкого спектра заболеваний, которые могут явиться причиной вторичного остеопороза (ОП). Развитие ОП и суставной деструкции при РА имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, что ведет к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [2, 12]. Кроме того, болевой синдром приводит к нарушению подвижности сустава, вынужденной гиподинамией, что также повышает риск развития ОП [1, 3]. Важную роль в развитии ОП играют и другие факторы

риска (ФР), непосредственно связанные с РА: степень активности заболевания, серопозитивность РА по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [6, 7]. Не следует недооценивать значимость и других ФР, не связанных с РА, таких как эндокринные нарушения (тиреотоксикоз, сахарный диабет, эндогенный гиперкортицизм, гипогонадные состояния), соматические заболевания, оказывающие влияние не только на процессы минерального обмена и утилизации компонентов, необходимых для построения костной ткани, но и на развитие системного воспаления, способствующего резорбции кости. Важную роль в этиопатогенезе ОП играют традиционные ФР, обусловленные образом жизни пациента, прежде всего привычной низкой физической активностью, характером питания (недостаточное потребление кальция и витамина D с пищей и [или] нарушение их усвоения и др.), резким снижением массы тела. Весьма значимыми традиционными ФР, как известно, являются немодифицируемые демографические и антропометрические характеристики, такие как пол (женщины в пери- и постменопаузальном периоде с тенденцией к эстрогенной недостаточности), возраст, генетическая предрасположенность, конституциональные особенности [5, 14].

Значительную потерю костной массы, происходящую в основном в зоне поврежденного сустава, вызывают часто назначаемые при РА глюкокортикоиды (ГК), которые вместе с тем способны оказывать протективный эффект за счет снижения активности воспалительного процесса [4]. На сегодняшний день имеются противоречи-

вые данные о влиянии малых доз ГК на метаболизм костной ткани [14]. Помимо ГК, способностью индуцировать костную резорбцию обладают следующие лекарственные препараты (ЛП): с-БПВП (метотрексат), антикоагулянты (гепарин), тиазидные диуретики (индапамид, гидрохлортиазид), ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол), антиконвульсанты (вальпроат, карбамазепин), тиреоидные препараты (L-тироксин). Различные ФР в отдельности или в совокупности могут повлечь за собой снижение прочности кости, и как следствие, приводить к переломам при минимальных травмах [8, 11].

Важно отметить, что R-графия костей и суставов, являясь легко выполнимым и недорогим методом исследования, предоставляющим важную диагностическую информацию относительно поражения суставов, обнаруживает ОП только при внушительной потере костной массы. Вместе с тем проведение остеоденситометрии, оценивающей плотность костной ткани с точностью до 2–6% на ранних стадиях ОП, в качестве скринингового метода в реальной практике ограничено в силу организационных и экономических причин [2, 13]. Кроме того, зачастую смешанный характер развития ОП приводит к затруднениям определения ведущего механизма костной резорбции, а значит, и в выборе правильного патогенетического воздействия, что обеспечивало бы эффективность лечения [14].

В связи с этим знание и учет факторов риска при диагностике и профилактике ОП приобретают особое значение. Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность ОП, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений – переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности, способности к самообслуживанию, определяют научно-практическую значимость проблемы ОП при РА, а также необходимость учета широкого спектра ФР этого осложнения у пациентов с РА в повседневной клинической практике.

Целью настоящей работы явился анализ традиционных и болезнь-специфических ФР развития ОП при РА в исследуемой выборке.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами проанализированы материалы медицинской документации 100 больных с достоверным диагнозом РА согласно критериям EULAR (2010), Американской коллегии ревматологов (1987), наблюдающихся в различных учреждениях здравоохранения Волгоградского региона. Изменения состояния костной ткани оценивали по данным R-графии, денситометрии, КТ суставов, а также ультрасонографии (УЗИ). Предполагаемые ключевые ФР ОП, имевшиеся у пациентов данной выборки, подвергались тщательному анализу. Наряду с анализом традиционных ФР, таких как пол, возраст, низкая физическая активность, курение, дефицит веса, гиповариальный синдром у женщин и др., учитывали наличие так называемых болезнь-ассоциированных ФР. Из специфических ФР, ассоциированных с РА, определяли активность РА по индексу DAS 28 (Disease Activity Score), серопозитивность РА по РФ и АЦЦП,

длительность РА, рентгенологическую стадию, наличие эрозивного артрита. Дополнительно проводили анализ приема ЛП, способных индуцировать и (или) усугублять развившийся ОП (в частности, ГК, тиазидных диуретиков, тиреоидных препаратов, антиконвульсантов, антикоагулянтов, ИПП, с-БПВП).

Статистическую обработку результатов проводили с применением методов вариационного анализа, ввиду того что изученные количественные признаки соответствовали нормальному распределению по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. Показатели количественных признаков были представлены в виде средней арифметической величины $M \pm \sigma$ (средне-квадратичное отклонение σ). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и (или) относительную величину в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Стьюдента. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи изученных признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

Среди 100 пациентов с РА, включенных в исследование, было 70 (70%) женщин и 30 (30%) мужчин в возрасте от 24 до 75 лет, средний возраст составил $58,59 \pm 1,34$ года, продолжительность РА варьировала от 3 до 28 лет, средняя продолжительность заболевания составила $10,2 \pm 4,7$ года. В наблюдаемой нами группе больных РА преобладали лица старше 50 лет (82% общего числа больных). При анализе распределения обследованных больных по полу обнаружено преобладание лиц женского пола (70% общего числа больных). Следует отметить, что в исследуемой клинической группе 72 человека имели инвалидность по данному заболеванию, что составило 72% общего числа больных. Среди лиц со стойкой утратой трудоспособности оказался высокий процент больных социально-активного возраста: 44 пациента (61% в группе пациентов РА с инвалидностью) были моложе 60 лет.

У подавляющего большинства обследованных больных – 96 (96% общего числа пациентов) человек заболевание протекало в виде полиартрита с преимущественным поражением суставов верхних конечностей, с типичной деформацией кистей, наличием симптомов утренней скованности, симметричностью поражения. При определении показателя активности заболевания по индексу DAS 28 низкая степень активности РА ($DAS 28 \leq 3,2$) выявлена у 38%, умеренная ($3,2 > DAS 28 \leq 5,1$) – у 37% и высокая ($DAS 28 > 5,1$) – у 25% пациентов. На основании результатов качественного и количественного определения ревматоидного фактора с помощью теста латекс-агглютинации и ИФА у 60 (60%) больных был выявлен серопозитивный РА, у 22 (22%) больных – серонегативный РА, у 18 (18%) пациентов серологический вариант не был идентифицирован ввиду отсутствия ре-

зультатов данного теста в представленных документах. Исследование такого иммунологического маркера РА, как АЦЦП, было проведено только у 42 пациентов, АЦЦП-позитивными оказались 36 пациентов, что составило 85,7% протестированных лиц. При этом в группе пациентов с доказанным ОП число АЦЦП – позитивных лиц оказалось существенно выше, чем в подгруппе пациентов без рентгенологических признаков ОП.

При проведении рентгенологического исследования определяли стадию РА в соответствии с критериями Steinbroker. Стадия I заболевания установлена у 17 (17%) больных, II – у 24 (24%), III – у 28 (28%) и IV – у 31 (31%). Длительность заболевания от 1 до 5 лет имела место у 14 (14%) больных, свыше 5 лет – у 86 (86%). Взаимосвязь стадии РА по Steinbroker и продолжительности заболевания была нами оценена с помощью корреляционного анализа, на основании которого подтверждена прямая связь средней силы между показателем длительности и стадией РА ($r = 0,46; p < 0,05$), что является отражением характерного для РА хронического, неуклонно прогрессирующего течения. В анализируемой нами выборке пациентов у подавляющего большинства имели место нарушения функции суставов – в 87% случаев. При определении функционального класса заболевания согласно критериям ACR получены следующие данные: у 13 (13%) больных выявлен ФК I, у 40 (40%) – ФК II, у 47 (47%) – ФК III класс заболевания. Пациенты с ФК IV в исследование не были включены.

По данным стандартной рентгенографии, рентгеновской денситометрии (DXA), УЗИ, КТ, ОП был подтвержден у 40 пациентов (рис. 1). При этом, если рентгенография костей и суставов продемонстрировала признаки ОП менее чем у четверти пациентов, такие методы, как КТ и УЗИ, проведенные не более чем у десятой части пациентов, были информативны в 44–38% случаях соответственно, тогда как DXA, выполненная только у 5 пациентов, подтвердила наличие ОП у всех обследованных лиц. Как известно, R-диагностика не является основным методом подтверждения ОП, однако ввиду отсутствия в рутинной практике необходимых количественных методов исследования в большинстве случаев была проведена именно стандартная R-графия костей, важным преимуществом которой являлась доступность.

Общепризнанно, что использование сочетания рентгенографии и DXA-денситометрии костной ткани дает значительно больше объективной информации при оценке ОП и его осложнений, чем каждый из этих методов по отдельности. Кроме того, достоверно поставить диагноз ОП при помощи R-графического исследования одной какой-либо локализации можно лишь при потере около 20–40% костной массы, а это далеко не ранняя диагностика [5].

С учетом распространенности традиционных ФР ОП в общей популяции мы считали необходимым проанализировать их присутствие в наблюдаемой когорте пациентов с РА. Результаты анализа представлены на рисунке 2, из которого видно, что преобладающими традиционными ФР были женский пол, возраст старше 50 лет у женщин, гиподинамия, ИМТ ниже 20 кг/м², у мужчин – возраст старше 65 лет. Другие значимые ФР ОП встречались в данной выборке значительной реже – курение, склонность

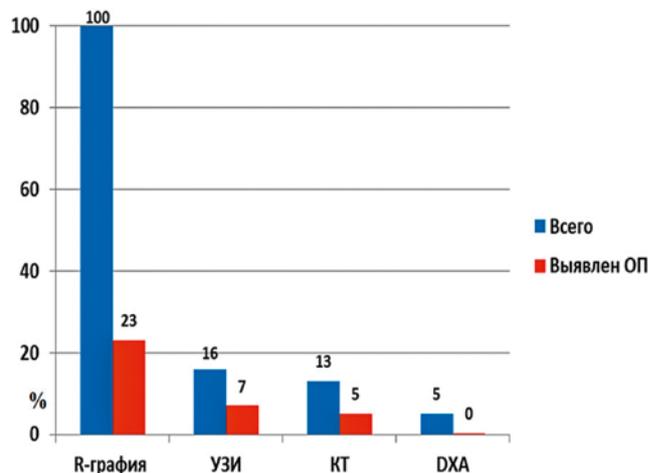


Рисунок 1. Частота применения методов визуализации и выявляемость ОП у пациентов с РА (%)

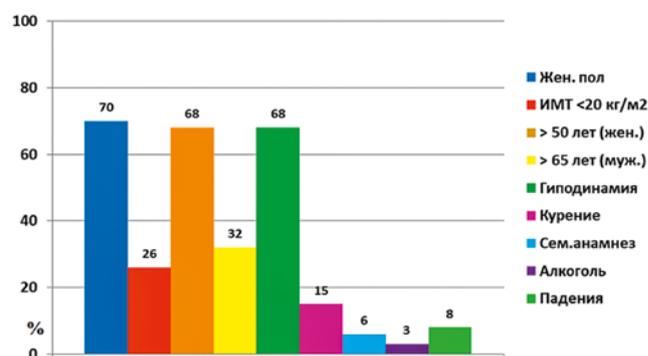


Рисунок 2. Анализ частоты традиционных ФР ОП в общей группе больных РА (%)

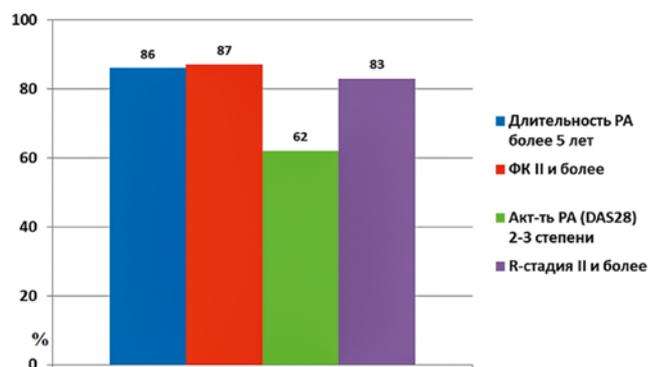


Рисунок 3. Анализ частоты РА-ассоциированных (специфических) ФР ОП в общей группе больных РА (%)

к падениям, ОП у родственников, регулярное употребление алкоголя отмечены соответственно у 15, 8, 6 и 3 пациентов из 100.

В связи с тем, что вторичный ОП при РА зависит от клинических особенностей основного заболевания, мы провели анализ болезнь-ассоциированных ФР ОП в наблюдаемой когорте пациентов с РА, результаты которого представлены на рисунке 3.

Как следует из статистических данных, наиболее частыми ФР ОП оказались длительность РА более 5 лет, высокая либо умеренная активность РА (индекс DAS28 > 3,2), эрозивный артрит (рентгенологическая стадия выше II

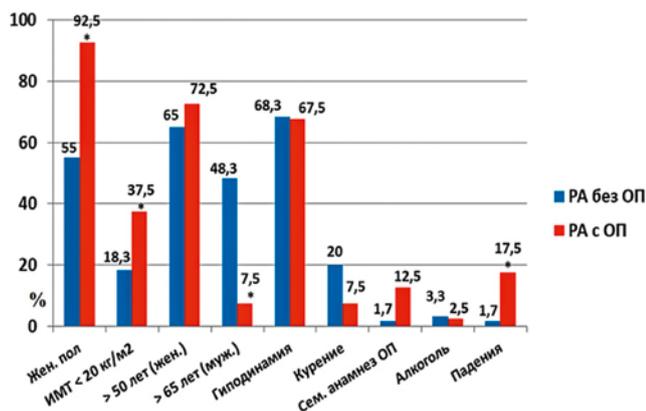


Рисунок 4. Сравнительный анализ частоты традиционных ФР ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

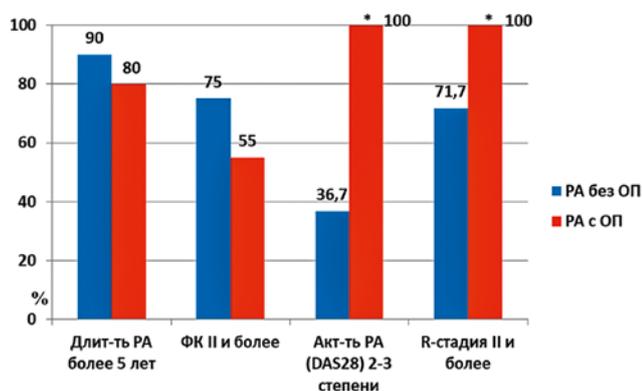


Рисунок 5. Сравнительный анализ частоты РА-ассоциированных (специфических) ФР ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП.
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

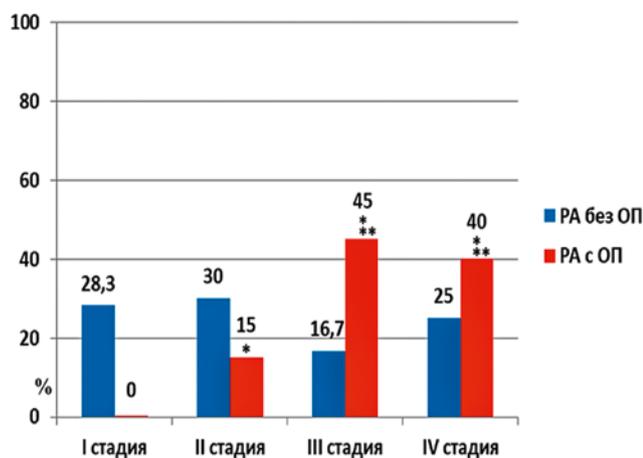


Рисунок 6. Сравнительный анализ R-стадии РА у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 . ** – различия между R-стадиями II и III–IV у лиц с подтвержденным ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2

по Штейнбрюккеру, нарушения функции суставов с ФК II–III. Полученные нами результаты в полной мере согласуются с работами отечественных и зарубежных ревматологов, которые доказывали зависимость развития ОП от тяжести и продолжительности РА [1, 7, 8, 13].

Для более точной оценки связи традиционных и специфических ФР с развитием ОП у лиц с РА мы сопоставили частоту их выявления в подгруппах пациентов с доказанным ОП в сравнении с подгруппой без подтвержденного ОП. Результаты представлены в виде диаграмм на рисунках 4 и 5.

Как следует из приведенных данных, частота обнаружения традиционных ФР ОП в подгруппах пациентов РА, в зависимости от наличия подтвержденного ОП, различалась по таким показателям, как женский пол, ИМТ ниже 20 кг/м², склонность к падениям – в подгруппе с доказанным ОП эти ФР регистрировались достоверно чаще по критерию χ^2 (рис. 4). При этом количество пациентов мужского пола в возрасте старше 65 лет в подгруппе РА с ОП оказалось ниже, чем в подгруппе без подтвержденного ОП. Что касается специфических ФР, таких как активность РА и рентгенологическая стадия РА, обнаружено достоверное преобладание этих признаков в группе пациентов с подтвержденным ОП (рис. 5).

При анализе активности РА на основании выраженности суставного синдрома и лабораторных признаков воспаления, в том числе с применением индекса DAS 28, было установлено, что в анализируемой выборке подавляющее большинство пациентов имели умеренную или высокую степень активности заболевания. К сожалению, как показывает реальная практика, достижение ремиссии либо низкой активности остается трудной задачей, в связи с чем значительная часть пациентов имеют персистирующую активность РА в течение всей жизни. Несомненно, такое течение РА играет важную роль в процессе потери минеральной плотности костной ткани. По данным целого ряда отечественных и зарубежных авторов, активность РА коррелирует с темпом развития и тяжестью остеопенического синдрома [1, 7, 8]. Полученные нами результаты согласуются с современной концепцией роли системного иммунного воспаления в патогенезе ОП [12].

Достоверные отличия по критерию χ^2 также были выявлены в подгруппах пациентов с РА III и IV рентгенологической стадией по сравнению с подгруппами I и II стадии, кроме того, рентгенологическая стадия III достоверно чаще регистрировалась у лиц с доказанным ОП. Как следует из полученных данных, в исследуемой выборке не обнаружено пациентов с подтвержденным ОП на I рентгенологической стадии РА, несмотря на то что на этой стадии уже можно проследить околосуставные кистовидные просветления. Однако по мере утяжеления структурных нарушений при РА, характеризующихся появлением множественных кист, число пациентов с ОП, у которых имела место системная потеря костной ткани, существенно возрастало (рис. 6).

Выявленная нами взаимосвязь свидетельствует о том, что рентгенологическое прогрессирование РА достоверно увеличивает риск развития ОП.

При анализе роли иммунологических маркеров РА, как факторов риска ОП, установлено следующее. Несмотря на то что в анализируемой когорте РА тесты на РФ и (или) АЦЦП были проведены не у всех больных, повышенные титры РФ и (или) АЦЦП были ассоциированы не только с прогрессирующим эрозивным артритом, по данным

визуализационных методов, но и с большей частотой обнаружения системного ОП. Как следует из представленных данных (рис. 7), в подгруппе пациентов РА с подтвержденным ОП положительные результаты РФ и АЦЦП регистрировались у большинства пациентов, серопозитивность по РФ и АЦЦП оказалась достоверно выше у лиц с подтвержденным ОП по критерию согласия Фишера.

Особое внимание нами было уделено анализу влияния лекарственной терапии как значимого ФР ОП (рис. 8, 9). Большая часть пациентов с ОП получала болезнь-модифицирующую терапию, включавшую стандартный базисный препарат, чаще – метотрексат (61%). Реже из базисных средств применялись лефлуномид и сульфасалазин. В общей группе РА частота использования пациентами НПВП в альтернирующем либо постоянном режиме достигала 82%. При этом обращал на себя внимание тот факт, что постоянный прием ингибиторов протонной помпы отметили только 24% общей группы пациентов РА. Обращает на себя внимание высокая частота использования системных ГК в анализируемой когорте – 67%.

Что касается подгруппы пациентов с доказанным ОП (рис. 9), то длительная противовоспалительная терапия ГК отмечена у всех 40 (100%) пациентов, тогда как НПВП (в том числе «по требованию» применяли лишь 60,0% пациентов против 96,6% в подгруппе без доказанного ОП).

Такая высокая частота использования противовоспалительных средств пациентами РА является типичной для реальной практики клинической ситуацией, которая наглядно демонстрирует недостаточный ответ на стандартную базисную терапию. Потребность в ГК была выявлена у 67% наблюдаемых нами пациентов амбулаторного звена, принимавших метилпреднизолон в дозах от 4 до 12 мг в сутки. Следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов с РА и ОП частота применения ГК достоверно превышала этот показатель в подгруппе РА без доказанного ОП (рис. 9).

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о патогенетической роли ГК в развитии ОП. Общеизвестно, что ГК в высоких и умеренных дозах способствуют возникновению и прогрессии остеопенического синдрома. Многие эксперты указывают, что определяющим фактором в развитии ОП является высокая кумулятивная доза ГК. По поводу малых доз ГК существует точка зрения, что противовоспалительный эффект ГК обеспечивает остеопroteкцию при РА. Однако полученные нами результаты говорят о том, что прием ГК даже в малых дозировках (2–4 мг в сутки) может негативно повлиять на развитие вторичного ОП при РА, поскольку у лиц с подтвержденным рентгенологически ОП присутствовал данный ФР. Аргументом в пользу этой концепции могут быть данные литературы, подтверждающие неблагоприятное воздействие минимальных доз ГК на костную ткань [3].

Таким образом, в ходе нашего исследования мы пришли к заключению, что ГК, несмотря на доказанную эффективность в подавлении хронического воспаления, могут оказывать супрессивное воздействие на минеральную плотность кости даже в низких дозах, а наличие дополнительных факторов риска (высокая активность РА, поздняя R-стадия, позитивность РА по РФ, АЦЦП) может усиливать негативное влияние ГК на костный метаболизм.

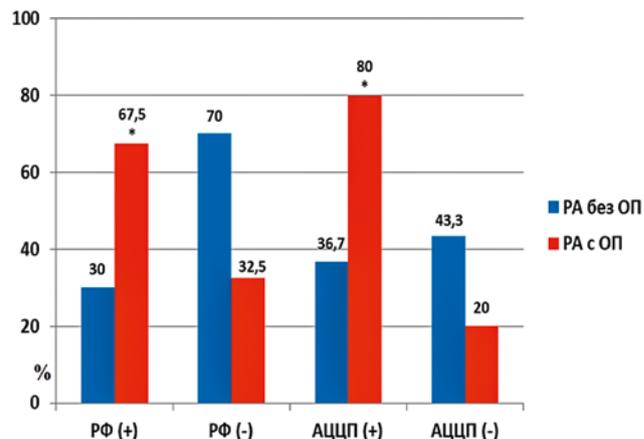


Рисунок 7. Анализ иммунологических маркеров при РА у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 .

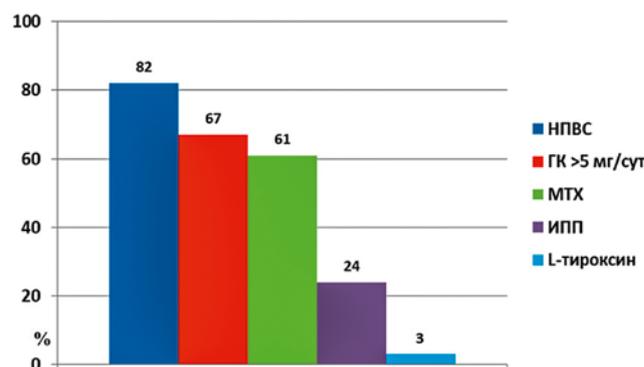


Рисунок 8. Анализ частоты применения ЛП, способных индуцировать ОП (%).

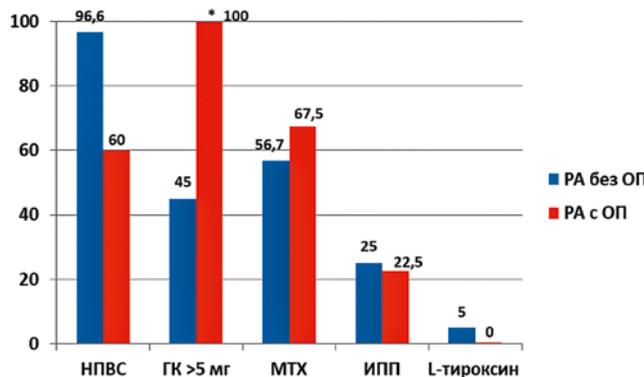


Рисунок 9. Сравнительный анализ частоты применения ЛП, способных индуцировать ОП у лиц с подтвержденным и неподтвержденным ОП (%).
Примечание: * – различия между группами лиц с РА без ОП и РА с ОП достоверны в соответствии с критерием χ^2 .

Заключение

Подводя итог приведенному выше анализу, необходимо отметить следующее. Как показывает реальная клиническая практика, адекватный мониторинг пациентов с РА с целью своевременного выявления факторов неблагоприятного прогноза, риска развития вторичного ОП, других осложнений РА остается чрезвычайно важной практической задачей [6, 14]. По-прежнему актуальна проблема достижения цели лечения – клинической ремиссии либо минимальной активности заболевания, поскольку прогноз

во многом определяется сохраняющейся активностью ревматоидного воспаления. ОП, как следствие неблагоприятного течения РА, был подтвержден менее чем у трети пациентов амбулаторного звена только на основании стандартного обследования – рентгенографии либо КТ костей и суставов. Вполне возможно, что в случае скрининга на ОП с применением высокоинформативных методов диагностики этого заболевания, таких как двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – ДХА, частота выявления ОП у лиц с РА оказалась бы существенно выше.

Что касается факторов, влияющих на риск развития ОП, то из традиционных ФР наиболее частыми у пациентов с РА оказались женский пол, возраст старше 50 лет у женщин, низкая физическая активность, а при сравнении частоты присутствия различных ФР у лиц с доказанным ОП оказалось, что наряду с этими ФР имеет место ассоциация ОП с показателем ИМТ менее 20 кг/м². Особое значение в развитии ОП при РА имеют болезнь-обусловленные ФР ОП. Анализ взаимосвязи между клиническими особенностями РА и наличием рентгенологически подтвержденного ОП показал, что высокая и умеренная активность заболевания, рентгенологическая прогрессия, серопозитивность по РФ и АЦЦП чаще сочетаются с системным ОП. Наряду с этим следует подчеркнуть и вклад противоревматической терапии в развитие остеопенического синдрома у пациентов с РА. Как следует из полученных нами результатов, у всех пациентов с доказанным ОП имела место гормонозависимость, обусловленная длительным приемом ГК в средних и малых дозах.

Таким образом, приведенные данные подтверждают тот факт, что механизм развития ОП при РА является многокомпонентным, он включает в себя комбинированное воздействие традиционных и болезнь-ассоциированных факторов, в том числе применение системных ГК в связи с сохраняющейся активностью РА. При ведении пациентов в амбулаторном звене целесообразно учитывать риск развития ОП у этой категории больных, основываясь на достаточно простом и доступном анализе ключевых традиционных и специфических для РА ФР.

Список литературы / References

1. Дыдыкина И. С., Алексеева Л. И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, фактор риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология, 2011. № 5. С. 13–17.
2. Дыдыкина П. С., Петрова Е. В., Дыдыкина И. С. и др. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды: предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 397–402.
3. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., СТИН, 1997. 429 с.
4. Насонов Е. Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации. Consilium medicum, 2002, 4, 8.
5. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О. М. Лесняк. М. ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.
6. Никитинская О. А., Торопцова Н. В., Демин Н. В. и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результат программы («Остеоскрининг Россия»). Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (3): 310–315.
7. Островский А. Б., Оттева Э. Н., Тарнавская Т. С. Остеопороз при ревматоидном артрите. Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 4. С. 142–145.
8. Подворотова М. М., Дыдыкина П. С., Петрова Е. В., Раскина Т. А., Сорочка В. Н., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Алексеева Л. И. Остеопороз при ревматоидном артрите: факторы риска развития остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 5. С. 121.
9. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica 2020 application package.
10. Российские клинические рекомендации. Ревматология под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 464 с.
11. Таскина Е. А., Алексеева Л. И. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014. 52 (5): 562–571.
12. Brosch S, Redlich K, Pletschmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. Acta Med Austriaca. 2003; 30 (1): 1–5.
13. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Wallbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalized osteoporosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2003; 62: 617–623.
14. Hauberg G, Ostavik RE, Uhlig JA et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo RA Register. Ann Rheum Dis 2002; 61: 1085–1089.

Статья поступила / Received 07.06.21

Получена после рецензирования / Revised 08.06.21

Принята к публикации / Accepted 09.06.21

Сведения об авторах

Ансарова Анна Амирановна, аспирант кафедры¹, врач-терапевт².

ORCID: 0000-0001-8580-8305

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры¹, врач-терапевт².

ORCID: 0000-0002-8837-3674

Звоноренко Максим Сергеевич, аспирант кафедры¹, врач-терапевт².

ORCID: 0000-0002-5335-9151

Солоденкова Карина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры³.

ORCID: 0000-0003-3131-5737

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹.

ORCID: 0000-0002-7588-8089

About authors

Ansarova Anna A., resident of Internal Disease Dept¹, therapist².

ORCID: 0000-0001-8580-8305

Kalinina Elena V., PhD Med, associated professor at Internal Disease Dept¹, therapist².

ORCID: 0000-0002-8837-3674

Zvonorenko Maxim S., resident of Internal Disease Dept¹, therapist².

ORCID: 0000-0002-5335-9151

Solodenkova Karina S., PhD Med, associated professor at Out-Patient Internal Disease Dept³.

ORCID: 0000-0003-3131-5737

Babaeva Aida R., DM Sci, professor, head of Internal Disease Dept¹.

ORCID: 0000-0002-7588-8089

¹Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Поликлиника № 4», Волгоград

³Кафедра поликлинической терапии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Ансарова Анна Амирановна. E-mail: dr.ansarov@mail.ru

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Polyclinic No. 4, Volgograd, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ansarova Anna A. E-mail: dr.ansarov@mail.ru

Для цитирования: Ансарова А. А., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Солоденкова К. С., Бабаева А. Р. Анализ факторов риска развития остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом: данные реальной клинической практики. Медицинский алфавит. 2021; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-40-46>

For citation: Ansarova A. A., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Solodenkova K. S., Babaeva A. R. Osteoporosis risk factors analysis in rheumatoid arthritis patients: data from real practice. Medical alphabet. 2021; (16): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-40-46>



Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных иммуноопосредованных заболеваниях

Т. Ю. Нуриахметова¹, И. Х. Валева¹, Я. О. Шевнина², Н. А. Черемина³, Е. В. Сухорукова³, Т. Б. Сибгатуллин⁴, А. Г. Васильев⁵, Д. И. Абдулганиева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», г. Симферополь

³ГАОУ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань

⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

⁵ГАОУ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить концентрацию и иммуногенность ингибиторов ФНО-а и их связь с эффективностью у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. В исследование включено 104 пациента с РЗ (48,1%) и ВЗК (51,9%), получавших инфликсимаб (ИНФ, 30,8%), адалимумаб (АДА, 38,5%) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП, 30,8%). Оценивалась эффективность препарата, измерялись минимальная остаточная концентрация иФНО-а и уровень антител к ним. У 30 пациентов оценка концентрации иФНО-а и уровня антител производилась дважды с интервалом 15 [13; 17] месяцев.

Результаты. Ингибиторы ФНО-а были эффективны у 77 (74%) пациентов. В группе ВЗК и РЗ частота развития неэффективности составила 33,3 и 18,0%, неэффективность ЦЗП встречалась только в группе ВЗК ($p = 0,024$). Низкая концентрация иФНО-а выявлена на первом визите у 29 (53,7%) пациентов с ВЗК и 24 (48,0%) с РЗ, на втором визите – у 4 (36,4%) пациентов с ВЗК и 9 (47,4%) с РЗ. У всех пациентов с РЗ, не отвечавших на терапию ИНФ и ЦЗП, определялась субтерапевтическая концентрация ($p = 0,047$), в группе ВЗК – лишь в 64,3% случаев ($p > 0,050$). На первом визите АТ к иФНО-а обнаружены у 24 (23,1%) пациентов, на втором визите – у 7 (23,3%) исключительно в группе РЗ ($p = 0,019$), у 5 из них повторно. Формирование АТ было ассоциировано с 27,8% случаев ускользания эффекта иФНО-а при ВЗК и 22,2% случаев неэффективности при РЗ ($p > 0,050$).

Выводы. Частота эффективности иФНО-а не различалась между РЗ и ВЗК, неэффективность ЦЗП наблюдалась исключительно у пациентов с ВЗК. У пациентов с РЗ выявлена достоверная связь между неэффективностью и низкой концентрацией иФНО-а. Частота формирования АТ не различалась между группами заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, иммуногенность, эффективность ингибиторов ФНО-а.

ВОЗМОЖНЫЙ КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: наборы для ИФА для определения концентрации иФНО-а и уровня антител к ним были закуплены на средства гранта, предоставленного ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма» не принимало участие в обработке результатов, написании текста статьи и ее одобрении.

Effectiveness of tumor necrosis factor a inhibitors and their concentration and immunogenicity: features in various immune-mediated diseases

T. Yu. Nuriakhmetova¹, I. Kh. Valeeva¹, Ya. O. Shevnina², N. A. Cheremina³, E. V. Sukhorukova³, T. B. Sibgatullin⁴, A. G. Vasiliev⁵, D. I. Abdulganieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko, Simferopol

³Republican Clinical Hospital, Kazan

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Medical and Sanitary Unit, Kazan

⁵City Clinical Hospital No. 7, Kazan

SUMMARY

Aim. To compare the concentration and immunogenicity of TNF- α inhibitors (TNFi) and their relationship with efficacy in patients with rheumatic diseases (RD) and inflammatory bowel diseases (IBD).

Materials and methods. The study included 104 patients with RD (48.1%) and IBD (51.9%) who received infliximab (INF, 30.8%), adalimumab (ADA, 38.5%) and certolizumab pegol (CZP, 30.8%). We assessed the efficacy of the drug, trough concentration of TNFi and the level of antibodies. In 30 patients, the concentration of TNFi and the level of antibodies were assessed twice with an interval of 15 [13; 17] months.

Results. TNF- α inhibitors were effective in 77 (74%) patients. In the group of IBD and RD, the incidence of inefficiency was 33.3% and 18.0%, the ineffectiveness of CZP was found only in IBD group ($p = 0.024$). A low concentration of TNFi was detected at the first visit in 29 (53.7%) patients with IBD and 24 (48.0%) with RD, at the second visit in 4 (36.4%) patients with IBD and 9 (47.4%) with RD. In all patients with RD who did not respond to INF and CZP, the subtherapeutic concentration was determined ($p = 0.047$), in the IBD group – only in 64.3% cases ($p > 0.050$). At the first visit, antibodies to TNFi were found in 24 (23.1%) patients, at the second visit in 7 (23.3%) exclusively in the RD group ($p = 0.019$), in 5 of them repeatedly. The formation of Ab was associated with 27.8% of cases of escape of the effect of TNF- α in IBD and 22.2% of cases of ineffectiveness in RD ($p > 0.050$).

Conclusions. The incidence of TNF- α efficacy did not differ between RD and IBD, CZP ineffectiveness was observed exclusively in patients with IBD. In patients with RD, a significant relationship was found between ineffectiveness and low concentration of TNFi. The frequency of Ab formation did not differ between the groups of diseases.

KEY WORDS: rheumatic diseases, inflammatory bowel diseases, immunogenicity, TNF- α inhibitor efficacy.

POSSIBLE CONFLICT OF INTEREST: ELISA kits for determining the concentration of ITNF- α and the level of antibodies to them were purchased using a grant provided by Novartis Pharma LLC. Novartis Pharma LLC did not take part in the processing of the results, writing the text of the article and its approval.

Введение

Одной из актуальных проблем при лечении иммуноопосредованных заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли – α (иФНО- α), является «ускользание» от ответа, которое развивается у 30–40% пациентов, а также первичная неэффективность, то есть неэффективность препарата, развившаяся в течение первых 12 недель лечения, частота которой, по данным литературы, варьирует от 10 до 30% [1]. В качестве причин такой неэффективности рассматриваются различные факторы, в том числе особенности фармакокинетики и иммуногенности препаратов, являющиеся важными предикторами ответа на иФНО- α [2]. Считается, что особенности основного иммуновоспалительного заболевания могут влиять на эти факторы, приводя к различиям в эффективности лечения и в механизмах «ускользания» от ответа. На сегодняшний день имеются лишь единичные исследования различий иммуногенности иФНО- α между нозологиями и их группами [2, 3]. Вполне возможно, что исследование особенностей эффективности иФНО- α и ее связи с иммуногенностью этих препаратов при различных нозологиях из разных групп с прямым их сравнением между собой позволит выявить общие механизмы «ускользания».

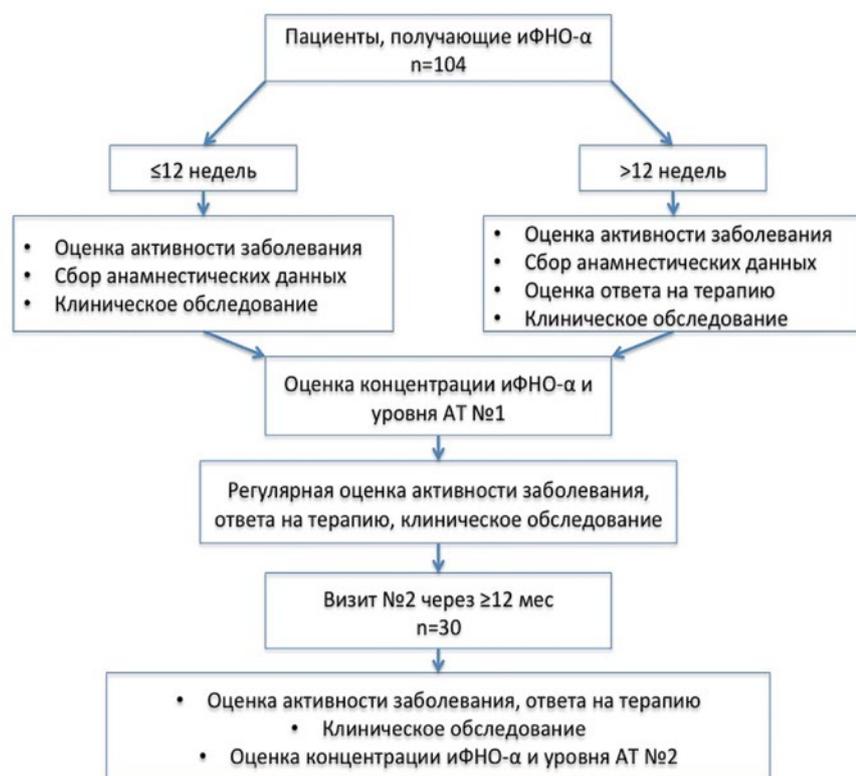


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1
Характеристика пациентов

	АС, n = 36	РА, n = 14	БК, n = 39	ЯК, n = 15	
ИНФ	9	0	12	11	
АДА	18	9	9	4	
ЦЗП	9	5	18	0	
Мужчин	27 (75%)	3 (21,4%)	22 (56,4%)	7 (46,7%)	
Женщин	9 (25%)	11 (78,6%)	17 (43,6%)	8 (53,3%)	
Средний возраст, лет	39,23 ± 1,82	45,57 ± 3,40	32,92 ± 1,80	38,13 ± 2,66	
Активность заболевания	Низкая	10 (34,5%)	3 (23,1%)	15 (45,5%)	8 (53,3%)
	Умеренная	11 (37,9%)	7 (53,8%)	12 (36,4%)	5 (33,3%)
	Высокая и очень высокая	8 (27,6%)	3 (23,1%)	6 (18,2%)	2 (13,3%)
Длительность терапии	9 [3,0; 50,5]	7 [5,0; 10,0]	5 [2,5; 16,0]	5 [4,5; 18,0]	
иФНО- α в анамнезе	10 (27,8%)	2 (14,3%)	10 (25,6%)	4 (26,7%)	

Материал и методы

Данное наблюдательное проспективное исследование было проведено на базе отделений ревматологии и гастроэнтерологии ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ, ГАУЗ «ГКБ № 7», медсанчасти ФГАОУ ВО «КФУ» и ГБУЗ РК «РКБ имени Н. А. Семашко» в 2016–2020 годах. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование было включено 104 пациента (59 [56,7%] мужчин и 45 [43,3%] женщин) с верифицированными диагнозами анкилозирующего спондилита ($n = 36$; 34,6%), ревматоидного артрита ($n = 14$; 13,5%), болезни Крона ($n = 39$; 37,5%) и язвенного колита ($n = 15$; 14,4%). Пациенты получали лечение инфликсимабом ($n = 32$; 30,8%), адалимумабом ($n = 40$; 38,5%) и цертолизумабом пэгол ($n = 32$; 30,8%). 26 пациентам ранее проводилась терапия другими иФНО- α . 25 пациентов на момент включения в исследование получали иФНО- α менее 3 месяцев (2,0 [1,5; 2,5] месяца). Длительность терапии остальных пациентов ($n = 79$) составила 10 [7; 31] месяцев. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов проспективно оценивалась эффективность препарата с измерением минимальной остаточной концентрации иФНО- α и уровня антител к ним в сыворотке крови, забранной в день включения в исследование непосредственно перед плановым введением препарата. У 30 пациентов забор крови для оценки концентрации иФНО- α и уровня антител производился дважды с интервалом 15 [13; 17] месяцев. Полный период наблюдения за пациентами составил 23 [8; 24] месяца после включения в исследование.

Активность заболевания оценивалась с применением соответствующих международных индексов активности для каждого заболевания. При АС применялись индексы BASDAI (Bath AS Disease Activity Index, Басовский индекс активности АС) и ASDAS-СРБ (AS Disease Activity Score, счет индекса активности АС, С-реактивный белок), а также BASFI (Bath AS Functional Index, Басовский функциональный индекс АС)

для оценки функции позвоночника. У пациентов с РА использовался индекс активности заболевания DAS28 (Disease Activity Score 28). При БК использовали индекс CDAI (Crohn's Disease Activity Index, индекс активности болезни Крона–Беста), а при ЯК – критерии Truelove–Witts. Для оценки ответа на терапию иФНО- α у пациентов с АС применялись критерии ASAS (ASAS20, Assessment of Spondylo Arthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартритов), у пациентов с РА – критерии ACR 20 (критерии Американского колледжа ревматологии – 20), у пациентов с БК – снижение CDAI на ≥ 100 баллов, у пациентов с ЯК – индекс Мейо.

Минимальная остаточная концентрация иФНО- α и антител к ним определялась в сыворотке крови, забранной непосредственно перед плановым введением препарата методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью готовых коммерческих наборов SHIKARI Q-INFLIXI, Q-ADA, Q-CERT, Q-ATI, Q-ATA компании Matriks Biotek (Турция), а также Anti-Certolizumab pegol ELISA компании IBL-America (США). Все процедуры анализа проводились в соответствии с прилагаемой к набору инструкцией. Низкой считалась концентрация менее 5 мкг/мл для ИНФ, 7,5 мкг/мл – для АДА и 20 мкг/мл – для ЦЗП при ВЗК и менее 1 мкг/мл – для ИНФ, 5 мкг/мл – для АДА и 17 мкг/мл – для ЦЗП при РЗ. Данные уровни были установлены в соответствии с данными литературы [4, 5, 6].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 (Statsoft, США). При сравнении групп по количественным признакам с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента для независимых групп (предположение равенства дисперсий в группах). При отличии распределения от нормального достоверность межгрупповых различий по количественным признакам определялась по U-критерию Манна–Уитни. Различия частот выявлялись по критерию χ^2 или критерию Фишера. Отношение шансов (ОШ)

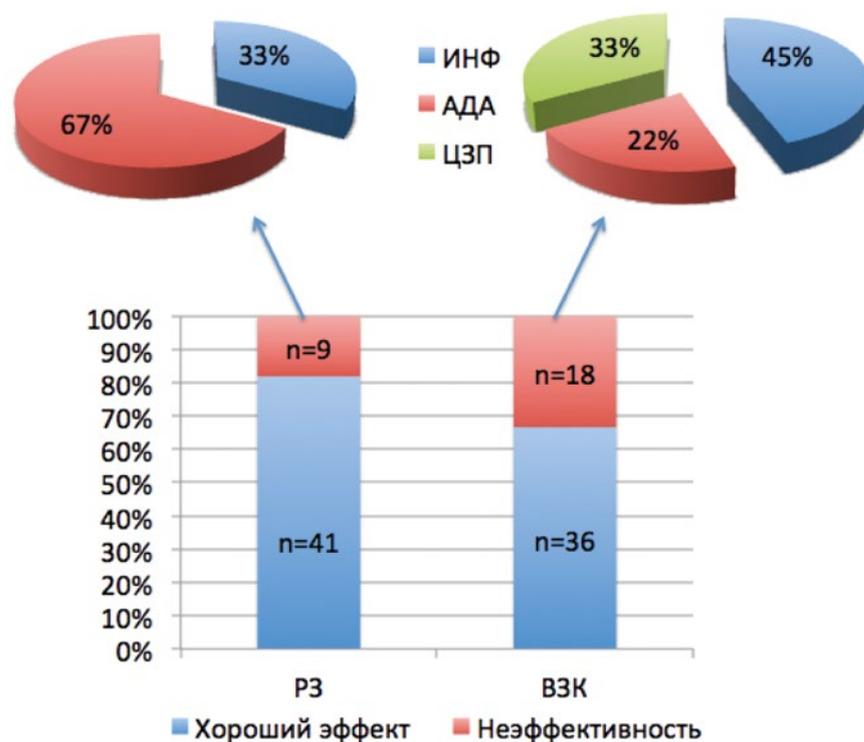


Рисунок 2. Частота развития неэффективности иФНО- α

рассчитывалось с помощью логистической регрессии. При корреляционном анализе рассчитывался коэффициент непараметрической (ранговой) корреляции Спирмена. Значимыми различия считались при $p < 0,05$ (за исключением множественных сравнений, при которых в значение p вносилась соответствующая поправка).

Результаты

За период наблюдения иФНО- α были эффективны у 77 (74%) пациентов. Неэффективность иФНО- α развилась у 27 пациентов (рис. 2), из них у двоих наблюдалась первичная неэффективность (то есть неэффективность, развившаяся в течение первых 12 недель лечения). В группе ВЗК и РЗ частота развития неэффективности составила 33,3 и 18,0% соответственно (рис. 2), достоверные различия выявлены лишь среди пациентов, получавших ЦЗП (33,3% при ВЗК против 0,0% при РЗ; $p = 0,024$).

Мы проанализировали потенциальное влияние дополнительных факторов на эффективность иФНО- α . Было выявлено, что в группе РЗ, в отличие от пациентов с ВЗК, неэффективность иФНО- α наблюдалась преимущественно в возрасте 30–40 лет (ОР = 7,11; 95% ДИ: 1,478–34,210; $p = 0,015$). В группе ВЗК большинство пациентов с неэффективностью иФНО- α (78,6%) получали в качестве сопутствующей терапии азатиоприн ($p = 0,048$). Кроме того, у всех пациентов с ВЗК и неэффективностью АДА наблюдался псевдополипоз ($p = 0,007$). Среди всех пациентов, включенных в исследование, неэффективность ЦЗП наблюдалась чаще у пациентов без внескелетных и внекишечных проявлений ($p = 0,05$).

У всех пациентов были определены концентрация иФНО- α и уровни АТ к ним. Медиана концентрации АДА при ВЗК составила 11,63 [3,33; 13,70] мкг/мл, при РЗ – достоверно ниже – 2,59 [0,74; 9,85] мкг/мл ($p = 0,033$). Медианы концентрации ИНФ при ВЗК и РЗ составили соответственно 1,44 [0,58; 3,26] и 0,58 [0,16; 1,72] мкг/мл, при этом наблюдалась тенденция к более высокой концентрации ИНФ при ВЗК, чем при РЗ ($p = 0,066$). Средняя концентрация ЦЗП $30,05 \pm 3,12$ мкг/мл при ВЗК и $26,39 \pm 4,08$ мкг/мл при РЗ, достоверных различий между нозологиями не выявлено ($p > 0,05$).

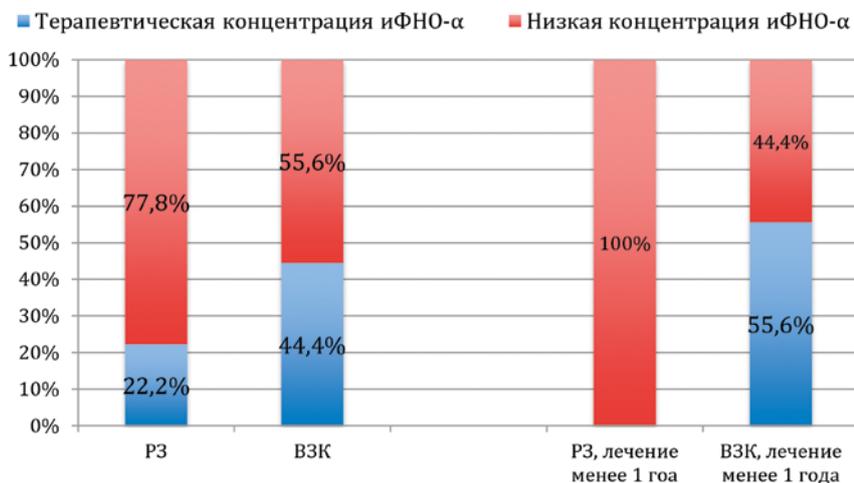


Рисунок 3. Концентрация иФНО-α у пациентов с неэффективностью лечения

Была определена связь концентрации отдельных иФНО-α с особенностями течения заболевания. Так, наличие внескелетных проявлений у пациентов с РЗ сопровождалось снижением концентрации ЦЗП в сыворотке крови (18,88 [14,72; 24,90] против 33,88 [19,38; 47,08] мкг/мл; $p = 0,043$). Аналогично, у пациентов с ВЗК при наличии сакроилиита концентрация ИНФ была ниже, чем в его отсутствие (0,42 [0,30; 0,50] против 1,62 [0,91; 3,90] мкг/мл; $p = 0,038$). При ВЗК наблюдалось увеличение концентрации АДА при большей длительности терапии (Ro Спирмена 0,643, $p = 0,018$; $\beta = 0,613$, $p = 0,026$, $R^2 = 31,9\%$) и ее уменьшение при меньшем ИМТ (Ro Спирмена $-0,687$, $p = 0,010$; $\beta = 0,661$, $p = 0,014$, $R^2 = 38,6\%$).

Концентрация ниже рекомендованных целевых уровней выявлена на первом визите у 29 (53,7%) пациентов с ВЗК и 24 (48%) с РЗ, на втором визите – у 4 (36,4%) пациентов с ВЗК и 9 (47,4%) с РЗ, среди которых у всех, кроме одного пациента с АС, низкая концентрация иФНО-α выявлена повторно. Частота выявления субтерапевтической концентрации иФНО-α оказалась достоверно выше в группе ВЗК у женщин, получавших иФНО-α менее года (61,1 против 18,8%; $p = 0,017$), а в группе РЗ – у мужчин, получавших АДА (70,6 против 27,3% при ВЗК; $p = 0,050$). Кроме того, выявлена тенденция к более частому выявлению низкой концентрации ИНФ среди мужчин с ВЗК, чем с РЗ (100,0 против 62,5%; $p = 0,069$). Частота выявления низкой концентрации не зависела от дозы иФНО-α на кг массы тела.

У 17 (63%) пациентов с неэффективностью лечения на момент взятия анализа крови определена низкая концентрация иФНО-α (рис. 3). В группе РЗ у 7 (77,8%) из 9 пациентов неэффективность иФНО-α была ассоциирована с субтерапевтической концентрацией препарата. В группе ВЗК у 10 из 18 (55,6%) пациентов, не отвечающих на лечение, причиной также могла быть низкая концентрация иФНО-α.

При отдельном анализе пациентов с отрицательными АТ была выявлена тенденция к связи между неэффективностью лечения и концентрацией иФНО-α ниже целевых значений только в группе РЗ (71,4 против 28,6% с терапевтической концентрацией; $p = 0,073$), но не ВЗК (53,8 против 46,2%; $p > 0,050$).

В группе пациентов с РЗ с длительностью лечения менее года, в отличие от пациентов с ВЗК (рис. 3), все случаи неэффективности иФНО-α сопровождалась низкой концентрацией препарата в сыворотке ($p = 0,040$). Из всех иФНО-α достоверная связь между минимальной остаточной концентрацией и эффективностью лечения отсутствовала в группе АДА. У всех пациентов с РЗ, не отвечавших на терапию ИНФ и ЦЗП, определялась субтерапевтическая концентрация препарата ($p = 0,047$), в то время как в группе ВЗК лишь 64,3% случаев неэффективности ИНФ и ЦЗП сопровождалась низкой концентрацией этих препаратов, значимых связей между неэффективностью и концентрацией выявлено не было ($p > 0,050$).

На первом визите положительные АТ к иФНО-α обнаружены у 24 пациентов. АТ к ИНФ выявлены у 6 (18,8%) пациентов (по 2 в группе АС, БК и ЯК), АТ к АДА – у 7 (17,5%) пациентов (АС – $n = 3$, РА – $n = 3$, ЯК – $n = 1$), АТ к ЦЗП – у 11 (34,4%) пациентов (АС – $n = 4$, РА – $n = 1$, БК – $n = 6$). Частота выявления АТ не различалась между группами нозологий.

На втором визите АТ выявлены у 7 пациентов исключительно в группе РЗ ($p = 0,019$): к ИНФ у 2 (25%) пациентов с АС, к АДА у 2 (22,2%) пациентов (по одному с АС и РА), к ЦЗП у 3 (33,3%) пациентов с АС. У 5 из этих пациентов АТ выявлялись при первом визите, у остальных 2 пациентов с АС с формированием АТ ко второму визиту наблюдалось ускользание от ответа на иФНО-α.

Мы проанализировали связь АТ к иФНО-α с эффективностью этих препаратов. Формирование АТ было ассоциировано с 27,8% случаев ускользания эффекта иФНО-α при ВЗК и 22,2% случаев неэффективности при РЗ ($p > 0,050$). У 18 (17,3%) пациентов иФНО-α были эффективны несмотря на наличие АТ. Среди пациентов с РЗ, получавших терапию менее года, положительные АТ не сопровождалась ускользанием эффекта препарата, в то время как в группе ВЗК половина пациентов со сформировавшимися АТ перестали отвечать на лечение ($p = 0,033$).

В группе РЗ в 35,7% случаях положительные АТ выявлялись при длительности лечения более года ($p > 0,050$), при этом у 2 пациентов наблюдалось ускользание от ответа на терапию. При ВЗК при длительности лечения более года АТ выявлены лишь у одного пациента с хорошим ответом на терапию. Остальные АТ в группе ВЗК формировались только у пациентов, получающих лечение менее года ($p = 0,093$).

Медианы уровней АТ к иФНО-α представлены в таблице 2. Уровень АТ к ИНФ и АДА достоверно не различался между группами РЗ и ВЗК. Среди пациентов с положительными АТ к ЦЗП выявлена тенденция к большему уровню АТ в группе РЗ, чем ВЗК (10,7 [4,90; 62,35] против 3,35 [3,10; 3,85] мкг/мл; $p = 0,064$).

		АТ+		АТ-	
		РЗ, n =	ВЗК, n =	РЗ, n =	ВЗК, n =
ИНФ	Уровень АТ к ИНФ, нг/мл	4103,68 \pm 1798,93	1347,54 \pm 257,08	0,00 [0,00; 15,05]	0,00 [0,00; 15,78]
	Концентрация ИНФ, мкг/мл	0,07 [0,06; 0,67]	0,45 [0,16; 0,77]	0,92 [0,48; 1,76]	1,58 [0,58; 3,62]
АДА	Уровень АТ к АДА, нг/мл	503,57 [456,99; 5957,54]	198,69	0,05 [0,00; 3,22]	0,00 [0,00; 0,00]
	Концентрация АДА, мкг/мл	0,72 \pm 0,20	1,61	5,29 [2,45; 11,90]	11,99 [4,49; 13,98]
ЦЗП	Уровень АТ к ЦЗП, нг/мл	10,7 [4,90; 62,35]	3,35 [3,10; 3,85]*	2,48 [2,45; 2,6]	2,45 [2,35; 2,60]
	Концентрация ЦЗП, мкг/мл	18,89 [17,19; 30,42]	20,35 [15,25; 28,23]	29,38 [20,75; 34,92]	32,59 [27,45; 43,37]

Примечание: * – $p = 0,064$.

В группе РЗ уровни АТ к иФНО- α , за исключением ИНФ, обратно коррелировали с концентрацией соответствующих препаратов в сыворотке (R_0 Спирмена $-0,577$, $p = 0,012$ – для АДА и R_0 Спирмена $-0,637$, $p = 0,000$ – для ЦЗП). Среди пациентов с ВЗК такая корреляция была выявлена для всех иФНО- α (R_0 Спирмена $-0,565$ для ИНФ, $p = 0,003$; R_0 Спирмена $-0,531$ для ЦЗП, $p = 0,009$; R_0 Спирмена $-0,646$ для АДА, $p = 0,009$). При этом в группе ВЗК при анализе характера связи было выявлено, что с увеличением уровня АТ к АДА на 1 единицу концентрация АДА снижалась на 0,678 пункта ($\beta = -0,678$, $p = 0,005$, $R^2 = 41,9\%$).

Длительность лечения среди пациентов с РЗ прямо коррелировала с уровнем АТ к ИНФ (R_0 Спирмена $0,756$; $p = 0,030$), а у пациентов с ВЗК – с уровнем АТ к ЦЗП (R_0 Спирмена $0,486$, $p = 0,050$; $\beta = 0,839$, $p = 0,000$; $R^2 = 68,3\%$). Кроме того, выявлена корреляция уровня АТ к отдельным иФНО- α с определенными особенностями пациентов. Так, среди пациентов с РЗ, получавших ЦЗП, уровень АТ прямо коррелировал с ИМТ (R_0 Спирмена $0,646$; $p = 0,032$). Также, что интересно, при наличии у пациентов с ВЗК гормонозависимости АТ к АДА у них не определялись (0,00 [0,00; 0,00] против 3,59 [0,00; 89,80] нг/мл; $p = 0,061$).

Обсуждение

Эффективность терапии иФНО- α , согласно данным литературы, широко варьирует: от 20% для РА и АС до 45% и выше при БК и ЯК [7, 8]. Данные группы нозологий, по-видимому, существенно различаются между собой по частоте развития неэффективности терапии и иммуногенности, хотя крупные прямые сравнительные исследования на сегодняшний день до сих пор не были проведены. Лишь единичные публикации сравнивали ответ на ИНФ и его иммуногенность у пациентов с ревматическими заболеваниями и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Так, в метаанализе, опубликованном в 2013 году, было показано, что пациенты с РА значительно хуже отвечали на иФНО- α , чем пациенты с ВЗК и спондилоартритами, эффект у которых был сопоставим [9]. При этом, что интересно, иммуногенность отдельных иФНО- α оказалась более выраженной при ревматических заболеваниях, чем при ВЗК [10].

В нашей работе мы сравнили между собой эффективность лечения иФНО- α пациентов с ревматическими заболеваниями (АС и РА) и воспалительными заболеваниями кишечника (БК и ЯК), а также ее связь с концентрацией препаратов и наличием АТ к ним. Ингибиторы ФНО- α оказались неэффективны у 18% при РЗ и 33,3% пациентов при

ВЗК, АТ и низкая концентрация выявлены у 20,4 и 48,0% пациентов в группе РЗ и у 28,0 и 51,9% пациентов с ВЗК соответственно. Эти данные сопоставимы с результатами, опубликованными ранее разными авторами [2, 11].

Известно, что концентрация иФНО- α менее определенных целевых значений и формирование АТ к ним ассоциированы со снижением клинического ответа. В свою очередь, на эти параметры влияют особенности пациента и основного заболевания и фармакокинетика лекарственного средства.

В нашем исследовании большая часть случаев ускользания эффекта иФНО- α в группе РЗ (77,8%) оказалась ассоциирована с формированием АТ, низкой концентрацией препарата или их сочетанием. В группе ВЗК, несмотря на большую частоту выявления низкой концентрации, особенно у женщин, неэффективность иФНО- α реже можно было объяснить субтерапевтической концентрацией препарата (лишь 66,7% случаев). Это позволяет предположить наличие других механизмов потери эффекта.

Согласно данным литературы, альтернативными путями ускользания от ответа могут быть дисрегуляция активации Т-лимфоцитов, изменение целевого патогенетического механизма, деградация иФНО- α матриксными металлопротеиназами в воспаленной слизистой оболочке кишки и многочисленные генетические факторы [12]. Кроме того, при ВЗК существует повышенная воспалительная нагрузка и наблюдаются дополнительные потери иФНО- α со стулом, что обуславливает более высокие целевые значения концентрации препаратов в сыворотке крови, принятые для этих пациентов [13, 14].

Среди наших пациентов у двух участников исследования с РЗ наблюдалось формирование АТ позже 12 месяцев от начала лечения, которое сопровождалось эффектом ускользания. При этом в группе ВЗК наличие у одного пациента положительных АТ после года лечения никак не влияло на эффект терапии. Вероятно, в данном случае сформировались так называемые транзистентные АТ, описанные именно при ВЗК, которые отличаются от персистирующих АТ, снижающих эффективность и появляющихся преимущественно (90%) на первом году лечения, тем, что они могут выделяться в течение всей длительности лечения иФНО- α и не влияют на эффективность иФНО- α [15].

У наших пациентов наблюдалась четкая корреляция между низкой концентрацией иФНО- α и наличием АТ. Одномоментное определение концентрации препарата и уровня АТ не позволяет узнать, какой фактор первичный, а какой является следствием в паре «низкая концентрация – антитела».

Эволюционно сложилось так, что по отношению к белкам с низкой концентрацией в крови иммунологическая толерантность снижена, что объясняет возможность стимулирования иммуногенности низкой концентрацией препарата в сыворотке [16]. В свою очередь, формирование АТ к иФНО-α приводит к формированию иммунных комплексов, стимулирующих выведение препарата ретикулоэндотелиальной системой, снижая его концентрацию и эффективность [17].

Заключение

Частота эффективности иФНО-α не различалась между РЗ и ВЗК, за исключением ЦЗП, неэффективность которого наблюдалась исключительно у пациентов с ВЗК. На эффективность иФНО-α влияли различные факторы: внескелетные и внекишечные проявления, возраст при РЗ, сопутствующая терапия при ВЗК. При ВЗК, в зависимости от иФНО-α, наблюдалась более высокая или низкая концентрация препарата, чем при РЗ. На концентрацию иФНО-α влияли определенные внескелетные и внекишечные проявления, а при ВЗК, кроме того, – длительность терапии и ИМТ. У пациентов с РЗ, получавших лечение менее года, в отличие от ВЗК, выявлена достоверная связь между неэффективностью и низкой концентрацией иФНО-α. Частота формирования АТ не различалась между группами заболеваний. При длительности лечения менее года при ВЗК, в отличие от РЗ, АТ сопровождали 50% случаев неэффективности, а при длительности терапии более года неэффективность была обусловлена антителами только в группе РЗ.

Список литературы / References

1. Finckh A., Simard J. F., Gabay C., Guerne P. A. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 746–752.
2. Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *Bio Drugs.* 2017; 31: 299–316. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0231-8>

Сведения об авторах

Нуриахметова Татьяна Юрьевна, ассистент кафедры госпитальной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-1902-4964

Валеева Ильдрия Хайруллоевна, д.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории¹.
ORCID: 0000-0003-3707-6511

Шевнина Яна Олеговна, врач-ревматолог консультативной поликлиники².
E-mail: janashevchina1@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0497-4630

Черемина Наталья Александровна, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии³. ORCID: 000-0002-5856-5050

Сухоруклова Елена Васильевна, врач-ревматолог отделения ревматологии³.
ORCID: 0000-0001-6274-4636

Сибгатуллин Тимур Булатович, зав. ревматологическим отделением медико-санитарной части⁴. ORCID: 0000-0002-8898-3165

Васильев Артем Геннадьевич, врач-ревматолог ревматологического отделения⁵. ORCID: 0000-0002-8686-6184

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., проф., проректор, зав. кафедрой госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0001-7069-2725

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко», г. Симферополь

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», г. Казань

⁴ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

⁵ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7», г. Казань

Автор для переписки: Нуриахметова Татьяна Юрьевна.
E-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com

Для цитирования: Нуриахметова Т. Ю., Валеева И. Х., Шевнина Я. О., Черемина Н. А., Сухоруклова Е. В., Сибгатуллин Т. Б., Васильев А. Г., Абдулганиева Д. И. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли – и их концентрация и иммуногенность: особенности при различных иммуноопосредованных заболеваниях. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-47-52>

3. Guirgis M., Favre dit Jeanfavre M., Benaim C. et al. Comparison of infliximab immunogenicity in inflammatory arthritis versus inflammatory bowel disease patients in routine clinical practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
4. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–34. [10.1053/j.gastro.2017.07.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.032).
5. Klotz U. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokin* 2007; 46: 645–660.
6. Paul S, Marotte H, Kavanaugh A, Goupille P, Kvien TK, de Longueville M, Mullen D, Sandborn WJ, Vande Casteele N, Exposure-Response Relationship of Certolizumab Pegol and Achievement of Low Disease Activity and Remission in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Transl Sci.* 2020 Jul; 13 (4): 743–751. DOI: 10.1111/cts.12760.
7. On behalf of BIOBADABRASIL et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin. Rheumatol.* 2015. Vol. 34, No. 5. P. 921–927.
8. Qiu Y, Chen BL, Mao R, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF-alpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017; 52 (5): 535–554. DOI: 10.1007/s00535-017-1324-3.
9. JR Maneiro; E Salgado; JJ Gomez-Reino. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (15): 1416–1428. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.7430.
10. Guirgis M., Favre dit Jeanfavre M., Benaim C. et al. Comparison of infliximab immunogenicity in inflammatory arthritis versus inflammatory bowel disease patients in routine clinical practice [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
11. Jung S.M. et al. Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Int. Immunopharmacol.* 2014; 21 (1): 20–25.
12. Scaldaferrì F., Pecere S., D'Amrosio D. et al. Emerging mechanisms of action and loss of response to infliximab in IBD: a broader picture. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access.* 2016; 5 (2): 206. <https://doi.org/10.4172/12167-0501.1000206>
13. Magro F., Rodrigues-Pinto E., Santos-Antunes J. et al. High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014; 8 (2): 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.07.005>
14. Brandse J.F., van den Brink G.R., Wildenberg M.E. et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 350–355. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.016.
15. Ungar B. et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63 (8): 1258–1264.
16. Kuriakose A., Chirmule N., Nair P. Immunogenicity of biotherapeutics: causes and association with posttranslational modifications. *J Immunol Res.* 2016; 1298473. DOI: 10.1155/2016/1298473.
17. Wolbink G.J. et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (3): 711–715.

Статья поступила / Received 12.04.21
Получена после рецензирования / Revised 14.05.21
Принята к публикации / Accepted 15.05.21

About authors

Nuriakhmetova Tatiana Yu., assistant at Dept of Hospital Therapy¹.
ORCID: 0000-0002-1902-4964

Valeeva Ildaria Kh., DBio Sci, senior researcher at Central Research Laboratory¹.
ORCID: 0000-0003-3707-6511

Shevchina Yana O., rheumatologist at Consultative Polyclinic².
ORCID: 0000-0003-0497-4630

Cheremina Natalia A., gastroenterologist at Dept of Gastroenterology³.
ORCID: 000-0002-5856-5050

Sukhorukova Elena V., rheumatologist at Dept of Rheumatology³.
ORCID: 0000-0001-6274-4636

Sibgatullin Timur B., head of Rheumatology Dept of Medical and Sanitary Unit⁴.
ORCID: 0000-0002-8898-3165

Vasiliev Artem G., rheumatologist at Rheumatology Dept⁵.
ORCID: 0000-0002-8686-6184

Abdulganieva Diana I., DM Sci, professor, vice-rector, head of Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7069-2725

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko, Simferopol

³Republican Clinical Hospital, Kazan

⁴Kazan (Volga Region) Federal University, Medical and Sanitary Unit, Kazan

⁵City Clinical Hospital No. 7, Kazan

Corresponding author: Nuriakhmetova Tatiana Yu.
E-mail: tatiananuriakhmetova@gmail.com

For citation: Nuriakhmetova T. Yu., Valeeva I. Kh., Shevchina Ya.O., Cheremina N. A., Sukhorukova E. V., Sibgatullin T. B., Vasiliev A. G., Abdulganieva D. I. Effectiveness of tumor necrosis factor-α inhibitors and their concentration and immunogenicity: features in various immune-mediated diseases. *Medical alpha-bet.* 2021; (16): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-47-52>



Минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе с остеоартритом коленного сустава



E. V. Усова



Ю. В. Аверкиева



Т. А. Раскина



М. В. Летаева



О. С. Малышенко



М. В. Королева

Е. В. Усова, Ю. В. Аверкиева, Т. А. Раскина, М. В. Летаева, О. С. Малышенко, М. В. Королева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить состояние минеральной плотности кости (МПК) у женщин в постменопаузе с остеоартритом (ОА) коленного сустава в зависимости от рентгенологической стадии.

Материалы и методы. В исследование были включены 56 женщин в возрасте от 44 до 75 лет. Диагноз ОА установлен согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1991). Для сравнительного анализа пациенты были разделены на две группы с учетом рентгенологической стадии: 1-я – 38 женщин с I-II рентгенологической стадией; 2-я – 18 больных с III-IV рентгенологической стадией. Рентгенография коленного сустава в переднезадней проекции проведена в фиксированном положении сгибания с использованием специальной рамки (SynaFlexer TM Plexiglass positioning frame; Synarc, США). МПК оценена методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника.

Результаты. Остеопенический синдром диагностирован у абсолютного большинства больных – в 52 (92,8%) случаях, из них остеопения – у 27 (48,2%) и остеопороз – у 25 (44,6%). Нормальная МПК зарегистрирована у 4 (7,1%) женщин. По частоте выявления остеопенического синдрома статистически значимых различий между исследуемыми группами не получено ($p > 0,050$). Установлено статистически значимое увеличение показателей МПК и T-критерия по мере прогрессирования ОА как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о значимой положительной корреляционной взаимосвязи между МПК шейки бедра и рентгенологической стадией ОА ($r = 501$; $p < 0,001$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии остеопенического синдрома у абсолютного большинства женщин в постменопаузе с ОА коленного сустава. Высокие показатели МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника ассоциируются с поздними рентгенологическими стадиями ОА коленного сустава.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, коленный сустав, минеральная плотность кости, женщины в постменопаузе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of knee joint

E. V. Usova, Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, M. V. Letaeva, O. S. Malyshechenko, M. V. Koroleva

Dept of Propedeutics of Internal Diseases of Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Objective. Study the state of mineral bone density (BMD) in postmenopausal women with osteoarthritis (OA) of the knee joint depending on the X-ray stage.

Materials and methods. The study included 56 women between 44 and 75 years of age. The diagnosis of OA is established according to the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR, 1991). For comparative analysis, patients were divided into two groups, taking into account the radiological stage: the 1st with 38 women with I-II radiology stage, the 2nd with 18 patients with III-IV radiology stage. The X-ray of the knee joint in the anterior projection is performed in a fixed bending position using a special frame (SynaFlexer TM Plexiglass positioning frame, Synarc Inc., USA). The BMD is estimated by a two-energy X-ray absorption technique in the femoral neck and lumbar spine.

Results. Osteopenic syndrome is diagnosed in 52 (92.8%) of the total number of patients, 27 (48.2%) have osteopenia and 25 (44.6%) have osteoporosis. Four women (7.1%) have a normal BMD. There is no statistically significant difference in the frequency of detection of the osteopenic syndrome between the groups studied ($p > 0.050$). Statistically significant increases in BMD and T-criteria have been found as the OA progresses in both the femoral neck and the lumbar spine. The correlation analysis results show a significant positive correlation between the BMD femoral neck and the OA X-ray stage ($r = 501$; $p < 0.001$).

Conclusions. The data show the presence of the osteopenic syndrome in the vast majority in postmenopausal women with OA of the knee joint. The high BMD values of the femur neck and lumbar spine are associated with the late X-ray stages of the OA of the knee joint.

KEY WORDS: osteoarthritis, knee joint, mineral bone density, postmenopausal women.

CONFLICT OF INTEREST. The research has not been sponsored. There are no conflict of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Введение

Остеоартритом (ОА) в мире страдают около 302 млн человек [1], причем приблизительно 65% из них – в возрасте 60 лет и старше. Каждый год диагноз впервые устанавливается более чем у 600 тыс. пациентов, но и эти данные не отражают истинной распространенности заболевания, поскольку не все пациенты обращаются за помощью в лечебные учреждения [2].

Другой важной проблемой современной медицины является остеопороз (ОП), который занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, паранеопластическими процессами и инфекционной патологией. В целом ОП страдают около 14 млн человек и еще 20 млн имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении (ОПе) [3].

Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу, в России среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОП выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота ОПе составляет 43 и 44% соответственно [4].

Взаимосвязь между ОА и ОП обсуждается в литературе с конца 1960-х годов. Так, М. Foss и Р. Vuers в 1972 году впервые установили аномальное увеличение МПК у больных с верифицированным ОА [5]. Теория об обратной связи ОА и ОП явилась предпосылкой к дальнейшему изучению патогенетических аспектов сосуществования этих заболеваний. Пионерской работой в области изучения взаимоотношений ОА и ОП стал обзор и метаанализ 36 клинических исследований из 16 стран Европы, Австралии и США (включено суммарно 37 тыс. человек, из них 11 тыс. – больные ОА различных локализаций), опубликованный J. Dequeker в 1996 году. Автором была сформулирована концепция об инверсивном отношении между двумя этими нозологиями, основанная на анализе результатов гистоморфологического исследования биоптатов костной ткани, подсчета индекса Синха, данных простой и двухфотонной абсорбциометрии [6].

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ОА коленных суставов

Показатель	Значение	
Количество больных, n (%)	56 (100)	
Возраст, лет, Me (Q1; Q4)	64,0 (58,3; 66,0)	
ИМТ, кг/м ²	23,8 (21,5; 28,7)	
Продолжительность ОА, лет, Me (Q1; Q4)	6,0 (4,0; 11;3)	
Рентгенологическая стадия по Kellgren-Lawrence, n (%)	I	12 (21,4)
	II	26 (46,4)
	III	15 (26,7)
	IV	3 (5,5)
ФК, n (%)	I	12 (21,4)
	II	41 (73,2)
	III	3 (5,4)
	IV	0 (0,0)
Боль по ВАШ, мм (M ± m)	48,10 ± 3,94	
Суммарный индекс WOMAC, баллов (M ± m)	647,0 ± 229,0	

Таблица 2
Структура коморбидной патологии у больных с ОА коленных суставов

Сопутствующие заболевания	Количество больных (n = 56)	
	Абс. число	Процент
Артериальная гипертензия	38	67,8
ИБС	26	46,4
ХОБЛ	12	21,4
Сахарный диабет 2 типа	4	7,1
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	3,6
Хронический холецистит	12	21,4
Хронический панкреатит	10	17,8
Желчнокаменная болезнь	14	25,0
Мочекаменная болезнь	8	14,3
Хронический пиелонефрит	24	42,9

В большинстве работ, посвященных взаимосвязи МПК и ОА, зарегистрированы более высокие показатели МПК у больных с ОА по сравнению с контрольной группой, в то же время имеются исследования, в ходе которых не было обнаружено повышения плотности кости и даже отмечалось ее снижение [6, 7].

Среди дискуссионных направлений, касающихся взаимосвязи ОА и ОП, особого внимания заслуживает влияние МПК на прогрессирование ОА, поскольку имеются различные точки зрения на взаимосвязь этих показателей. Отмечено, что в прогрессировании ОА любых локализаций принимают участие как общие, так и специфические факторы, такие как избыточная масса тела, интенсивная боль, наличие синовита и отека костного мозга в субхондральных отделах большеберцовой кости, по данным магнитно-резонансной томографии, и другие [2]. Многообразие предикторов прогрессирования ОА, а также неоднозначные данные об этих факторах, полученные в разных работах, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этой области, что и обуславливает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования: изучить состояние МПК у женщин в постменопаузе с ОА коленного сустава в зависимости от рентгенологической стадии.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе ГАУ Кемеровской области «Кузбасский клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета и проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями 2013 года).

Общая характеристика участников исследования представлена в *таблице 1*.

Структура коморбидной патологии у больных с ОА коленных суставов представлена в *таблице 2*.

Набор больных проведен в 2019–2020 годах в сплошном порядке при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, женский пол, постменопаузальный период, ОА коленного сустава (по критериям ACR, 1991).

Критерии невключения: сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет 1 типа, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая болезнь почек, синдром мальабсорбции, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием любых глюкокортикоидов более 3 месяцев, остеонекроз суставных поверхностей, травмы и (или) операции на коленных суставах в анамнезе.



Рисунок 1. Частота остеопенического синдрома у женщин в постменопаузе (%) с OA I-II и III-IV рентгенологической стадией

В исследование были включены 56 женщин в возрасте от 44 до 75 лет (медиана возраста 64,0 [58,3; 66,0] года). Диагноз OA был установлен согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1991).

Рентгенография коленного сустава в переднезадней проекции была проведена в фиксированном положении сгибания, при котором в соприкосновении с кассетой находятся оба коленных сустава (надколенники), передняя поверхность бедер и дистальный отдел большого пальца на нижней конечности. Воспроизводимость исследования в вышеуказанном положении нижней конечности достигалась при использовании специальной рамки (SynaFlexer TM Plexiglass positioning frame; Synarc, США). Рентгеновский луч проходил под фиксированным углом 10 градусов с целью наилучшей визуализации срединной поверхности большеберцовой кости.

Из 56 женщин с OA коленного сустава у 12 (21,4%) определена I стадия заболевания, у 26 (46,4%) – II, у 15 (26,7%) – III и у 3 (5,5%) – IV стадия.

Для сравнительного анализа пациенты с OA были разделены на две группы с учетом рентгенологической стадии: 1-я – 38 женщин с I-II рентгенологической стадией OA и 2-я – 18 больных с III-IV рентгенологической стадией OA.

МПК поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}) и шейки бедренной кости оценена методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Lunar Prodigy Primo, США). Согласно боснийским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза при оценке результатов денситометрии учитывали наименьшее значение T-критерия в исследуемых точках скелета. Полученные данные интерпретировали следующим образом:

- нормальные показатели МПК – снижение T-критерия не более одного стандартного отклонения (CO) от референсного значения пиковой костной массы;
- остеопения – снижение T-критерия на 1,0–2,5 CO;
- остеопороз – снижение T-критерия более 2,5 CO.

Статистический анализ проведен с помощью программного пакета Statistica 6.1.478.0 для Windows компании StatSoft (США).

Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3], где Me – медиана; Q1–1-й (25%) квартиль; Q3–3-й (75%) квартиль). Для показателей, характеризу-

ющих качественные признаки, указывалось абсолютное число и (или) относительная величина в процентах. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовали скорректированное значение *p*-value. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости $I < 0,05$.

Результаты

В исследуемой когорте женщин установлена высокая частота остеопенического синдрома (ОПС). Так, ОПС диагностирован у абсолютного большинства больных – в 52 (92,8%) случаях: ОПе – у 27 (48,2%), ОП – у 25 (44,6%). Нормальная МПК (НМПК) зарегистрирована у 4 (7,1%) женщин.

При оценке плотностных показателей кости в группе больных с I-II рентгенологической стадией OA ОПС установлен у 36 (94,8%) пациентов с равным количеством случаев ОПе и ОП: 18 (47,4%) и 18 (47,4%) соответственно. Нормальные показатели МПК определены у 2 (5,2%) женщин.

В группе больных с III и IV рентгенологической стадией OA ОПС диагностирован у 16 (88,9%) человек, из них ОПе – у 9 (50%) и ОП – у 7 (38,9%). Нормальная МПК зарегистрирована у 2 (11,1%) пациентов (рис. 1).

Таким образом, по частоте ОПС исследуемые группы значимо не различались ($p > 0,050$).

Анализ денситометрических показателей в исследуемой когорте больных показал, что МПК шейки бедренной кости составила 0,822 (0,764; 0,920) г/см², что соответствует –1,74 (–2,20; –1,22) CO по T-критерию, МПК поясничного отдела позвоночника – 0,887; (0,821; 0,965) г/см² и –2,19; (–2,77; –1,50) CO по T-критерию. Таким образом, средние показатели T-критерия во всех локализациях находились в референсных интервалах, соответствующих ОПе.

Установлено статистически значимое увеличение показателей МПК и T-критерия шейки бедра по мере прогрессирования OA. Так, МПК шейки бедра у больных OA с I-II рентгенологической стадией составила 0,804 (0,742; 0,894) г/см², с III-IV рентгенологиче-

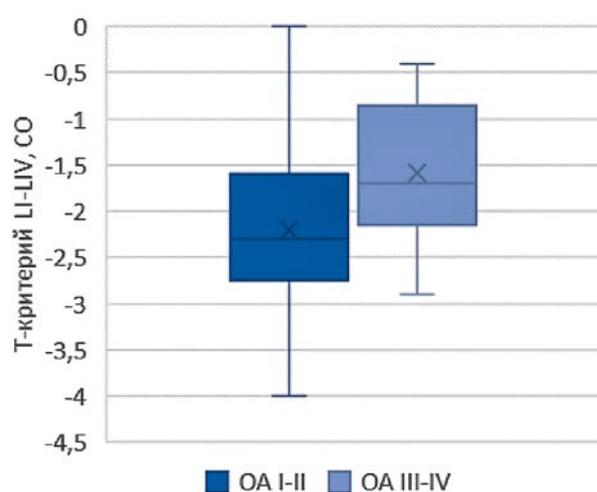
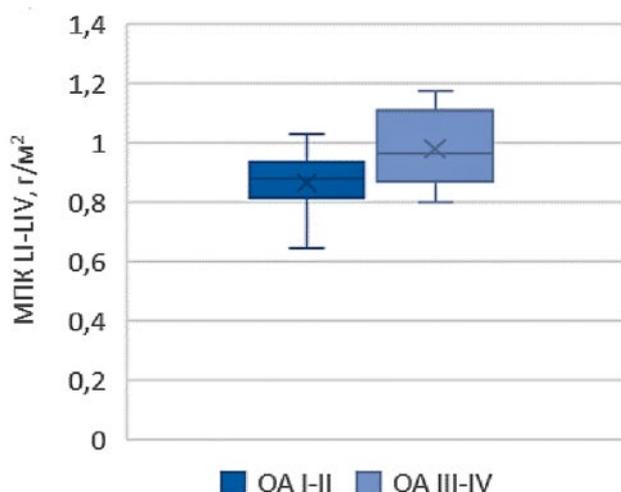


Рисунок 2. Средние показатели МПК в шейке бедра у женщин в постменопаузе с OA I-II и III-IV рентгенологической стадией

ской стадией – $0,893 (0,813; 0,969) \text{ г/см}^2$ ($p = 0,019$), T-критерий – $-1,51 \pm 0,20 \text{ CO}$ и $-2,41 \pm 0,16 \text{ CO}$ соответственно ($p = 0,049$) (рис. 2).

Аналогичные соотношения в исследуемых группах получены и при сопоставлении МПК и T-критерия в поясничном отделе позвоночника (рис. 3).

У больных с OA I-II и III-IV рентгенологической стадией зарегистрированы следующие показатели МПК: $0,864 (0,821; 0,919)$ и $0,980 (0,911; 1,070) \text{ г/см}^2$ ($p = 0,004$) и T-критерия: $-2,35 (-2,80; -1,70)$ и $-1,59 (-1,80; -1,10) \text{ CO}$ соответственно ($p = 0,022$).

Для выявления взаимосвязи между денситометрическими показателями и рентгенологической стадией OA был выполнен корреляционный анализ с применением ранговой шкалы, где степень выраженности изменений в коленных суставах учитывалась от наименее к наиболее значимому по рентгенологической классификации Kellgren–Lawrence.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о значимой положительной корреляционной взаимосвязи между МПК шейки бедра и рентгенологической стадией OA ($r = 0,501$; $p < 0,001$) (рис. 4). Значимых корреляционных связей между денситометрическими показателями поясничного отдела позвоночника и рентгенологической стадией OA не установлено.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о наличии ОПС у абсолютного большинства больных OA коленного сустава, что согласуется с результатами исследований, проведенных ранее. Так, по данным регистра Национального обследования здоровья и питания Кореи (KNHANES), включающего 5793 человек (2491 мужчину и 3302 женщин) в возрасте 50 лет и старше, установлено, что ОП зарегистрирован у 26,9% больных OA коленного сустава, ОПе – у 40,1% [8]. Сходные результаты получены С. В. Chang и соавт. на когорте корейских женщин в возрасте старше 65 лет, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава [9], а также В. Ghosh и соавт. у пациентов с OA коленного сустава в возрасте от 50 до 70 лет [10].

При оценке денситометрических показателей, в зависимости от рентгенологической стадии, установлено статистически значимое увеличение МПК и T-критерия по мере прогрессирования OA как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника, что согласуется с результатами работ других авторов. Так, по данным проспективного исследования MOST (включено 1754 человека в возрасте 50–79 лет, из них 63% женщин) было показано, что высокие значения МПК положительно коррелируют с риском

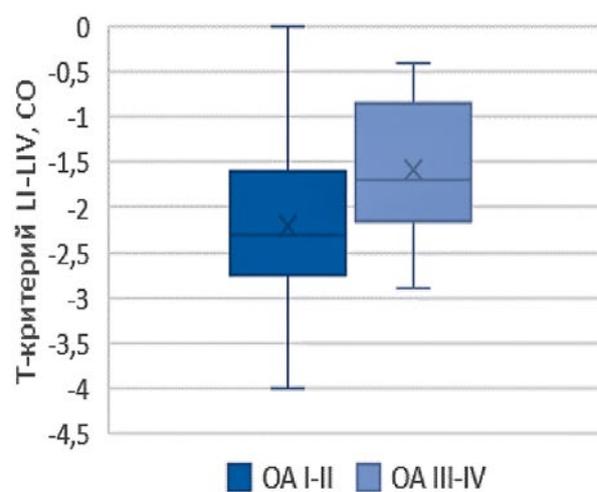
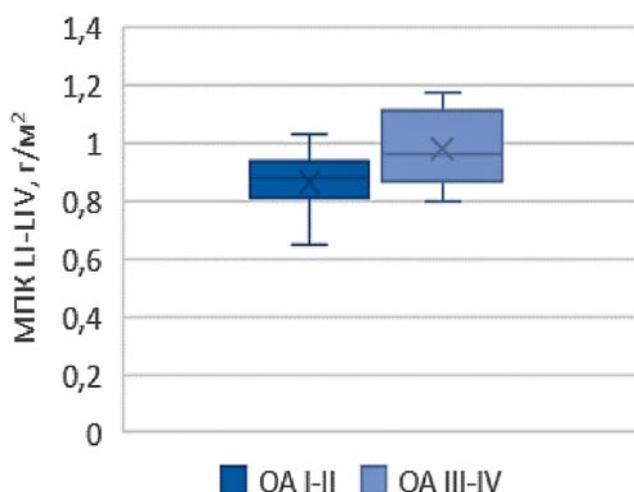


Рисунок 3. Средние показатели МПК в поясничном отделе позвоночника у женщин в постменопаузе с OA I-II и III-IV рентгенологической стадией

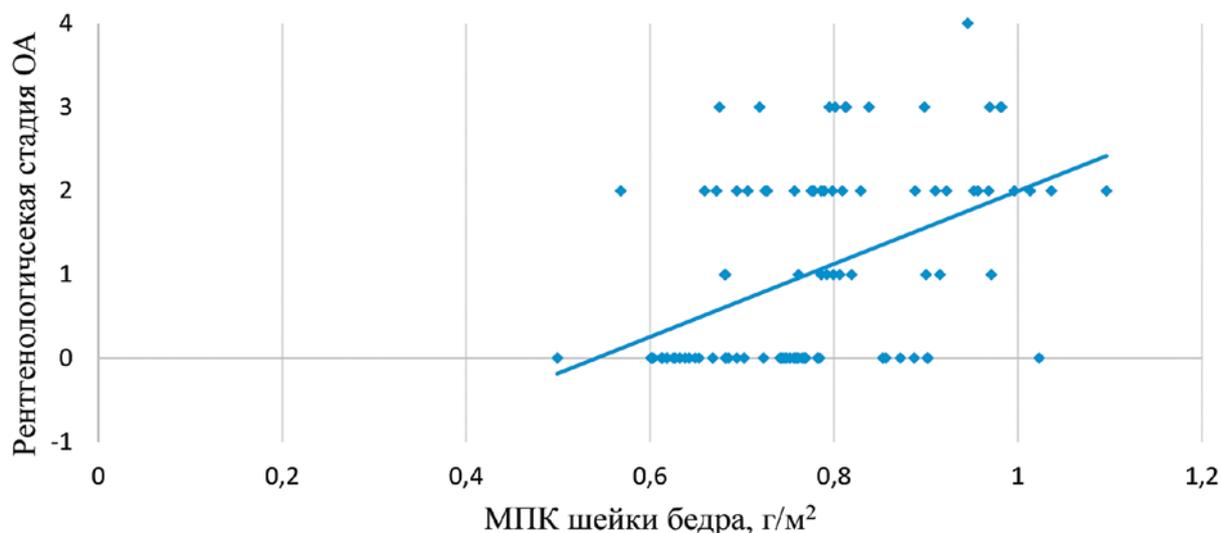


Рисунок 4. Линейная регрессионная модель, отражающая корреляционную взаимосвязь между денситометрическими показателями шейки бедра и рентгенологической стадией ОА у женщин в постменопаузе

развития ОА коленного сустава, сужением суставной щели и образованием остеофитов [11]. А. Р. Bergink с соавт., обследовав 1474 человека, продемонстрировали, что высокие значения МПК являются независимым фактором риска развития ОА коленного и тазобедренного суставов, не оказывают влияния на течение ОА коленного сустава, в том числе не увеличивают риск эндопротезирования [12].

Несмотря на то что большинство авторов отмечают положительную ассоциацию МПК с рентгенологической стадией ОА, существуют работы, свидетельствующие о разноречивости данных. Так, в четырехлетнем динамическом исследовании D. J. Hart и соавт. исходно у больных с ОА зарегистрированы значимо более высокие показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Через 4 года наблюдения было установлено, что прогрессирование ОА сопровождалось снижением величины МПК на 2,5% в проксимальном отделе бедра, а уменьшение ширины суставной щели ассоциировалось со снижением МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,7% [13]. Подобные данные получены Y. H. Kim и соавт. у пациентов с ОА коленного сустава II–IV рентгенологической стадии: показатель МПК шейки бедренной кости снижался по мере увеличения стадии ОА. МПК поясничного отдела позвоночника значимо не менялась. У лиц с 0–II рентгенологической стадией значение МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника увеличивалось по мере прогрессирования ОА [8].

Опубликованы работы, в которых не выявлено связи между МПК и прогрессированием ОА [14–16]. Так, например, в исследовании K. Linde и соавт. не обнаружено значимых взаимосвязей между рентгенологической стадией ОА и значением Т-критерия, однако отмечалась тенденция к более низкому значению Т-критерия при высокой рентгенологической стадии [15]. В работе K. E. Varbo и соавт. продемонстрировано, что высокие показатели МПК проксимального отдела бедра не влияли на течение и прогрессирование ОА коленного сустава [16].

Таким образом, данные литературы характеризуются значительной противоречивостью, что может быть обусловлено множеством факторов, таких как разные способы укладки

при проведении рентгенографии коленного сустава, методы оценки стадии ОА (клинические, балльные, рентгенологические), а также гетерогенность исследуемых групп пациентов.

Заключение

В настоящее время нет однозначного мнения о взаимосвязи ОА и ОП. В литературе существуют различные гипотезы: влияние генетических факторов, регулирующих костную массу и функционирование остеобластов; зависимость МПК от площади суставной поверхности и повышенной физической нагрузки на коленные суставы; наличие болевого синдрома у пациентов с III–IV стадией ОА, приводящее к ограничению физической активности; артефактное влияние остеофитов и субхондрального склероза на показатели МПК, а также роль возраст-ассоциированных изменений организма, которые могут быть связующим звеном в развитии ОА и ОП. По результатам проведенной работы ОПС диагностирован у абсолютного большинства больных.

Установлено статистически значимое увеличение показателей МПК и Т-критерия по мере прогрессирования ОА как в шейке бедра, так и поясничном отделе позвоночника. Дальнейшее изучение взаимосвязи ОА и ОП у женщин в постменопаузе позволит разработать новые терапевтические подходы к профилактике и лечению.

Список литературы / References

1. Kolasiński SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (2): 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
2. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019; 13 (2): 9–21. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13 (2): 9–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
3. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Rejnster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2020 Jan; 31 (1): 209] [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2020 Apr; 31 (4): 801]. *Osteoporos Int*. 2019; 30 (1): 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.
4. Клинические рекомендации. Остеопороз. 24.12.2019. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf Clinical guidelines. Osteoporosis. 12.24.2019. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf

- Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis.* 1972; 31 (4): 259–264. DOI: 10.1136/ard.31.4.259.
- Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol.* 1996; 35 (9): 813–818. DOI: 10.1093/rheumatology/35.9.813.
- Кашеварова Н. Г., Таскина Е. А., Алексеева Л. И. и др. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. *Терапевтический архив* 2019; 91 (5): 61–67.
Kashevarova NG, Taskina EA, Alekseeva LI, Demin NV, Lila AM, Nasonov EL. The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee. *Therapeutic Archive = Terapevticheskii arkhiv* 2019; 91 (5): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194.
- Kim YH, Lee JS, Park JH. Association between bone mineral density and knee osteoarthritis in Koreans: the Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018; 26 (11): 1511–1517. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.008.
- Chang CB, Kim TK, Kang YG, Seong SC, Kang SB. Prevalence of osteoporosis in female patients with advanced knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty. *J Korean Med Sci.* 2014; 29 (10): 1425–1431. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1425.
- Ghosh B, Pal T, Ganguly S, Ghosh A. A study of the prevalence of osteoporosis and hypovitaminosis D in patients with primary knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma.* 2014; 5(4): 199–202. DOI: 10.1016/j.jcot.2014.09.002.
- Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (1): 163–168. DOI: 10.1136/ard.2008.099531.
- Bergink AP, Rivadeneira F, Bierma-Zeinstra SM, et al. Are Bone Mineral Density and Fractures Related to the Incidence and Progression of Radiographic Osteoarthritis of the Knee, Hip, and Hand in Elderly Men and Women? *The Rotterdam Study. Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (3): 361–369. DOI: 10.1002/art.40735.
- Hart DJ, Mootsoosamy I, Doyle DV, Spector TD. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53 (3): 158–162. DOI: 10.1136/ard.53.3.158.
- Chang CB, Kim TK, Kang YG, Seong SC, Kang SB. Prevalence of osteoporosis in female patients with advanced knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty. *J Korean Med Sci.* 2014; 29 (10): 1425–1431. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.10.1425.
- Linde KN, Puhakka KB, Langdahl BL, et al. Bone Mineral Density is Lower in Patients with Severe Knee Osteoarthritis and Attrition. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101 (6): 593–601. DOI: 10.1007/s00223-017-0315.
- Barbour KE, Murphy LB, Helmick CG, Hootman JM, Renner JB, Jordan JM. Bone Mineral Density and the Risk of Hip and Knee Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69 (12): 1863–1870. DOI: 10.1002/acr.23211.

Статья поступила / Received 18.03.21
Получена после рецензирования / Revised 14.05.21
Принята к публикации / Accepted 15.05.21

Сведения об авторах

Усова Екатерина Владимировна, аспирант. ORCID: 0000-0002-2988-1652
Аверкиева Юлия Валерьевна, к.м.н., ассистент. ORCID: 0000-0001-8020-4545
Раскина Татьяна Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой. ORCID: 0000-0002-5804-4298
Королева Марина Валерьевна, к.м.н., ассистент. ORCID: 0000-0002-0184-7997
Малышенко Ольга Степановна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0001-6713-2049
Летаева Марина Васильевна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0003-3907-7120

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Для корреспонденции: Екатерина Владимировна Усова.
E-mail: usova.ekaterina.93@mail.ru

About authors

Usova Ekaterina V., postgraduate student. ORCID: 0000-0002-2988-1652
Averkiewa Yulia V., PhD Med, assistant. ORCID: 0000-0001-8020-4545
Raskina Tatyana A., DM Sci, professor, head of Dept. ORCID: 0000-0002-5804-4298
Koroleva Marina V., PhD Med, assistant. ORCID: 0000-0002-0184-7997
Malyshenko Olga S., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0001-6713-2049
Letaeva Marina V., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0003-3907-7120

Dept of Propedeutics of Internal Diseases of Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Ekaterina V. Usova. E-mail: usova.ekaterina.93@mail.ru

Для цитирования: Усова Е. В., Аверкиева Ю. В., Раскина Т. А., Летаева М. В., Малышенко О. С., Королева М. В. Минеральная плотность костной ткани у женщин в постменопаузе с остеоартритом коленного сустава. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 53–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-53-58>

For citation: Usova E. V., Averkiewa Yu. V., Raskina T. A., Letaeva M. V., Malyshenko O. S., Koroleva M. V. Bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of knee joint. *Medical alphabet.* 2021; (16): 53–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-53-58>



НИИР им. В. А. Насоновой
и Ассоциация
РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ
ПРИГЛАШАЕТ
К УЧАСТИЮ В КОНФЕРЕНЦИИ
В РАМКАХ ПРОГРАММЫ
НМО-РЕВМАТОЛОГИЯ
(12 БАЛЛОВ)

Место проведения:
Г-ЦА «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ»
ул. Б. Якиманка, д. 24

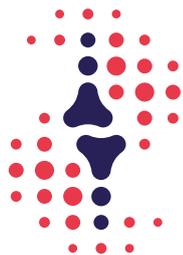
ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ:
ОЧНО И ОНЛАЙН

больше информации на сайте
www.rheumatolog.ru

I Всероссийская научно-практическая конференция

Скелетно-мышечная боль при аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваниях

Москва, 23-25 сентября 2021 г.



ИЛСИРА®

левилимаб

Рекомбинантное моноклональное антитело
против рецепторов ИЛ-6

Своевременное введение левелимаба при COVID-19 направлено на предупреждение развития цитокинового шторма и необратимого повреждения органов и тканей²

СОГЛАСНО УТВЕРЖДЕННЫМ МЕТОДИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ И ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТ ИЛСИРА® ПОКАЗАН¹



- Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19
- В качестве упреждающей терапии осложненного течения COVID-19
- До развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний: пневмонии, ОРДС*, ДВС**, сепсиса, полиорганной недостаточности
- Согласно мнению экспертов при невозможности применения тоцилизумаба (сарилумаба или канакинумаба) рассматривается применение альтернативной схемы, включающей ингибитор рецептора ИЛ-6 левелимаба внутривенно в эскалационной дозе

Показатели	Левелимаб ПОДКОЖНО (162 мг x 2)	Левелимаб ВНУТРИВЕННО (162 мг x 4) — альтернативная эскалационная схема
поражение легких на КТ	КТ 1-2	КТ 1-4
в сочетании с 2-мя и более признаками:		
снижение SpO ₂	94–97, одышка при физической нагрузке	SpO ₂ ≤ 93, одышка в покое
С-реактивный белок	6N ≤ Уровень СРБ < 9N	≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14 дни заболевания
лихорадка	≥38°C в течение 3–5 дней	38°C в течение 5 дней или возобновление лихорадки на 5–10 день после «светлого промежутка»
лейкопения	3,0–3,5 × 10 ⁹ /л	< 3,0*10 ⁹ /л
лимфопения	1,0–1,5 × 10 ⁹ /л	< 1,0*10 ⁹ /л
ИЛ-6		> 40 пк/мл
ферритин		> 500 нг/мл

- «Мягкое» развитие эффекта с насыщением мембранных рецепторов ИЛ6 уже через 2 часа²
- После однократного введения терапевтическая концентрация препарата достигается ко 2–3-м суткам²
- Возможность однократного введения и пролонгированное действие с сохранением максимальной концентрации как минимум 14 дней²
- Удобная форма выпуска — готовый раствор для подкожного введения в преднаполненных шприцах³

- Зарегистрирован к применению при осложненном течении COVID-19³
- Отсутствие зависимости от импорта — полный цикл производства, включая синтез молекулы активного действующего вещества, осуществляется на территории РФ

1. Согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». https://minzdrav.gov.ru/search?category_ids%5B%5D=915

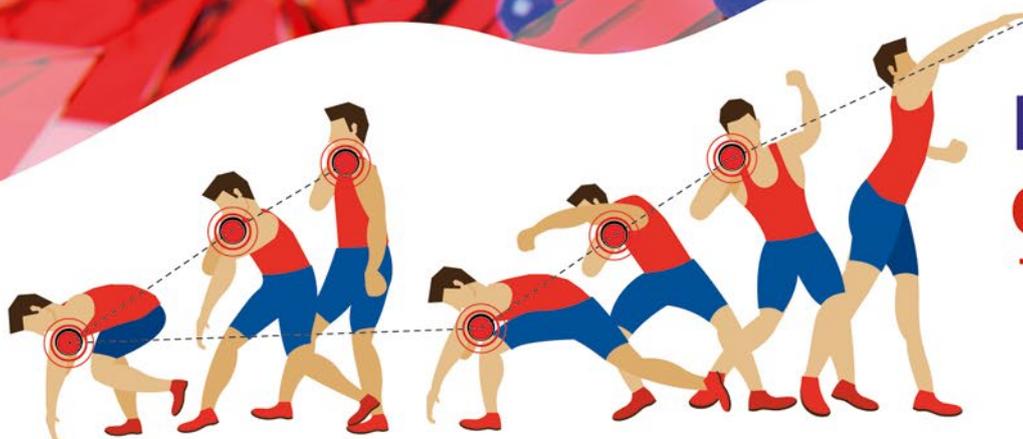
2. Итоговый отчет о результатах клинического исследования «Открытое клиническое исследование фармакокинетики, фармакодинамики, переносимости и безопасности препарата BCD-089 при его однократном подкожном введении в возрастающих дозах здоровым добровольцам» от 30.06.2017.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>

* ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Контакты: 199515 Россия, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи 36А, тел: 8 (812) 380-49-33, www.biccad.ru

МАТЕРИАЛ СОДЕРЖИТ ИНФОРМАЦИЮ, ПРЕДНАЗНАЧЕННУЮ ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Декскетопрофен-СЗ



**Избавься
ОТ БОЛИ!**



- Обезболивающее
- Противовоспалительное
- Жаропонижающее
- 25 мг №10

- **Симптоматическое лечение, уменьшение боли и воспаления на момент применения**
- **Обезболивающий эффект наступает через 30 минут**
- **Продолжительность терапевтического действия 4 - 6 часов**

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

25 ЛЕТ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ