

Серии научно-практических рецензируемых журналов



# Медицинский алфавит

№ 15 / 2022



**Rheumatology**  
in general medical practice

**MEDICAL ALPHABET**  
Russian Professional Medical Journal

## РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (1)





**ИЛСИРА®**  
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
У ПАЦИЕНТОВ С РА<sup>1</sup>**

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

**52%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ  
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**42%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
РЕМИССИИ (DAS28-СОЭ)  
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ  
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ  
ПАЦИЕНТОВ С РА<sup>1</sup>**

Шприц с готовым раствором –  
не требует подготовки перед  
введением<sup>2</sup>

Полный цикл производства в РФ –  
отсутствие зависимости от  
импорта<sup>2</sup>

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.  
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

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

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.**

**Регистрационный номер:** ЛП-006244. **Международное непатентованное название (МНН):** левелимаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левелимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левелимаб связывается и блокирует как растворимые (рИЛР), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (мИЛР). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левелимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левелимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее 0,5\*10<sup>9</sup>/л; тромбоцитопения менее 50\*10<sup>9</sup>/л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левелимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; с получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левелимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148\_05.08.2021\_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Научный сайт журнала  
[www.med-alfavit.com](http://www.med-alfavit.com)

Медицинский портал  
издательства  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

Издательство медицинской  
литературы

ООО «Альфмед»  
+7 (495) 616-48-00  
[medalfavit@mail.ru](mailto: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  
Сергей Сергеевич Петриков  
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта  
«Ревматология в общей  
врачебной практике»  
Светлана Владиславовна Фомина,  
[medalfavit@inbox.ru](mailto:medalfavit@inbox.ru)

Технический редактор  
Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела  
продвижения, распространения  
и выставочной деятельности  
Борис Борисович Будович  
[medalfavit\\_pr@mail.ru](mailto: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](http://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: на портале  
[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru),  
e-mail: [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru), «Почта  
России», «Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 13.07.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

## Содержание

- 7 **Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит (клиническое наблюдение)**  
*А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова*
- 14 **Применение анакинры у пациента с сочетанием болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагры (клинический случай)**  
*М. С. Елисеев, Е. В. Черемушкина, С. О. Красненко, М. В. Аристова*
- 20 **Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы)**  
*Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гряднева*
- 26 **Взаимосвязь между уровнем несфатина-1 и показателями костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом**  
*Т. З. Квливидзе, Н. Г. Краюшкина, Ю. В. Полякова, Е. В. Патицев, Л. Е. Сивордова, Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Заводовский*
- 31 **Статус питания и остеопоротический фенотип состава тела у больных ревматоидным артритом**  
*Н. В. Торонцова, О. В. Добровольская, Н. В. Демин, А. Ю. Феклистов*
- 36 **Практические аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациента с анкилозирующим спондилитом**  
*Е. А. Бондаренко, Е. Г. Черкесова, Л. Н. Шилова, М. В. Королева, Д. С. Шестеренко*
- 40 **Off-label: горизонты свободы**  
*А. Б. Генералов*
- 50 **Подписка**

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:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),  
14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),  
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),  
14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),  
3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),  
3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),  
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),  
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),  
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),  
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),  
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),  
3.1.24 Неврология (медицинские науки),  
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),  
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),  
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),  
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),  
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),  
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),  
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),  
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),  
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),  
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),  
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),  
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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 оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

**Образец для цитирования:** Остроумова О. Д., Батюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., Шаталова 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](http://www.med-alphabet.com)

#### Publishing House's Website

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)

#### Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

#### Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

[medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru)

Box 94, Moscow, 129515, Russia

#### Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

#### Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences (habil.), Professor

#### 'Rheumatology in General Medical Practice' Project Manager

Svetlana Fomina,

[medalfavit@inbox.ru](mailto:medalfavit@inbox.ru)

#### Technical Editor

Alexander Savelyev

#### Promotion and Distribution

Boris Budovich

[medalfavit\\_pr@mail.ru](mailto: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](http://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:** 40 issues per year.

**Subscription:** [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru)  
Free price.

**Signed for press:** July 13, 2022.

© 2022 Medical Alphabet

## Contents

- 7 Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case)**  
*A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova*
- 14 Use of anakinra in treatment of combination of calcium pyrophosphate deposition disease and gout (clinical observation)**  
*M. S. Eliseev, E. V. Cheremushkina, S. O. Krasnenko, M. V. Aristova*
- 20 Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review)**  
*E. S. Aronova, B. S. Belov, G. I. Gridneva*
- 26 Association of nesfatin-1 levels and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis**  
*T. Z. Kvilividze, N. G. Krajushkina, Yu. V. Polyakova, E. V. Papichev, L. E. Sivordova, Yu. R. Akhverdyan, B. V. Zavodovsky*
- 31 Nutritional status and osteoporotic phenotype of body composition in patients with rheumatoid arthritis**  
*N. V. Toroptsova, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Demin, A. Yu. Feklistov*
- 36 Practical aspects of biological drug therapy in ankylosing spondylitis' patient**  
*E. A. Bondarenko, E. G. Cherkesova, L. N. Shilova, M. V. Koroleva, D. S. Shesterenko*
- 40 Off-label: horizons of freedom**  
*A. B. Generalov*
- 50 Subscription**

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:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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

**Петриков Сергей Сергеевич**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор 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)

**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» Минздрава России, гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

**Беляева Ирина Борисовна** (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

**Дубиков Александр Иванович** (г. Владивосток), д.м.н., проф., ФГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» 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** (г. Астрахань), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» 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

**Petrikov S. S.**, Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,  
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

## Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ostroumova O. D.**, DMSci (habil.), 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*), DMSci (habil.),  
professor, Peoples' Friendship University of Russia  
(Moscow, Russia)

## Editorial Board of 'Rheumatology in General Medical Practice' series

### Editor-in-Chief

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

**Belyaeva I. B.** (St. Petersburg), DMSci (habil.), professor,  
associate professor the Department of Therapy,  
Rheumatology, Examination of Temporary Disability  
and Quality of Medical Care. E. E. Eichwald of North-  
Western State Medical University named after I. I.  
Mechnikov

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

**Lukina G. V.**, DMSci (habil.), 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.**, DMSci (habil.), professor  
Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

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



# Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит (клиническое наблюдение)



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



Д. С. Звоноренко



А. Л. Емельянова

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, Д. С. Звоноренко, А. Л. Емельянова

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

## РЕЗЮМЕ

В реальной клинической практике достаточно часто специалистам-ревматологам приходится сталкиваться с так называемыми overlap-синдромами, характеризующимися феноменом «перекреста», когда дебют иммуновоспалительного процесса соответствует одному ревматическому заболеванию, а в последующем происходит развитие другой нозологической формы. Хорошо известно о возможной трансформации ревматоидного артрита (РА) в системную склеродермию, болезнь Шегрена, системную красную волчанку (СКВ). Наряду с этим особый интерес вызывает вероятность развития аутоиммунного процесса на фоне аутовоспалительного синдрома, к которому относится болезнь Стилла взрослых (БСВ). В статье приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее трансформацию БСВ в спондилоартрит, а затем в РА. Если о переходе системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) в серопозитивный РА имеется достаточно много сообщений, то развитие серопозитивного РА у взрослых с аутовоспалительным синдромом является редкой клинической ситуацией. Анализируемый аспект имеет особое значение в связи с тем, что подходы к ведению пациентов с БСВ и РА существенно различаются по спектру применяемых при данных заболеваниях биологических агентов. Так, если для лечения БСВ рекомендовано применение ингибиторов ИЛ-1, то при подтвержденном диагнозе РА открывается перспектива применения других антицитокиновых средств, прежде всего ингибиторов ИЛ-6. Таким образом, наблюдаемый нами клинический случай интересен не только с позиции важности правильной диагностики нозологической формы иммуновоспалительного процесса на момент выбора оптимального лечения, но и дифференцированного применения биологических агентов, в том числе ингибиторов ИЛ-6 российского производства.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Стилла взрослых, ревматоидный артрит, синдром перекреста, левилимаб.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case)

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, D. S. Zvonorenko, A. L. Emelianova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## SUMMARY

Specialists in rheumatology quite often have to deal with the so-called overlap syndromes, characterized by the phenomenon when the onset of the immune-inflammatory process corresponding to one rheumatic disease later turns to another clinical form or even process. It is well known about the possible transformation of rheumatoid arthritis (RA) into systemic scleroderma, Sjögren's disease, systemic lupus erythematosus (SLE). Along with this, of particular interest is the likelihood of developing an autoimmune process in the setting an autoinflammatory syndrome, which includes adult Still's disease (ASD). The article presents a clinical observation demonstrating the transformation of APS into spondyloarthritis, and then into RA. While there are many reports of the transition from systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) to seropositive RA, the development of seropositive RA in adults with autoinflammatory syndrome is a very rare clinical situation. The analyzed aspect is of particular importance since the approaches to the management of patients with ASD and RA differ significantly in the range of biological agents used in these diseases. So, if the use of IL-1 inhibitors is recommended for the treatment of APS, then with a confirmed diagnosis of RA, the prospect of using other anticytokine agents, preferably IL-6 inhibitors, opens up. Thus, the observed clinical case is interesting not only from the standpoint of the importance of the precise form of the immune mediated disease identification at the time of choosing the optimal treatment, but also the differentiated use of biological agents, including Russian-made IL-6 inhibitors.

**KEY WORDS:** adult Still's disease, rheumatoid arthritis, overlap-syndrome, levilimab.

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

Проблема сочетанной иммуновоспалительной патологии представляет особый интерес в связи с отсутствием единой концепции данной коморбидности, а также объективными трудностями ведения пациентов с ревматологической коморбидностью в реальной клинической практике. Следует подчеркнуть, что рассматриваемая проблема имеет целый ряд научных и практических аспектов, что отразилось в терминологии и дефинициях, применяемых для описания феномена сочетания иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИБРЗ) [1–3].

Как известно, термин *overlap syndrome* («синдром перекреста») был предложен для обозначения заболеваний или клинических состояний, удовлетворяющих классификационным критериям двух и более ИБРЗ. Впервые он был применен при описании клинического наблюдения пациентов с клинической картиной, трудно различимой между ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ), с наличием иммунологических маркеров обоих заболеваний (ревматоидного фактора и антинуклеарного фактора) [1, 2]. В настоящее время в ревмато-

логической практике этот термин обычно используется для обозначения трансформации одного ИВРЗ в другое с течением времени. Наряду с термином «overlap-синдром» в ревматологии существует дефиниция «смешанное заболевание соединительной ткани». Впервые это заболевание было описано Шарпом (G. Sharp) как сочетание СКВ, системной склеродермии и полимиозита. При этом были предложены классификационные критерии смешанного заболевания соединительной ткани, характеризующегося более «мягким» течением каждой из включенной в данный синдром патологии и получившего в последующем название «синдром Шарпа» [2–6]. Еще один термин, отражающий наличие иммуновоспалительной коморбидности, – это «недифференцированное заболевание соединительной ткани». Данный термин, предложенный E. Sabo в 1969 году, характеризует состояния, имеющие признаки системного аутоиммунного процесса, но не удовлетворяющие классификационным критериям какого-либо отдельного ИВРЗ. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос, является ли недифференцированное заболевание соединительной ткани самостоятельной формой или это прелюдия (ранняя стадия) какого-либо ИВРЗ [3, 5]. Как следует из представленной терминологии, сочетание различных ревматических процессов возможно уже в дебюте заболевания, и в этом случае более уместен термин смешанного либо недифференцированного заболевания соединительной ткани, тогда как при трансформации одного ИВРЗ в другое обычно применяется термин «overlap-синдром» [3–5].

Приведенный краткий анализ ревматологической коморбидности касается главным образом аутоиммунных процессов, характеризующихся преимущественным нарушением адаптивного иммунитета. Вместе с тем в последние годы растущий интерес вызывают аутовоспалительные процессы, к которым относятся системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА), семейная средиземноморская лихорадка, болезнь Стилла взрослых и целый ряд генетических синдромов, регистрируемых в педиатрической практике [7–10]. Следует подчеркнуть, что существуют принципиальные патогенетические различия между аутоиммунными и аутовоспалительными синдромами. Прежде всего, они касаются вклада нарушений врожденного либо приобретенного иммунитета в развитие заболевания. Особенностью аутовоспалительных синдромов является генетический дефект либо приобретенная поломка системы естественного (врожденного) иммунитета с активацией клеток миелоидного ряда и естественных киллеров, продуцирующих определенный спектр медиаторов воспаления и участвующих в формировании инфламмосомы – внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активизации прокаспазы 1. В результате указанного процесса происходит активация цитокинового каскада с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [7, 11–13].

В спектре заболеваний, развитие которых в первую очередь связано с аутовоспалением, особое место занимает болезнь Стилла, впервые описанная английским педиатром Джорджем Фредериком Стиллом (George Frederic Still) в 1897 году у детей и английским ревматологом Эриком Байуотерсом (Eric George Lapthorne Bywaters) в 1971 году –

у взрослых. В настоящее время болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит, сЮИА) и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания без установленной этиологии. В основе этих заболеваний лежат сходные иммунопатогенетические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов. БСВ относится к числу орфанных заболеваний, ее годовая частота колеблется от 0,16 до 0,62 на 100 тыс. человек, распространенность – от 1 до 24 случаев на 1 млн человек. Развивается БСВ преимущественно у лиц молодого и среднего возраста, чаще у женщин. В МКБ-10 БСВ представлена как особая клиническая форма серонегативного РА и кодируется шифром M06.1, хотя по своему механизму существенно отличается от РА [2, 7, 9].

Как и при других аутовоспалительных заболеваниях, при БСВ ключевую роль в патогенезе играют реакции врожденного иммунитета, реализуемые клетками миелоидного ряда: моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, естественными киллерами (ЕК). Клетки нативного иммунитета, экспрессируя паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PPRs), включающие толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), Nod-подобные рецепторы (Nod-like-receptors, NLRs), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12), активируются в ответ на патогенные стимулы – «сигналы опасности», которые определяются как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern, DAMPs). Следует подчеркнуть, что к PAMPs относятся компоненты микробной стенки (например, липополисахариды), вирусная односпиральная РНК. DAMPs включают широкий круг молекул, в том числе алармины – HMGB1 (high-mobility group protein B1), ИЛ-33, антимикробный пептид LL-37, ИЛ-1 $\alpha$ , дефенсин, белки теплового шока, белки S100, а также конечные продукты гликирования – AGEp (advanced glycation end products), ДНК, гистоны, растворимый CD163, фактор ингибирования макрофагов – МИФ, компоненты нейтрофильных внеклеточных ловушек – NETs (neutrophil extracellular traps) и др. Особое значение в инициации БСВ придают TLRs-зависимой сигнализации NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein-3) инфламмосомы. Этот процесс заключается в активации каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1 $\beta$  и про-ИЛ-18 и их трансформации в биоактивные, зрелые молекулы [7, 13–15, 21, 22].

В качестве триггерных факторов БСВ обсуждается участие широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов. С учетом связи между перенесенной инфекцией и манифестацией БСВ, а также наличием маркеров вирусной инфекции у ряда пациентов с БСВ в качестве возможных вирусных триггеров рассматриваются вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус, коронавирус SARS-CoV-2, что особенно актуально в период пандемии COVID-19. В частности было показано, что увеличение титров IgM антител к ЦМВ и репликации



ДНК-ЦМФ ассоциируется с классическими клиническими проявлениями БСВ (лихорадка, боли в горле, артралгии, сыпь). Не исключается и роль парвовируса в патогенезе БСВ в связи с тем, что неструктурный белок парвовируса В18, активируя NLRP3 инфламмасому, индуцирует экспрессию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [7, 11–14, 19].

**Клиническая картина БСВ** складывается из суставного синдрома, конституциональных и системных проявлений. Поражение суставов имеет место у 70–100 % пациентов, преимущественная локализация – коленные, локтевые суставы, суставы запястья. Артрит первоначально носит транзиторный характер, но может развиваться в хронический деструктивный симметричный полиартрит. Из конституциональных проявлений наиболее частым является ремитирующая фебрильная лихорадка, предшествующая атаке БСВ. Характерно снижение веса, потеря аппетита, нарастающая слабость, боли в мышцах. Очень важным признаком БСВ является рецидивирующая папулезная или макуло-папулезная кожная сыпь, локализованная на туловище и проксимальных отделах конечностей, которая совпадает по времени с эпизодами лихорадки. К внесуставным и системным проявлениям относятся такие симптомы, как боль в горле, лимфоаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, плеврит, абдоминалгия, перикардит [7, 14–16, 22] (табл. 1).

Клиническое течение БСВ условно разделяется на три основных варианта:

- **моноциклический** (или самоограничивающийся) – характеризуется одним эпизодом системных проявлений болезни различной длительности с последующей полной ремиссией;
- **Полициклический, или интермиттирующий**, – характеризуется двумя или более эпизодами системных проявлений болезни, разделенных клинической ремиссией, длящейся не менее 2 месяцев;
- **Хронический суставной** – характеризуется выраженным поражением суставов, приводящим к их деструкции.

## Клиническая картина: облигатные симптомы



Gerfaud-Valentin M, et al. Autoimmun Rev 2014;13:708–22; Fautrel B. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:773–92.

Наиболее информативными лабораторными сдвигами являются гематологические признаки системного воспаления: лейкоцитоз (более  $15 \times 10^9/\text{л}$  у 80–90 % больных), повышение СРБ, нормохромная нормоцитарная анемия (у 80–90 % больных), повышенная СОЭ, повышение уровня печеночных ферментов (64–76 %). Высокая концентрация сывороточного ферритина (примерно 1000 нг/мл, то есть в пять раз выше верхней границы нормы – 40–200 нг/мл) позволяет обсуждать наличие болезни с 80%-ной чувствительностью и 40%-ной специфичностью. Важным лабораторным признаком БСВ следует считать отсутствие иммунологических маркеров РА и СКВ (РФ, АЦЦП, АНФ, анти-ДНК) [7, 14–16].

В связи с полиморфностью клинической картины БСВ, необходимостью исключения целого спектра заболеваний, протекающих со сходной картиной, диагностика БСВ представляет непростую задачу и требует строгого выполнения рекомендованных алгоритмов обследования. Следует подчеркнуть, что БСВ, безусловно, является диагнозом исключения. Вместе с тем предложенные варианты классификационных критериев БСВ помогают практическому врачу, ревматологу своевременно заподозрить это заболевание, а затем и подтвердить его наличие, что очень важно для выбора рациональной терапии и профилактики фатальных осложнений, таких как синдром активации макрофагов, респираторный дистресс-синдром, катастрофический АФС. В настоящее время с диагностической целью используются классификационные критерии БСВ, предложенные М. Yamaguchi и соавт. в 1992 году (см. рис.) классификационные критерии Fautrel и соавт. (2002) [14, 15, 18–20].

## Диагностические критерии



Colafrenco S, et al. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:749–61.

Рисунок. Классификационные критерии БСВ М. Yamaguchi (1992)

Таблица 2

### Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

| Категории                                                                                                         | Характеристика                        | Баллы |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| А. Поражение суставов<br>исключая дистальные межфаланговые,<br>первый запястнопястный,<br>первый плюснефаланговый | 1 большой сустав                      | 0     |
|                                                                                                                   | 2-10 больших суставов                 | 1     |
|                                                                                                                   | 1-3 малых суставов                    | 2     |
|                                                                                                                   | 4-10 малых суставов                   | 3     |
|                                                                                                                   | >10 суставов (хотя бы 1 малый сустав) | 4     |
| В. Серологический тест                                                                                            | Отрицательные РФ и АЦП                | 0     |
|                                                                                                                   | Слабо+ тесты на РФ или АЦП            | 1     |
|                                                                                                                   | Высоко+ тесты на РФ или АЦП           | 2     |
| С. Маркеры острой фазы воспаления                                                                                 | Нормальный С-реактивный белок и СОЭ   | 0     |
|                                                                                                                   | Аномальные С-реактивный белок и СОЭ   | 1     |
| D. Длительность симптомов                                                                                         | < 6 недель                            | 0     |
|                                                                                                                   | ≥ 6 недель                            | 1     |

Наличие 6 из 10 баллов указывает на определенный ревматоидный артрит.

Для верификации БСВ с помощью критериев Yamaguchi необходимо наличие пяти и более критериев, включая три и более больших критерия, а также исключение других заболеваний.

Классификационные критерии БСВ, предложенные Fautrel и соавт. (2002), включают в себя шесть больших критериев (кратковременная лихорадка выше 39 °С, артралгия, транзиторная эритема, фарингит, гранулоцитоз более 80 %, гликозилированный ферритин более 20 %) и два малых критерия (макулопапулезная сыпь, лейкоцитоз более  $10 \times 10^9/\text{л}$ ). Для верификации диагноза необходимо не менее четырех больших критериев или три больших и два малых критерия. Обязательным условием для применения критериев является исключение инфекционных, онкологических и аутоиммунных процессов, в том числе ревматоидного артрита (РА) [21–23].

В отличие от системного ЮИА и БСВ, ревматоидный артрит (РА) характеризуется преимущественно нарушением приобретенного (адаптивного) иммунитета с развитием иммунного ответа на собственные тканевые антигены, включая иммуноглобулин G, цитруллинированные пептиды, коллаген, виментин и др. Патоморфологически РА представляет собой пролиферативный синовит с формированием паннуса, приводящего инвазии и эрозивному поражению хряща и подлежащей кости. Наиболее важным клиническим признаком РА является стойкий симметричный полиартрит с поражением мелких суставов. Как известно, для ранней диагностики РА в настоящее время используются классификационные критерии, утвержденные ACR/EULAR (2010) [2, 24] (табл. 2).

Согласно этим критериям, наибольший диагностический вес имеют множественные поражения мелких суставов кистей (3–4 балла) и высокие уровни иммунологических маркеров: РФ и АЦП (2 балла). Применение указанных критериев позволяет повысить качество диагностики РА и своевременно начать адекватную иммуносупрессивную терапию [24].

Как отмечалось выше, в реальной клинической практике нередко возникает ситуация, когда один и тот же пациент соответствует классификационным критериям разных ревматических процессов либо с течением времени демонстрирует трансформацию одного иммуновоспалительного заболевания в другое. В ревматологии хорошо известен синдром «перекреста», или overlap-синдром, при котором в дебюте заболевания пациент соответствует критериям одного заболевания, например РА или аксиального спондилоартрита (аксСпА), а затем наблюдается развитие системной склеродермии (ССД или СКВ в случае РА) либо АС или ПсА в случае аксСпА [3, 24–26].

В контексте рассматриваемой иммуновоспалительной коморбидности особый интерес представляет вопрос о возможном сочетании двух разных по своему механизму ревматических процессов – БСВ и РА. Это aspect особенно актуален,

поскольку в последние годы обсуждается концепция идентичности системного ЮИА и БСВ как различных клинических форм единого аутовоспалительного процесса, манифестирующего в детском (системный ЮИА) либо во взрослом возрасте (БСВ). На наш взгляд, не вполне обоснованно ставить знак равенства между системным ЮИА и БСВ, так как в ряде случаев пациенты с системным ЮИА развивают в последующем серопозитивный РА. Возникающая клиническая ситуация говорит о вероятной трансформации аутовоспалительного процесса в аутоиммунный, к которому в полной мере может быть отнесен достоверный РА. В связи с этим нам хотелось бы поделиться клиническим наблюдением пациентки, которая в дебюте заболевания полностью соответствовала классификационным критериям БСВ, а в последующем через клиническую картину нерентгенологического аксиального спондилоартрита пришла к диагнозу серопозитивного РА [2, 3, 19].

### Описание клинического наблюдения

Пациентка Ч., 1988 года рождения, обратилась в клинику факультетской терапии в сентябре 2021 с жалобами на боли воспалительного характера в суставах кистей, плечевых суставах, на боли и отечность левого коленного сустава, на утреннюю скованность в суставах до 2–3 часов, на слабость, повышение температуры до 37,1–37,2 °С в вечерние часы.

Из анамнеза известно, что впервые боли в суставах воспалительного характера возникли в начале ноября 2013 года. Тогда пациентка лечилась в клинике кафедры факультетской терапии Волгоградского государственного университета на базе ГУЗ «Клиническая больница № 7», дата госпитализации – с 08.11.2013 по 17.12.2021, был установлен диагноз «болезнь Стилла взрослых с поражением суставов (артрит), кожи (папулезная сыпь), печени (цитолитический синдром), лимфатических узлов (лимфоаденопатия), лихорадочным синдромом».

В ноябре 2013 года поступила в срочном порядке с жалобами на повышение температуры до 38,0–39,8 °С, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов, появление сыпи на коже живота, плеч папулезного ха-

рактера, выраженные боли в горле. Пациентка была доставлена из дома, контакт с инфекционными больными отрицала, за пределы области не выезжала. На момент поступления прошло 6 месяцев после родов, до поступления в стационар кормила ребенка грудью.

При осмотре в клинике состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести, что было обусловлено суставным и лихорадочным синдромами, снижением веса. адекватно отвечала на вопросы, была пониженного питания. ИМТ – 16,8. Кожа была обычной окраски и влажности, но на коже живота, бедер и обеих плеч выявлялась папулезная сыпь. Пальпировались шейные и подчелюстные лимфатические узлы, мягкие, безболезненные при пальпации, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, увеличенные в размере до 1,5–2,0 см. При аускультации в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались, ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 90 в минуту, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот не увеличен, симметрично участвовал в акте дыхания, при пальпации был мягким и безболезненным, печень не пальпировалась, определялся край селезенки при глубокой пальпации. Симптом поколачивания был отрицательным с обеих сторон. Мочеиспускание было свободным, безболезненным. Жидкого стула не было. При объективном обследовании суставов выявлен артрит правого локтевого сустава – имела место деформация сустава за счет экссудативных явлений, пальпация его была умеренно болезненна, движения с незначительным ограничением из-за болей. Имела место болезненность и небольшая припухлость в лучезапястных суставах, больше слева, диффузная припухлость в области тыла левой кисти.

В отделении было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование. В анализах крови наблюдался лейкоцитоз до 13,7, гранулоцитоз (80%), палочкоядерный сдвиг до 10%, сегментоядерных лейкоцитов – 70%, лимфоцитов – 13%, моноцитов – 5%, эозинофилов – 2%. Отмечено повышение С-реактивного белка до 162,4 мг/мл, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 34 мм/ч, повышение уровня трансаминаз – аламинотрансаминазы до 147, аспартаттрансаминазы до 118. Пациентке было проведено иммунологическое обследование – анализ на антинуклеарный фактор (АНФ) – отрицательный, на антитела к нативной ДНК – 4,2 (норма до 25), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 1,2 (норма до 20 МЕ/мл). Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, выявлено увеличение размеров селезенки до 138 мм. По данным эхокардиографии, выявлен пролапс митрального клапана I степени. При рентгенографии суставов костно-суставной патологии не выявлено, отмечена отечность периартикулярных мягких тканей в области левой кисти. Кроме того, был проведен весь необходимый спектр обследования, в результате чего были исключены инфекционная патология и онкологические заболевания.

На основании полученных клинико-лабораторных данных пациентке был установлен диагноз «болезнь Стилла взрослых, с поражением суставов (артрит), кожи (папулезная сыпь), печени (цитолитический синдром), лимфатических узлов (лимфаденопатия), лихорадочным синдромом». Начата терапия системными глюкокортикоидами

(преднизолон 120 мг внутривенно капельно, с последующим переходом на пероральные ГКС – метилпреднизолон в дозе 16 мг), на фоне лечения наблюдалась быстрая положительная динамика – были купированы суставной, кожный синдромы, нормализовалась температура тела, уменьшились в размерах лимфатические узлы, в анализах крови было отмечено снижение острофазовых показателей: СОЭ – до 4 мм/ч, С-реактивного белка – до 12 мг/мл. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить прием ГКС перорально – метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут, с последующим снижением дозы до минимально поддерживающей или полной отмены при достижении стойкой ремиссии. От предложенной плановой терапии гидроксихлорохином категорически отказалась.

После выписки из стационара состояние пациентки оставалось стабильным – относительно удовлетворительным, она регулярно наблюдалась у ревматолога по месту жительства, снижала дозу метилпреднизолона в течение года под клинико-лабораторным контролем, достигнув поддерживающей дозы 2 мг/сут, а в 2015 году, через 18 месяцев после выписки, полностью отменила глюкокортикостероиды. Несмотря на это, состояние оставалось удовлетворительным, была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия. Пациентка работала программистом, жалобы отсутствовали, в связи с этим перестала посещать ревматолога.

В конце 2020 года появились жалобы на боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, усиливающиеся в утренние часы, скованность в шейно-грудном, пояснично-крестцовом отделах позвоночника в утренние часы. Кроме того, появились боли в стопах, припухлость пальцев стоп, в феврале 2021 года вновь обратилась к ревматологу. Выполнена МРТ илеосакральных сочленений: выявлен двусторонний сакроилеит II стадии, проведено исследование на HLA-B27: антиген не был обнаружен. В общем анализе крови наблюдалось ускорение СОЭ до 20 мм/ч по Панченкову, повышение уровня С-реактивного белка до 12 мг/мл, ревматоидный фактор не обнаружен. Пациентке был установлен диагноз аксиального спондилоартрита, назначены нестероидные противовоспалительные препараты – нимесулид 100 мг два раза в день. Уже через 2 недели лечения отметила положительный эффект: уменьшились боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, боли в суставах стоп. В динамике через месяц – нормализация показателей СРП и СОЭ. Снизила дозу нимесулида до 100 мг, а через 2,5 месяца прекратила его прием.

В августе 2021 года появились выраженные боли воспалительного характера в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей, впервые появились боли и припухлость в левом коленном суставе, ограничение подвижности в нем, утренняя скованность в суставах в утренние часы до 120 минут, субфебрильная температура в вечерние часы до 37,1–37,4 °С, слабость. Возобновила прием применяемых ранее НПВП (нимесулид, ибупрофен), но они оказывали незначительное противовоспалительное и обезболивающее действие. В октябре 2021 года пациентка вновь обратилась к ревматологу с вышеописанными жалобами. При осмотре состояние было



относительно удовлетворительным. Кожа обычной окраски и влажности. Пальпировались шейные лимфатические узлы, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные при пальпации, до 1 см в размере. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 80 уд./мин, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не пальпируются. Небольшая припухлость в области лучезапястных и пястнофаланговых суставов, больше справа, пальпация локтевых и лучезапястных суставов, мелких суставов кистей умеренно болезненна, симптом «сжатия» положительный. Левый коленный сустав деформирован за счет экссудативных явлений, пальпация его болезненна, движения умеренно болезненны, ограничено разгибание. При лабораторном обследовании обращало на себя внимание ускорение СОЭ по Панченкову до 36 мм/ч, лейкоцитоз до  $10,1 \times 10^{10}$ , увеличение С-реактивного белка до 17,5 мг/мл, появление антител к циклическому цитруллинированному пептиду – 49,15 Ед/мл (норма до 17), повышение уровня ревматоидного фактора до 57,66 (норма до 14 МЕ/мл). Кроме этого пациентке было выполнено ультразвуковое исследование левого коленного сустава, выявлена УЗ-картина экссудативно-пролиферативного ворсинчатого синовита, тендинита, лигаментита наружной коллатеральной связки. На рентгенографии кистей выявлено сужение суставных щелей и околосуставной остеопороз – признаки РА I–II стадии по Steinbrocker. На основании полученных данных пациентке был установлен диагноз «ревматоидный артрит, развернутая клиническая стадия, активность 2, DAS28 4,6, рентгенологическая стадия II, ФК II». Назначена терапия метотрексатом в дозе 15 мг/нед в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами и фолиевой кислотой. Коротким курсом назначен метилпреднизолон со стартовой дозы 8 мг в качестве *bridge-therapy* с быстрым снижением дозы и полной отменой через 6 недель. На фоне проводимой терапии суставной синдром был полностью купирован, наблюдалась нормализация лабораторных показателей. Через 3 месяца от начала терапии индекс DAS28 составил 2,4 балла, что соответствует уровню ремиссии, все лабораторные показатели не выходили за пределы нормальных значений.

Как следует из представленного нами наблюдения, в дебюте заболевания пациентка в полной мере соответствовала достоверному диагнозу БСВ, был достигнут быстрый эффект на терапии ГК с полным купированием суставного синдрома и лихорадочного синдрома, нормализацией всех маркеров системного воспаления. Однако в последующем через 7 лет без видимых причин наступил рецидив суставного синдрома в виде воспалительной боли в нижней части спины, периферической артралгии, дактилита стоп, сочетающихся с МРТ-признаками сакроилиита с хорошим ответом на НПВП, что позволило трактовать эту картину как проявление аксиального спондилоартрита. Следующий эпизод характеризовался полиартритом с вовлечением суставов верхних конечностей, включая мелкие суставы кистей. Артрит носил более стойкий характер, сопровождался длительной утренней скованностью, имел место положительный синдром сжатия. При УЗИ выяв-

лены характерные для РА признаки пролиферативного синовита. Появились положительные иммунологические маркеры РА – РФ и АЦЦП. Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных позволила обосновать достоверный диагноз серопозитивного РА согласно действующим критериям ACR/EULAR (2010) (суммарно 7 баллов) и включить в схему лечения стандартный базисный препарат метотрексат. В настоящее время пациентка находится в стадии медикаментозной ремиссии.

Приведенный клинический случай представляет не только академический, но и практический интерес, так как он демонстрирует необходимость изменения тактики ведения с учетом меняющейся картины заболевания. У наблюдаемой нами пациентки была достигнута цель лечения с помощью стандартных средств. Однако в случае резистентности закономерно встает вопрос о биологической терапии, применение которой зависит от клинической формы ИВРЗ. Так, в случае аутовоспалительного заболевания, такого как БСВ, необходима блокада ИЛ-1 $\beta$  с помощью канакиумаба, тогда как при РА открывается более широкая перспектива применения биологических агентов различного механизма действия, а также таргетных синтетических препаратов. Применительно к представленному случаю предпочтительней использование ингибитора ИЛ-6 как наиболее эффективного препарата в лечении РА с внесуставными проявлениями, а также препарата, используемого для лечения полиартрикулярного и системного ЮИА в педиатрической практике.

Следует отметить, что в последние годы арсенал антицитокиновых средств пополнился отечественным препаратом левелимаб (Илсира), представляющим собой оригинальное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 производства компании «Биокад». Эффективность и благоприятный профиль безопасности левелимаба в комбинации с метотрексатом были установлены в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (AURORA и SOLAR) [27], в которые включали пациентов с активным РА и недостаточным ответом на монотерапию метотрексатом. В обоих исследованиях преимущество левелимаба над плацебо было подтверждено при анализе как первичных, так и ряда вторичных показателей эффективности, включавших частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов, достижения низкой активности и ремиссии РА, динамику индексов активности РА, функциональных индексов. Левелимаб подавляет развитие воспалительного каскада за счет блокады как растворимых, так и мембранных рецепторов ИЛ-6 и препятствует активации антиген-презентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов с избыточной продукцией других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков. В Российской Федерации первым показанием для применения левелимаба стала коронавирусная инфекция, сопровождающаяся синдромом высвобождения цитокинов (цитокинового шторма). Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что лечение ингибиторами ИЛ-6, в отличие от некоторых других противоревматических препаратов, прежде всего ритуксимаба и глюкокортикостероидов в средних и вы-

соких дозах, не ухудшает течение COVID-19 и не влияет на иммуногенность вакцинации против COVID-19. Соответственно, у больных, получающих левилимаб, нет необходимости откладывать вакцинацию, подбирать сроки введения вакцины или менять схему лечения препаратом.

На основании собственного опыта мы имеем возможность подтвердить высокую эффективность препарата в лечении тяжелых и среднетяжелых форм COVID-19, включая пациентов с ИВРЗ [28]. Как известно, в 2021 году было одобрено применение левилимаба для лечения РА. С учетом сохраняющегося риска повторных эпидемических вспышек COVID-19 значение эффективной, безопасной и доступной антицитокиновой терапии существенно возрастает, что позволяет рассматривать левилимаб как оптимальную терапевтическую опцию у пациентов с РА, а также при ревматологических overlap-синдромах, в случае трансформации какого-либо ИВРЗ, в том числе БСВ, в достоверный РА.

# Список литературы / References

1. Pempveller P. H. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016 Mar-Apr;113 (2): 136–40.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Е. Л. Насонов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology. E. L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p.
3. Шаяхметова Р. У., Ананьева Л. П. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 2019; 13 (1): 11–1. Shayakhmetova R. U., Ananyeva L. P. Mixed connective tissue disease. *Modern rheumatology.* 2019; 13 (1): 11–1.
4. Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M., et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med.* 1972 Feb; 52 (2): 148–59.
5. Tani C., Carli L., Vagnani S., et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar; 48–49: 46–9. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.008. Epub 2014 Jan 22.
6. Gunnarsson R., Hetlevik S. O., Lilleby V., et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Feb; 30 (1): 95–111. DOI: 10.1016/j.berh.2016.03.002. Epub 2016 Apr 12.
7. Насонов Е. Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (6): 645–665. Nasonov E. L., Feist E. Adult Still's disease: new horizons. *Scientific and practical rheumatology.* 2021; 59 (6): 645–665.
8. Tomaras S., Goetzke C. C., Kallinich T., Feist E. Adult-onset Still's disease: Clinical aspects and therapeutic approach. *J Clin Med.* 2021;10 (4): 733.
9. Bywaters E. G. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971; 30 (2): 121–133.
10. Лебедева В. В., Муравьев Ю. В. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 506–514.
11. Schett G., Dayer J. M., Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (1): 14–24.
12. Dinarello C. A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15 (10): 612–32.
13. Ter Haar N. M., Jansen M. H. A., Frenkel J. F., Vastert S. J. How autoinflammation may turn into autoimmune inflammation: Insights from monogenic and complex IL-1 mediated auto-inflammatory diseases. *Clin Immunol.* 2020; 219: 108538.
14. Mitrovic S., Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10 (12): 2633.

## Сведения об авторах

**Бабеева Аида Руфатовна**, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

**Калинина Елена Валерьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-8837-3674

**Звоноренко Денис Сергеевич**, ассистент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-5335-9151

**Емельянова Анна Львовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0003-2090-0973

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

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

15. Моисеев С. В., Новиков П. И., Рамеев В. В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (4): 15–20. Moiseev S. V., Novikov P. I., Rameev V. V. Still's disease in children and adults: new concepts of pathogenesis and modern methods of treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017; 26 (4): 15–20.
16. Чичкова Н. В., Сулимов В. А., Шедрина И. С., Арутюнян Г. К. Болезнь Стилла взрослых: особенности клинического течения и трудности диагностики. *РМЖ «Медицинское обозрение».* 2015; 17. Chichkova N. V., Sulimov V. A., Shchedrina I. S., Arutyunyan G. K. Still's disease in adults: features of the clinical course and difficulties in diagnosis. *RMJ «Medical review».* 2015; 17.
17. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология. 2014. № 4. С: 39–42. Imametdinova G. R., Chichasova N. V. Still's disease in adults: clinical cases. *Modern Rheumatology.* 2014. No. 4. P: 39–42.
18. Нигматьянова А. А., Абдракипов Р. З., Сухорукова Е. В. и др. Длинный путь к диагнозу: болезнь Стилла взрослых. *Практическая медицина.* 2015; 2: 79–81. Nigmatyanova A. A., Abdurapov R. Z., Sukhorukova E. V. Long way to diagnosis: adult Still's disease. *Practical Medicine.* 2015; 2: 79–81.
19. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (2): 169–182. Nasonov E. L., Aleksandrova E. N., Novikov A. A. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Bulletin of RAMN.* 2015; 70 (2): 169–182.
20. Черевкова Е. В., Солоденкова К. С., Бабеева А. Р. Трудности диагностики болезни Стилла у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2011; 3 (31): 52–54. Cherevkova E. V., Solodenkova K. S., Babaeva A. R. Difficulties in diagnosing Still's disease in adults in modern clinical practice (clinical observation). *Volograd Scientific Medical Journal.* 2011; 3 (31): 52–54.
21. Kessel C., Hedrich C. M., Foell D. Innately adaptive or truly autoimmune: Is there something unique about systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (2): 210–219.
22. Betrains A., Staels F., Schrijvers R., Meyts I., Humblet-Baron S., De Langhe E., et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (4): 102774.
23. Inoue N., Shimizu M., Tsunoda S., Kawano M., Matsumura M., Yachie A. Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016; 169: 8–13.
24. 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. Epub 2020 Jan 22.
25. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 680–682. Published Online First: 20 May 2020.
26. 2019 Update of the American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp. 1599–1613.
27. Мазуров В. И., Королев М. А., Пристром А. М., Кундер Е. В. и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). Современная ревматология. 2021; 15 (4): 13–23. Mazurov V. I., Korolev M. A., Pristrom A. M., Kunder E. V. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial, SOLAR). *Modern Rheumatology.* 2021; 15 (4): 13–23.
28. Калинина Е. В., Лекарева И. В., Звоноренко М. С., Емельянова А. Л., Кострюкова И. В., Щербинина Е. В., Бабеева А. Р. Ревматические заболевания и коронавирусная инфекция: опыт применения левилимаба. *Медицинский алфавит.* 2021; (16): 7–12. Kalinina E. V., Lekareva I. V., Zvonorenko M. S., Emelianova A. L., Kostryukova I. V., Scherbinina E. V., Babaeva A. R. Rheumatic diseases and coronavirus infection: experience with levilimab. *Medical Alphabet.* 2021; (16): 7–12.

Статья поступила / Received 05.07.22

Получена после рецензирования / Revised 07.07.22

Принята к публикации / Accepted 08.07.22

## About authors

**Babaeva Aida R.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

**Kalinina Elena V.**, PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-8837-3674

**Zvonorenko Denis S.**, assistant at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-5335-9151

**Emelianova Anna L.**, PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0003-2090-0973

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

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

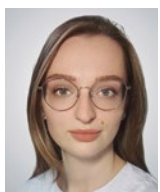
**Для цитирования:** Бабеева А. Р., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Емельянова А. Л. Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит.* 2022; (15): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-7-13>

**For citation:** Babaeva A. R., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Emelianova A. L. Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case). *Medical alphabet.* 2022; (15): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-7-13>

# Применение анакинры у пациента с сочетанием болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагры (клинический случай)



М. С. Елисеев



Е. В. Черемушкина



С. О. Красненко



М. В. Аристова

М. С. Елисеев, Е. В. Черемушкина, С. О. Красненко, М. В. Аристова

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

## РЕЗЮМЕ

Подагра и болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) относятся к наиболее распространенным воспалительным ревматическим заболеваниям. Известно, что клинические проявления обоих заболеваний могут симулировать друг друга, кроме того, нередки случаи сочетания подагры и БДПК, что усложняет диагностику и подбор терапии. Мы приводим случай успешного применения антагониста рецептора интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) анакинры у пациента с сочетанием подагры и БДПК с хроническим артритом, резистентным к предшествующей терапии колхицином, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, анакинра.

**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 была одобрена каждым автором.

## Use of anakinra in treatment of combination of calcium pyrophosphate deposition disease and gout (clinical observation)

M. S. Eliseev, E. V. Cheremushkina, S. O. Krasnenko, M. V. Aristova

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

## SUMMARY

Gout and calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPD) are the most common inflammatory rheumatic diseases. It is known that the clinical manifestations of both diseases can simulate each other, in addition, cases of a combination of gout and CPPD are not uncommon, which complicates the diagnosis and selection of therapy. We present a case report of the successful use of the interleukin-1 beta (IL-1β) receptor antagonist Anakinra in a patient with a combination of gout and CPPD with chronic arthritis resistant to previous therapy with colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids.

**KEY WORDS:** gout, calcium pyrophosphate deposition disease, anakinra.

**CONFLICT OF INTEREST.** The research has not been sponsored. The conflict of interest has not affected the results of the research. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All authors took part in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by each author.

## Введение

Микрокристаллические артриты — группа заболеваний, обусловленных развитием воспалительного процесса в местах депонирования образующихся *in vivo* кристаллов [1, 2].

Несмотря на различия в их химической структуре, а значит, и в биохимических свойствах, все они могут потенцировать возникновение острого и хронического воспаления, что чаще проявляется в виде моноартрита/олигартирита или поражения периартикулярных тканей [3]. К наиболее распространенным микрокристаллическим артропатиям относят подагру, обусловленную гиперуриемией (ГУ), а также болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) [4, 5].

Распространенность подагры в развитых странах колеблется от 1 до 4 %, и она является лидером среди причин воспалительных артритов у мужчин [6]. БДПК — столь же широко распространенное заболевание, риск которого резко возрастает с 55 лет, достигая пика в старческом возрасте [7]. Как и подагра, БДПК может проявляться острыми приступами артритов, симптомы которых схожи между собой, и реже — хроническим артритом [8, 9].

Исследования, непосредственно направленные на изучение частоты сочетания подагры и БДПК и особенности клинической картины у этих больных до настоя-



щего времени проведены не были, однако ряд работ свидетельствуют в пользу высокой распространенности комбинации данных нозологий в клинической практике [9–11]. Учитывая данный факт, диагноз не может быть основан только на анализе клинической картины и анамнезе и изолированном использовании лабораторных и инструментальных методов диагностики, включая микроскопию синовиальной жидкости, рентгенографию и сонографию.

Симптоматическая терапия и подагры, и БДПК, учитывая схожесть механизмов развития микрокристаллического воспаления, включает возможность применения НПВП, КОЛХ и ГК, однако нередко их эффективность недостаточна и купировать воспалительный процесс в суставах не удается, особенно при хроническом течении артрита [12]. При подагре это может быть связано с резистентностью к уратснижающей терапии, при которой заболевание непрерывно прогрессирует, наличием сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и т.д.) [13], наличие которых отождествляется с более тяжелым течением подагры и лимитирует возможность назначения отдельных лекарственных средств, и, возможно, индивидуальными патогенетическими механизмами хронической гиперурикемии [14, 15]. При БДПК могут иметь значение особенности структуры, типа, размера, поверхностного заряда, белкового окружения и т.д., определяющие как особенности иммунного ответа, так и разнообразие фенотипов болезни (от бессимптомной формы до тяжелого хронического полиартрита и остеодеструкции) [16]. Возможно, что сочетание этих двух недугов также связано с большей вероятностью тяжелого течения артрита и меньшей вероятностью контроля над артритом.

В случаях, когда иная симптоматическая терапия не приводит к купированию артрита или ее применение лимитировано, как при подагре, так и при БДПК, возможно назначение ингибиторов ИЛ-1 [17, 18].

Совсем недавно, в 2021 году, в РФ был зарегистрирован препарат анакинра [19] (Кинерет, Patheon Italia, Италия), использование которого показало высокую эффективность в терапии данных заболеваний, однако какие-либо данные о применении препарата у пациентов с микрокристаллическими артритами в нашей стране отсутствуют.

В данной статье проанализирован опыт применения препарата анакинра у пациента с комбинацией подагры и БДПК и хроническим артритом, устойчивым к иной симптоматической терапии.

### Клиническое наблюдение

Пациент К., 58 лет, относит начало заболевания к возрасту 48 лет (2012 год), когда остро возник артрит правого коленного сустава. Проводилась аспирация синовиальной жидкости (СЖ) из полости сустава, назначены НПВП в максимальной суточной дозе, артрит регрессировал в течение недели. На протяжении нескольких лет пациент К. отмечал периодически возникающие боли в локтевых суставах и суставах нижних конечностей, в этих случаях курсами принимал НПВП (кетопрофен, диклофенак), неоднократно проводились внутрисуставные инъекции ГК (до четырех раз в год), однако постепенно боль приняла хронический характер, эффект от терапии стал минимальным и не приводил к существенному уменьшению ее интенсивности. Вплоть до 2021 года (57 лет) наблюдался у врачей общей практики, диагноз верифицирован не был, жалобы отождествляли с наличием у пациента генерализованной формы остеоартрита. По обращении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», датируемым 25.02.2022, определились бурсит локтевых, артриты коленных, лучезапястных, плечевых суставов, а также болезненность в тазобедренных суставах при ротации (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, ВАШ – 70 мм). В анализах крови: СОЭ – 31 мм/ч, СРБ – 5,7 мг/л (в анамнезе до 11,6 мг/л), мочевиная кислота – 370 мкмоль/л (в анамнезе до 510 мкмоль/л). Показатели общего и ио-



Рисунок 1. Рентгенография локтевого сустава пациента К. Хондрокальциноз суставного хряща локтевого сустава (стрелки)



Рисунок 2. Рентгенография кистей пациента К. Хондрокальциноз первых запястно-пястных суставов и фиброзно-хрящевых комплексов (стрелки)



Рисунок 3. Рентгенография правого плечевого сустава пациента К. Хондрокальциноз плечевого сустава (стрелка)

Таблица

**Динамика клинических и лабораторных параметров пациента К., получавшего подкожные инъекции Анакинры 100 мг/сут**

| Параметр                  | До назначения анакинры | После назначения анакинры |                |               |               |
|---------------------------|------------------------|---------------------------|----------------|---------------|---------------|
|                           |                        | Через 24 часа             | Через 48 часов | Через 3 суток | Через 7 суток |
| ЧБС                       | 8                      | 6                         | 4              | 2             | 2             |
| ЧПС                       | 6                      | 4                         | 2              | 2             | 0             |
| Боль по ВАШ, мм           | 70                     | 50                        | 45             | 45            | 20            |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 370                    | –                         | –              | –             | 188           |
| СОЭ, мм/ч                 | 31                     | –                         | –              | –             | 19            |
| СРБ, мг/л                 | 5,7                    | –                         | –              | –             | 0,3           |

низированного кальция, магния, паратгормон – в пределах нормы. СКФ (СКД-ЕРІ) – 82 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. По данным рентгенографии локтевого, плечевого суставов, а также мелких суставов кистей, выявлены признаки ХК (рис. 1–3). УЗИ плечевых суставов выявило наличие кальцификации сухожильно-связочного аппарата преимущественно справа; по данным УЗИ тазобедренных суставов, – кальцинирование хрящевых губ в передних отделах. Поляризационная микроскопия синовиальной жидкости показала наличие кристаллов уратов и пирофосфата кальция (рис. 4).

Была инициирована терапия КОЛХ в дозе 1 мг/сут комбинации с максимальными дозами НПВП, проведена инъекция бетаметазона 7 мг в полость коленных суставов, однако это не привело к сколь-либо значимому уменьшению интенсивности боли, артриты сохранялись. Учитывая данный факт, после исключения инфекционных заболеваний, лейко- и нейтропении пациенту был проведен 7-дневный курс терапии препаратом анакинры в дозе 100 мг/сут в виде подкожных инъекций. Параллельно была инициирован прием аллопуринола в стартовой дозе 100 мг/сут. Динамика показателей системного воспаления и урикемии отражена в таблице.

Уже через 24 часа после введения анакинры было отмечено снижение интенсивности боли по ВАШ по сравнению с исходным значением (50 против 70 мм), также было зарегистрировано проспективное снижение количества болезненных и припухших суставов. По завершении курса терапии препаратом интенсивность боли была минимальной, артриты были полностью купированы, отмечалась нормализация уровня СРБ в крови (с 5,7 до 0,3 мг/л) и снижение СОЭ (с 31 до 19 мм/ч), уровень МК сыворотки уменьшился до целевого. Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей представлена в таблице.

## Обсуждение

Артрит при подагре и БДПК имеет схожие симптомы: острое начало, выраженную боль в суставах с развитием функциональных ограничений, припуханием, гиперемией и гипертермией кожных покровов в проекции воспаленного сустава, и в том, и в другом случае характерно самокупирование артрита [20, 21]. Кроме того, для обеих нозологий свойственно поражение нижних конечностей в дебюте (при подагре – чаще суставов стоп, для БДПК – коленных суставов, однако при БДПК возможно вовлечение первых плюснефаланговых суставов и при подагре – коленных). Тем не менее наличие у пациента К. типичных клинических признаков микрокристаллического артрита исходно не вызвало подозрений ни о наличии подагры, ни БДПК, более того, проигнорирована гиперурикемия (в качестве диагностического маркера должно использовать максимальное, а не последнее полученное значение показателя), а данные рентгенографии, свидетельствующие о наличии ХК, не были интерпретированы должным образом.

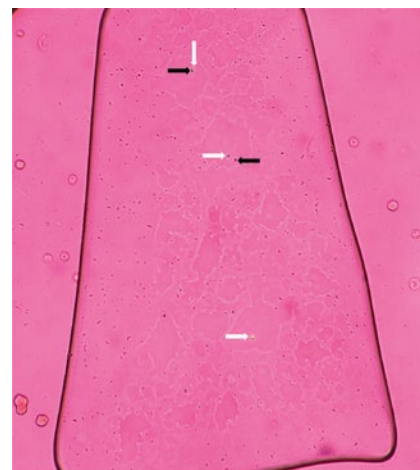


Рисунок 4. Поляризационная микроскопия синовиальной жидкости пациента К. Визуализируются кристаллы МУН (белые стрелки) и ПФК (черные стрелки)

Так, в исходном описании рентгенографии локтевого сустава, проведенной задолго до обращения пациента к ревматологу в ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой, упоминается о наличии признаков остеоартрита, тогда как наличие ХК проигнорировано. Интересно, что локализация ХК у нашего пациента была довольно обширной, включая плечевые, локтевые, лучезапястные, тазобедренные, коленные, голеностопные суставы, что встречается довольно редко, как и полиартикулярное поражение при БДПК [22].

Диагностика микрокристаллических артропатий основана прежде всего на обнаружении кристаллов в синовиальной жидкости – методе, признанном «золотым стандартом» [23, 24]. Тем не менее, если обнаружение и характеристика кристаллов позволяют выставить диагноз безапелляционно, то отсутствие кристаллов в исследуемом образце снижает вероятность диагноза, но не отвергает его. Так, микроскопия с компенсированным поляризованным светом может не выявить присутствие кристаллов ПФК ввиду их малого размера и относительно слабого двойного лучепреломления по сравнению с кристаллами МУН [21]. Также имеет значение различный опыт интерпретации микроскопии в поляризованном свете. Недавнее исследование М. Andr s и соавт. [25] с использованием микроскопии с компенсированным

поляризованным светом показало неодинаковую способность кристаллов ПФК игольчатой и ромбовидной формы к положительному двойному лучепреломлению: в 50 % проанализированных образцов кристаллов ПФК игольчатой формы феномен двойного лучепреломления отсутствовал, тогда как кристаллы ромбовидной формы демонстрировали данный феномен в 100 % случаев. Не всегда обнаруживаются в синовиальной жидкости пациентов с подагрой и кристаллы уратов, чему способствуют малый размер кристаллов, нередко низкая их концентрация, трудоемкость методики, требующая необходимость изучения десятков полей зрения [26].

Так, первый анализ СЖ пациента *К.* показал наличие только кристаллов ПФК в отсутствии кристаллов уратов. Возможно, такая картина была обусловлена либо истинным отсутствием последних в данном образце СЖ, либо наличием игольчатой формы кристаллов, которые в силу слабых оптических свойств были идентифицированы как ПФК.

С одной стороны, сочетание наличия кристаллов ПФК и наличием ХК позволило установить диагноз БДПК безапелляционно, а клиническая картина могла быть объяснена наличием у пациента фенотипа БДПК, характеризующимся хроническим артритом.

Тем не менее стойкая ГУ, которая не вписывалась в картину БДПК, настораживала в отношении наличия у пациента *К.* еще и подагры, наличие которой было подтверждено при повторном исследовании СЖ: наличие кристаллов уратов и ПФК у пациента *К.* в одном поле зрения отчетливо видно на фото (рис. 4).

Действительно, в научной литературе описаны далеко не единичные случаи сочетания подагры и БДПК [27, 28]. Интересны данные Н. К. Еа и соавт., свидетельствующие о том, что вероятность сочетанного обнаружения кристаллов и пирофосфатов намного выше ожидаемой: использование микроскопии в поляризованном свете, сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FESEM) и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье позволило выявить кристаллы пирофосфата в 9 из 25 тофусов у 6 из 22 пациентов с тофусной подагрой [29]. При этом ни в одном случае рентгенологических признаков ХК выявлено не было.

Пациент *К.* клинически демонстрировал атаки артрита коленных и локтевых суставов, поражение которых является типичным для БДПК [8], в то время как первые плюснефаланговые (1 ПЛФС) и мелкие суставы стоп оставались интактными, что, вероятно, послужило причиной исключения подагры из сферы раннего диагностического поиска. Важным остается факт отсутствия клинической настороженности относительно наличия БДПК, что можно связать с относительно ранним возрастом дебюта артритов у пациента *К.* (48 лет), не являющимся типичным для данного заболевания: диагноз БДПК был верифицирован через 9 лет после дебюта артрита. Тем не менее ранее нами было показано, что при направленном диагностическом поиске БДПК может обнаруживаться не только в пожилом, старческом, но и зрелом возрасте [30].

Наличие распространенного ХК – редкое явление [31]. Вовлечение большого количества суставов, а также иг-

норирование наличия ГУ у пациента *К.* и, как следствие, запоздалый диагноз сочетания БДПК и подагры, вероятно, явились причиной хронизации артрита и неэффективности терапии.

Глобальные сложности возникли при выборе нами симптоматической терапии.

Лечение как подагры, так и БДПК, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), включает НПВП и КОЛХ в качестве препаратов первой линии [12, 23, 24]. При моноартикулярных обострениях показаны внутрисуставные инъекции ГК; полиартикулярные обострения требуют терапии системными ГК, если НПВП и КОЛХ противопоказаны. У данного контингента лиц, а также у лиц, резистентных к «стандартной» терапии, может быть рассмотрена возможность применения антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$ , анакинры. С. Loustau и соавт. [32] в своем исследовании показали, что анакинра является безопасным методом лечения пациентов с подагрой, в том числе осложненной ХБП IV–V стадии и у пациентов с почечным трансплантатом. В то же время более раннее исследование В.-В. Yang и соавт. [33] показало эффективность даже однократного применения Анакинры у пациентов с тяжелой ХПН или терминальной ее стадией. Таким образом, данный препарат может быть хорошим терапевтическим вариантом, когда использование НПВП и КОЛХ невозможно.

Анакинра представляет собой моноклональное антитело, продуцированное штаммом *E. coli* с использованием технологии рекомбинантной ДНК, предотвращающее связывание циркулирующего ИЛ-1 $\beta$  с его рецептором и, таким образом, блокирующее эффекты, вызванные активацией NLRP3-инфламмосомы [34]. Важно понимать, что процесс активации является ключевым этапом формирования острого микрокристаллического воспаления [34]. NLRP3-инфламмосома представляет собой мультибелковый олигомерный комплекс, активирующийся как кристаллами МУН, так и ПФК, что приводит к расщеплению про-ИЛ-1 $\beta$  каспазой-1 до активного ИЛ-1 $\beta$  [35]. Наряду с фактором некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$  играет важнейшую роль в развитии иммунных реакций, лежащих в основе формирования местного и системного процессов воспаления. Известно, что ИЛ-1 $\beta$  также является одним из доминирующих цитокинов, разрушающих хрящ и костную ткань [36]. Наличие кристаллов МУН и ПФК у пациента *К.* обусловило развитие и эрозирование суставной поверхности левого плечевого сустава, что в большей степени характерно для массивных отложений МУН при подагре, и кальцификацию суставного хряща вследствие отложения солей – пирофосфатов (рис. 3).

В последние годы накоплены данные об успешном применении анакинры у пациентов и с подагрой, что нашло отражение в клинических рекомендациях ACR [23, 37], и при остром и хроническом артрите при БДПК [38, 39]. S. Ottaviani и соавт. в многоцентровом исследовании показали, что применение анакинры



является высокоэффективным способом лечения резистентного к терапии артрита при БДПК [40]. Из 16 пациентов (средний возраст  $80,2 \pm 11,1$  года), включенных в исследование, большинство – 14 (87,5 %) пациентов продемонстрировало купирование артрита на фоне терапии анакинрой: в 10 и 4 случаях соответственно был зарегистрирован хороший (полное купирование) и частичный ответ. Рецидив возник лишь у 6 (37,5 %) пациентов (среднее время до рецидива:  $3,4 \pm 4,9$  месяца). К. G. Saag и соавт. [41] показали высокую эффективность и безопасность анакинры в сравнении с триамцинолоном в терапии острого подагрического артрита. 165 пациентов (средний возраст – 55,0 года) были рандомизированы для получения анакинры ( $n = 110$ ) или триамцинолона ( $n = 55$ ). Всего было купировано 301 обострение (214 – анакинрой, 87 – триамцинолоном). Анакинра в дозах 100 и 200 мг/сут, назначенная на 5 суток, и триамцинолон 40 мг в виде внутривенной инъекции обеспечивали клинически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ при первом и последующих обострениях. Для первой атаки артрита среднее снижение интенсивности боли от исходного уровня в течение 24–72 часов для анакинры (в обеих дозировках) и триамцинолона составило –41,2 и –39,4 соответственно ( $p = 0,688$ ). Анакинра показала лучшие результаты, чем триамцинолон, по большинству вторичных конечных точек.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования S. Ottaviani и соавт. и К. G. Saag и соавт., однако авторы не комментируют наличие или отсутствие различий в эффективности лечения анакинрой при остром и хроническом артрите при БДПК. Применение анакинры нашему пациенту привело к снижению интенсивности боли уже в первые сутки после первой инъекции, а полное купирование артрита было достигнуто к концу курса терапии.

**В заключение** следует констатировать, что наличие у пациента недифференцированного артрита, как острого, так и хронического, должно являться показанием для исключения заболеваний группы микрокристаллических артритов, а учитывая высокую вероятность сочетания подагры и БДПК, для диагностики должно быть рутинным использование всех возможных лабораторных и инструментальных методов.

Хотя данных о клинических особенностях сочетания подагры и БДПК в доступной медицинской литературе нами найдено не было, следует предположить, что проявления артрита у таких могут быть более тяжелыми, что продемонстрировал данный клинический случай: помимо довольно редкого как для бестофусной подагры, так и для БДПК хронического полиартрита, проводимая комбинированная противовоспалительная терапия, включая инъекции ГК, прием НПВП и КОЛХ не оказала ожидаемого эффекта. В этой связи оказалось оправданным назначение пациенту препарата группы антагонистов рецептора ИЛ-1 $\beta$  (анакинра), 7-дневный короткий курс которого привел к полному купированию

артрита. Учитывая отсутствие описанных случаев применения анакинры в нашей стране, как при подагре, так и при БДПК, а при их комбинации – в целом, наш опыт на сегодняшний день следует считать уникальным.

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

#### Список литературы / References

- Doaré E., Robin F., Racapé H., et al. Features and Outcomes of Microcrystalline Arthritis Treated by Biologics: A Retrospective Study. *Rheumatol Ther.* 2021; 8 (3): 1241–1253. DOI: 10.1007/s40744-021-00335-7.
- Елисеев М. С., Желябина О. В. Сочетание подагры и болезни депоирования пирофосфатов кальция: трудности диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2017; 25 (1): 44–47.  
Eliseev M. S., Zhelyabina O. V. The combination of gout and calcium pyrophosphate deposition disease: the difficulties of diagnosis and treatment. *RMJ. Medical Review.* 2017. No. 1. P. 44–47.
- Ramonda R., Frallonardo P., Oliviero F., Lorenzin MG., Ortolan A., Scanu A., Punzi L. Pain and microcrystalline arthritis. *Reumatismo.* 2014 Jun 6; 66 (1): 48–56. DOI: 10.4081/reumatismo.2014.765. PMID: 24938197.
- Singh J. A., Goffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Jun; 50 (3S): S11–S16. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008. PMID: 32620196.
- Abhishek A., Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 May; 40 (2): 177–91. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.002. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24703342.
- Kuo C. F., Grainge M. J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov; 11 (11): 649–62. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26150127.
- Ramonda R., Musacchio E., Perissinotto E., et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro. V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Nov-Dec; 27 (6): 981–4.
- Кудаева Ф. М., Владимиров С. А., Елисеев М. С. и др. Особенности клинических проявлений болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (4): 405–409.  
Kudaeva F. M., Vladimirov S. A., Eliseev M. S., Volkov A. V., Severinova M. V., Barskova V. G. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *rheumatology science and practice.* 2014; 52 (4): 405–409. [In Russ.] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-405-409>
- Елисеев М. С., Владимиров С. А. Распространенность и клинические особенности подагры и болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция у пациентов с острым артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53 (4): 375–378.  
Eliseev M. S., Vladimirov S. A. The prevalence and clinical features of gout and calcium pyrophosphate deposition disease in patients with acute arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53 (4): 375–378. [In Russ.] <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-375-378>
- Ильиных Е. В., Владимиров С. А., Кудаева Ф. М., Осипянц М. А., Божьева Л. А. Маска пирофосфатной артропатии: разоблачение. *Современная ревматология.* 2011. № 2. С. 35–36.  
Il'inykh E. V., Vladimirov S. A., Kudaeva F. M., Osipjanc M. A., Bozh'eva L. A. The mask of pyrophosphate arthropathy: an exposure. *Modern Rheumatology.* 2011. No. 2. P. 35–36 [in Russian]
- Filippucci E., Di Geso L., Girolimetti R., Grassi W. Ultrasound in crystal-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan-Feb; 32 (1 Suppl 80): S42–7. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24528621.
- Parperis K., Papachristodoulou E., Kakoullis L., Rosenthal A. K. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb; 51 (1): 84–94. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.005. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33360232.
- Schlesinger N. Difficult-to-treat gouty arthritis: a disease warranting better management. *Drugs.* 2011 Jul 30; 71 (11): 1413–39. DOI: 10.2165/11592290-000000000-00000. PMID: 21812506.
- Swan A., Heywood B., Chapman B., Seward H., Dieppe P. Evidence for a causal relationship between the structure, size, and load of calcium pyrophosphate dihydrate crystals, and attacks of pseudogout. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 825–30.
- Pascart T., Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jan 1; 58 (1): 27–44. DOI: 10.1093/rheumatology/key002. PMID: 29547895.

16. Abhishek A., Doherty M. Update on calcium pyrophosphate deposition. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug; 34 (4 Suppl 98): 32–8. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27586801.
17. Stack J., McCarthy G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease – Treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Dec; 35 (4): 101720. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101720.
18. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23 (7): 410–4.  
Eliseev M.S. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russian Medical Journal*. 2015; 23 (7): 410–4. (In Russ.)
19. Cvetkovic R. S., Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002; 16 (4): 303–11; discussion 313–4. DOI: 10.2165/00063030-200216040-00005. PMID: 12196041.
20. Joseph J., McGrath H. Gout or 'pseudogout': how to differentiate crystal-induced arthropathies. *Geriatrics*. 1995 Apr; 50 (4): 33–9. PMID: 7721112.
21. Tedeschi S. K. Issues in CPPD Nomenclature and Classification. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 25; 21 (9): 49. DOI: 10.1007/s11926-019-0847-4. PMID: 31346795.
22. Ea H. K., Lioté F. Diagnosis and clinical manifestations of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate crystal deposition diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May; 40 (2): 207–29. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.011. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24703344.
23. FitzGerald J. D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A. M., Gelber A. C., Harrold L. R., Khanna D., King C., Levy G., Libbey C., Mount D., Pillinger M. H., Rosenthal A., Singh J. A., Sims J. E., Smith B. J., Wenger N. S., Bae S. S., Danve A., Khanna P. P., Kim S. C., Lener A., Poon S., Qasim A., Sehra S. T., Sharma T. S. K., Toprover M., Turgunbaev M., Zeng L., Zhang M. A., Turner A., Neogi T. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun; 72 (6): 744–760. DOI: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug; 72 (8): 1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar; 73 (3): 458. PMID: 32391934.
24. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Guerne P. A., Jansen T. L., Leeb B. F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr; 70 (4): 571–5. DOI: 10.1136/ard.2010.139360. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21257614.
25. Andrés M., Vela P., Jovani V., Pascual E. Most needle-shaped calcium pyrophosphate crystals lack birefringence. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1; 58 (6): 1095–1098. DOI: 10.1093/rheumatology/key442. PMID: 30690553.
26. Барскова В. Г., Мукагова М. В., Северинова М. А., Елисеев М. С., Чикаленкова Н. А. Диагностика подагры. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; 112 (5): 132–135.  
Barskova V.G., Mukagova M.V., Severinova M.A., et al. Gout diagnostics. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012; 112 (5): 132–5. (In Russ.)
27. Владимиров С. А., Елисеев М. С., Божьева А. А., Смирнов А. В., Северинова М. В., Волков А. В. Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция. *Доктор РУ*. 2015. № 8 (109) – 9 (110).  
Vladimirov S. A., Eliseev M. S., Bozh'eva A. A., Smirnov A. V., Severinova M. V., Volkov A. V. Informativeness of various methods of radiation diagnostics in the combination of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Doktor RU*. 2015. № 8 (109) – 9 (110) (in Russian).
28. Ho G. Jr, DeNuccio M. Gout and pseudogout in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1993 Dec 27; 153 (24): 2787–90. PMID: 8257255.
29. Ea H. K., et al. Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition in Gouty Tophi. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb; 73 (2): 324–329. DOI: 10.1002/art.41515.
30. Елисеев М. С., Желябина О. В., Чикина М. Н. Возрастные особенности болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (6): 651–656.  
Eliseev M. S., Zhelyabina O. V., Chikina M. N. Age-related features of calcium pyrophosphate deposition disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57 (6): 651–656. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-651-656
31. Reginato A., Valenzuela F., Martínéz V., Passano G., Daza S. Polyarticular and familial chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum*. 1970 May-Jun; 13 (3): 197–213. DOI: 10.1002/art.1780130301. PMID: 5423813.
32. Loustau C., Rosine N., Forien M., et al. Effectiveness and safety of anakinra in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease or kidney transplantation: a multicentre, retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2018; 85 (6): 755–760. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.03.015.
33. Yang B.-B., Baughman S., Sullivan J. T. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74 (1): 85–94. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00094-8.
34. Насонов Е. Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56: 19–27.  
Nasonov E. L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56: 19–27. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27
35. So A., Ives A., Joosten L. A., Busso N. Targeting inflammasomes in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Jul; 9 (7): 391–9. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.61. Epub 2013 May 14. PMID: 23670136.
36. Jenei-Lanzl Z., Meurer A., Zaucke F. Interleukin-1β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan; 53: 212–223. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312659.
37. Richette P., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
38. Announ N., Palmer G., Guerne P. A., Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul; 76 (4): 424–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.01.001. Epub 2009 Mar 16. PMID: 19289295.
39. McGonagle D., Tan A. L., Madden J., Emery P., McDermott M. F. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb; 58 (2): 631–3. DOI: 10.1002/art.23119. PMID: 18240249.
40. Ottaviani S., Brunier L., Sibilia J., Maurier F., Ardisson M., Wendling D., Gill G., Palazzo E., Meyer O., Dieudé P. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2013 Mar; 80 (2): 178–82. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.07.018. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23022422.
41. Saag K. G., Khanna P. P., Keenan R. T., Ohlman S., Osterling Koskinen L., Sparve E., Åkerblad A. C., Wikén M., So A., Pillinger M. H., Terkeltaub R. A Randomized, Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Anakinra in the Treatment of Gout Flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug; 73 (8): 1533–1542. DOI: 10.1002/art.41699. Epub 2021 Jul 7. PMID: 33605029.

Статья поступила / Received 24.05.22

Получена после рецензирования / Revised 01.06.22

Принята к публикации / Accepted 02.06.22

## Сведения об авторах

**Елисеев Максим Сергеевич**, к.м.н., врач-ревматолог, зав. лабораторией микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0003-1191-5831

**Черемушкина Елена Владимировна**, врач-ревматолог, м.н.с. лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-4383-9872

**Красненко Светлана Олеговна**, врач-ревматолог 2-го ревматологического отделения. ORCID: 0000-0002-4505-0162

**Аристова Мария Владимировна**, ординатор 2-го года обучения. ORCID: 0000-0002-4626-0938

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

**Автор для переписки:** Елисеев Максим Сергеевич. E-mail: elicmax@yandex.ru

## About authors

**Eliseev Maxim S.**, PhD Med, rheumatologist, head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0003-1191-5831

**Cheremushkina Elena V.**, rheumatologist, junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-4383-9872

**Krasnenko Svetlana O.**, rheumatologist, 2nd Rheumatology Dept. ORCID: 0000-0002-4505-0162

**Aristova Maria V.**, intern of the 2nd year of study. ORCID: 0000-0002-4626-0938

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

**Corresponding author:** Eliseev Maxim S. E-mail: elicmax@yandex.ru

**Для цитирования:** Елисеев М. С., Черемушкина Е. В., Красненко С. О., Аристова М. В. Применение анакинры у пациента с сочетанием болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция и подагры (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2022; (15): 14–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-14-19

**For citation:** Eliseev M. S., Cheremushkina E. V., Krasnenko S. O., Aristova M. V. Use of anakinra in treatment of combination of calcium pyrophosphate deposition disease and gout (clinical observation). *Medical alphabet*. 2022; (15): 14–19. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-14-19



«Дальнобойщики» этой болезни пережили  
многократные волны изнуряющих проявлений  
и недоверие со стороны врачей и друзей.

Эд Йонг, журналист

## Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы)



Е. С. Аронова

Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева

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

### РЕЗЮМЕ

К настоящему времени основной резонанс вызывают исследования так называемого постковидного синдрома, который может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме. В представленном обзоре приведена историческая справка о возникновении этого термина, рассмотрены наиболее часто встречающиеся ревматологические проявления постковидного синдрома, в том числе артралгия, сыпь, перниоз, одышка, усталость, фибромиалгия, образование аутоантител и маркеров системного воспаления. В обзоре приведены также актуальные взгляды на лечение постковидного синдрома. Авторы подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики между ревматологическими проявлениями постковидного синдрома и дебютом ревматического заболевания, возникшего после перенесенного COVID-19, и обосновывают мультидисциплинарный подход к методам терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, лонг-ковид, артралгия, фибромиалгия.

**КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.



Б. С. Белов



Г. И. Гриднева

## Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review)

E. S. Aronova, B. S. Belov, G. I. Gridneva

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

### SUMMARY

To date, the main resonance is caused by studies of the so-called post-COVID syndrome, which can occur even in patients who have had mild or moderate COVID-19. The present review provides a historical background on the origin of this term, considers the most common rheumatological manifestations of post-COVID syndrome, including arthralgia, rash, pernirosis, dyspnea, fatigue, fibromyalgia, the formation of autoantibodies and markers of systemic inflammation. The review also provides current views on the treatment of post-COVID syndrome. The authors emphasize the need for differential diagnosis between rheumatological manifestations of post-COVID syndrome and the onset of rheumatic disease after COVID-19, and substantiate a multidisciplinary approach to therapy methods.

**KEY WORDS:** COVID-19, long COVID, immunoinflammatory rheumatic disease, post COVID-19 condition; post-COVID-19 syndrome, arthralgia, fibromyalgia.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Еще несколько месяцев назад общественный дискурс был сосредоточен в основном вокруг тяжелых вариантов течения COVID-19, требующих госпитализации и интенсивной терапии. Однако к настоящему времени основной резонанс вызывают исследования так называемого постковидного синдрома (ПКС), который может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. ПКС включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов, неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (ПИТ-синдром), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями.

Впервые это состояние было описано врачом Элизой Перего в мае 2020 года, которая использовала термин «длительный COVID» (long COVID) в качестве хэштега в «Твиттере», чтобы описать свой личный опыт многофазного, циклического состояния, которое отличалось по проявлениям и продолжительности от типичного, по сформировавшимся к тому времени представлениям, COVID-19 [3].

10 июля 2021 года «Британский медицинский журнал» (BMJ) публикует обращение группы британских врачей, страдающих «хроническими симптомами» COVID-19, в котором подчеркивалась недостаточная осведомленность врачей и других медицинских работников Национальной службы здоровья о длительных, разнообразных и странных симптомах заболевания [4].



14 июля 2020 года в этом же журнале выходит статья «Что мы знаем о длительном COVID?», в которой подчеркивается, что *SARS-CoV-2* является новым вирусом. Следовательно, остается много вопросов для медицинского и научного сообщества, и для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования для оценки долгосрочных последствий COVID-19 [5].

В дальнейшем этот термин использовался повсеместно, в том числе был взят на вооружение Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) совместно с Шотландской межуниверситетской сетью по разработке клинических руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners) в своих рекомендациях впервые описал следующие формы COVID-19 [6]:

- 1) острый COVID-19 (*acute COVID-19*) – сохранение признаков COVID-19 до 4 недель;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (*ongoing symptomatic COVID-19*) – сохранение признаков COVID-19 в течение 4–12 недель;
- 3) постковидный синдром (*post-COVID-19 syndrome*) – жалобы и симптомы, развивающиеся во время или после COVID-19, продолжающиеся свыше 12 недель, не объяснимые другим диагнозом, рецидивирующие, меняющиеся со временем, вовлекающие различные органы и системы.

Также получили широкое распространение другие термины, включая «синдром, возникший после острого COVID-19» (*post-acute COVID-19 syndrome*) [7], «последствия, возникшие после острого COVID-19» (*post-acute sequelae of COVID-19*) [8] и «затяжной COVID» (*long-haul COVID*) [9].

В октябре 2021 года Всемирная организация здравоохранения определила ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом *SARS-CoV-2*, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозмож-

ностью их объяснения альтернативным диагнозом [10]. По определению ВОЗ, может отмечаться как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

По данным ряда исследований, частота по меньшей мере одного симптома ПКС, продолжающегося 6 месяцев и более, составляет 30–60% [11–15]. Наиболее частыми симптомами являются утомляемость, одышка, кашель, артралгия, нарушение сна и миалгия (табл. 1). Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе ревматоидном артрите (РА), системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), идиопатическом воспалительном миозите (ИВМ), фибромиалгии (ФМ), а также при синдроме хронической усталости (СХУ). Пациенты с ревматическими заболеваниями в анамнезе, перенесшие COVID-19, после которого развились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют серьезную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации между обострением ИВРЗ и ПКС.

### Суставно-мышечные проявления

Одним из наиболее распространенных проявлений ПКС является артралгия, которая встречается практически у каждого пятого пациента [23, 24].

Установлено, что *SARS-CoV-2* может провоцировать развитие реактивного артрита или другой воспалительной артропатии, обычно возникающей в течение месяца после постановки диагноза COVID-19 [25–28]. Так, по данным голландского сообщения о пяти пациентах с неуточненным артритом, возникшим через 6,6 недели после заражения COVID-19, у двух из них были выявлены высоко положительные и у одного – слабоположительные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [29]. Исходный серологический статус был недоступен, однако, основываясь на клинических проявлениях и характеристике аутоантител, автор резюмировал, что причинно-следственная связь между дебютом РА

Таблица 1  
Частота основных проявлений постковидного синдрома, %

| Симптомы      | Библиографический источник |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
|               | [16]                       | [17] | [18] | [19] | [20] | [21] | [22] | [22] |
| Утомляемость  | 53,1                       | 55,0 | 63   | 34,8 | 57   | 13,1 | 40,0 | 55   |
| Одышка        | 43,4                       | 41,7 | 26   | 34,4 | 71   | 6,0  | 59,7 | 24   |
| Кашель        | 25,7                       | 26,7 | Н/д  | 21,3 | 29   | 2,0  | 35,1 | 19   |
| Артралгия     | 27,3                       | Н/д  | 9    | 19,6 | 27   | Н/д  | Н/д  | 19   |
| Нарушения сна | Н/д                        | 30,8 | 26   | Н/д  | Н/д  | Н/д  | 35,1 | 21   |
| Миалгия       | 5,71                       | 15,8 | 2    | Н/д  | 36   | Н/д  | 51,5 | Н/д  |

Примечание: н/д – нет данных.

и перенесенным COVID-19 недостаточно достоверна. Интересно, что в другом сообщении о случае развития активного серопозитивного РА у женщины среднего возраста через 2 недели после выписки из больницы после COVID-19 ранее был отрицательный результат на РФ и АЦЦП. Предположительно, в этом случае COVID-19 послужил триггером для активации аутоиммунных механизмов и сероконверсии с дебютом РА [30]. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения (или опровержения) связи инфекции *SARS-CoV-2* с началом РА. Тем не менее, если у пациента развиваются клинические признаки воспалительного поражения суставов после инфекции COVID-19, диагностическое обследование должно быть таким же, как у ранее не инфицированного больного с впервые выявленным РА.

Другим частым симптомом ПКС является миалгия. В отличие от миалгии, ассоциированной с ИВРЗ, при ПКС боль в мышцах может сочетаться с умеренным повышением креатинфосфокиназы, однако она не сопровождается другими проявлениями, такими как синдром Рейно, сыпь, поражение слизистых и т.д. Кроме того, специфичные аутоантитела (анти-RNP, анти-Ro-SS/A, анти-Sm и пр.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при ИВРЗ [31].

### Легочные проявления

Одышка – один из частых респираторных симптомов ПКС. Этот симптом встречается в среднем у 37% пациентов, перенесших COVID-19, и также часто присутствует у пациентов с ИВРЗ [32]. X. Wu и соавт. (2021) показали, что стойкие функциональные и рентгенологические отклонения сохранялись соответственно у 88 и 24% пациентов после COVID-19 через 12 месяцев после госпитализации [33].

Одышку у пациентов с ПКС некоторые исследователи связывают с иммуноопосредованными нарушениями в работе вегетативной нервной системы, что приводит к синдрому ортостатической интолерантности без какой-либо структурной аномалии легких, или рассматривают как результат легочного фиброза [34]. Таким образом, появление или ухудшение одышки у пациента с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) в рамках ИВРЗ, перенесшего COVID-19, может вызвать диагностические затруднения у клинициста. Британское торакальное общество рекомендует проводить повторную рентгенографию через 12 недель для оценки ИЗЛ у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [35]. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких, наиболее вероятно, связаны с инфекцией COVID-19.

### Кожные проявления

Широко известны различные дерматологические проявления, ассоциированные с ПКС. По данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [36]. Наибольшая продолжительность кожных симптомов отмечалась при перниозе и ретикулярном ливедо. Другими зарегистрированными

дерматозами при ПКС были кореподобная, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура.

Аналогичные кожные проявления нередки при ИВРЗ. Так, перниоз встречается при СЗСТ (например, СКВ). Поражения кожи в рамках ПКС могут возникать, как и при СЗСТ, в результате патологии микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей. При этом капилляроскопия ногтевого ложа потенциально может быть использована для дифференциальной диагностики [37].

### Общие проявления

Усталость, повышенная утомляемость – один из самых частых симптомов ПКС, также характерный для ИВРЗ. Синдром хронической усталости (СХУ), фибромиалгия (ФМ) и ИВРЗ также сопровождаются усталостью и диффузными болевыми ощущениями. ФМ и СХУ имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенситизация) и могут быть вызваны стрессорами (физическими, умственными, эмоциональными), воздействующими на пациентов из группы риска [38]. По имеющимся в настоящее время данным, утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [39]. По результатам одного из обзорных исследований, в котором клинические симптомы ПКС сравнивались с миалгическим энцефаломиелитом (МЭ)/СХУ [40], из 29 перечисленных симптомов 25 отмечались при ПКС, по крайней мере, в одной из 21 работы, включенной в обзор. Все три основных диагностических критерия СХУ/МЭ, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности пациентов с ПКС, были отмечены многими исследователями. Так, мозговой туман являлся одним из наиболее распространенных неврологических симптомов ПКС, по данным E. Graham и соавт. (2021) [41]. В этом исследовании среди 100 пациентов мозговой туман был выявлен в 81% случаев через 4,7 месяца после перенесенного COVID-19.

Продолжают накапливаться исследования, выявляющие связь между ПКС и ФМ. Так, A. Dotan и соавт. (2021) описали вегетативную дисфункцию, сочетающуюся с болевым синдромом и повышением титров аутоантител в сыворотке крови реконвалесcentов новой коронавирусной инфекции. Особый интерес представляют аутоантитела к  $\beta$ 2-адренорецептору,  $\alpha$ 1-адренорецептору и рецептору ангиотензина II типа 1 [42]. По результатам другого исследования, 30,7% (189 из 616) пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (АКР) через  $6 \pm 3$  месяца после развития острого COVID-19 [43]. Предикторами развития ФМ являлись мужской пол и ожирение ( $p < 0,005$ ).

Наконец, в результате обследования более 900 пациентов с ФМ, перенесших COVID-19, было выявлено нарастание именно тех симптомов, которые, помимо боли, наиболее характерны для ФМ (утомляемость, нарушения сна и ригидность мышц). Таким образом, основные симптомы идиопатической ФМ ухудшились после COVID-19, что, по мнению авторов, может быть как результатом фи-

зического и психического стресса, так и нейротоксического воздействия вируса, влияющего на вегетативную регуляцию у пациентов с ФМ [44].

Также обращают на себя внимание данные об ассоциации наличия антинуклеарных антител (АНА) и симптомов ФМ. В 1980-х годах предпринимались попытки количественной оценки АНА у больных идиопатической ФМ [45]. Эти результаты не нашли подтверждения в более поздних работах [46, 47.]. Однако в 2019 году были опубликованы данные об ассоциации хронической усталости и позитивности по АНА в группе пациентов без ревматологического диагноза [48]. Кроме того, в этом исследовании симптом усталости коррелировал с проявлениями, характерными для фибромиалгии, и в то же время не имел достоверной ассоциации с системной воспалительной реакцией. Последние исследования показали увеличение титров АНА у пациентов с COVID-19, что требует проведения дальнейших исследований для оценки их прогностической роли в развитии аутоиммунного ответа при этом состоянии [49].

В недавно опубликованной работе продемонстрированы потенциальные патогенные свойства общего IgG сыворотки крови пациентов с ФМ [5]. Авторы показали, что введение мышам общего IgG больных ФМ приводило к повышенной чувствительности животных к механическим и холодовым раздражителям в препаратах кожно-нервных тканей по сравнению с контролем. Эти результаты подтверждают мнение, о том, что патогенез ФМ может иметь аутоиммунную основу.

Таким образом, можно с определенной долей вероятности предполагать, что COVID-19 может инициировать аутоиммунные реакции, мишенью которых являются белки соединительной ткани, и в дальнейшем приводить к развитию синдрома ФМ.

#### **Аутоантитела и маркеры системного воспаления**

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко появляются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [51, 29].

Так, P. Vlachoyiannopoulos и соавт. (2020) сообщили о выявлении у больных тяжелым COVID-19 аутоантител, ассоциированных с ИВРЗ [52]. Из 29 обследованных пациентов у 69% были обнаружены одни из следующих видов аутоантител: антинуклеарные антитела (АНА), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антикардиолипиновые (аКЛ) антитела, анти-бета-2-гликопротеин-1 (анти-β2GP1) и АЦЦП. Обращает на себя внимание, что титр выявленных аутоантител обычно был низким. В другом исследовании авторы отметили аналогичные результаты у 25% своих пациентов, которые были положительными по АНА, а среди экстрагируемых ядерных антигенов наиболее часто выявлялся анти-RNP [32]. Однако титр антител был низким и не считался клинически значимым. По мнению авторов, низкий титр АНА или других аутоантител может быть результатом проходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [53].

Паттерн аутоантител, обнаруживаемый после инфекции, по-видимому, обусловлен реактивностью иммунной системы. Если экстраполировать данные предыдущих исследований, касающихся других вирусных заболеваний, то можно предполагать, что аутоантитела после перенесенного COVID-19 недолговечны и в итоге исчезают [54]. Следовательно, наличие аутоантител в высоком титре у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу ИВРЗ.

Некоторые исследователи сообщали об ассоциации некоторых проявлений ПКС и маркеров системного воспаления. Так, к настоящему моменту известно, что повышенный уровень интерлейкина (ИЛ)-6 при COVID-19 ассоциирован с поражением легких [55]. Также у пациентов с признаками легочного фиброза после выздоровления от COVID-19 отмечались более высокий уровень маркеров системного воспаления в дебюте заболевания (СОЭ, СРБ и D-димер) и угнетение функции костного мозга, о чем свидетельствовали тромбоцитопения, лейкопения и низкий уровень гемоглобина [56]. Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциального биомаркера для ПКС. Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [19]. Необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

#### **Другие проявления**

Помимо симптомов, описанных выше, были отмечены ряд других проявлений, ассоциировавшихся с ПКС. Так, по данным S. Grech и соавт. (2021), о возникновении боли в спине сообщили более 19% пациентов [57]. Боль в спине в исследуемой группе носила невоспалительный (механический) характер, что, по мнению авторов, указывало на ее связь с физической нагрузкой, увеличением веса и снижением физической активности, возникшими в период изоляции. Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при ИВРЗ, в этом исследовании сообщалось о головной боли, сухости слизистых и выпадении волос.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. Некоторыми исследователями предполагается наличие связи между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Так, по данным M. Kamal и соавт. (2021), более тяжелая острая фаза может привести к развитию более тяжелых симптомов ПКС [58]. К аналогичному выводу пришли другие исследователи: пациенты с более чем пятью симптомами во время инфекционной фазы COVID-19 и пациенты с тяжелым течением с большей вероятностью впоследствии сталкивались с проявлениями ПКС [59].

Интересно, что мужской пол и пожилой возраст связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, однако встречаемость ПКС выше у женщин по сравнению с мужчинами (23,6% против 20,7%) и у лиц в возрасте 35–49 лет (26,8%) [59–61].

Другое проспективное когортное исследование также не выявило корреляции между исходными клиническими



признаками, такими как мужской пол, возраст и коморбидные состояния (ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания) и последующим развитием ПКС [44]. Однако была обнаружена достоверная корреляция между наличием бронхиальной астмы и развитием ПКС [59].

Таким образом, в настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения других патологий, в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или развития *de novo*. Учитывая значительное сходство с дебютом ИВРЗ, ПКС остается серьезной диагностической проблемой. Скрупулезный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследования и динамическое наблюдение пациента обретают еще большую важность для диагностики, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния.

## Лечение ПКС

Для разработки успешной стратегии терапии ПКС необходимо глубокое понимание патогенеза и факторов риска этого состояния. Не вызывает сомнений тот факт, что терапия ПКС у больных с ревматологическими проявлениями должна носить персонифицированный характер и определяться особенностями данного состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии, наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и мышцах, утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [62]. На XVI Национальном конгрессе терапевтов 18 ноября 2021 года были утверждены методические рекомендации, содержащие информацию об особенностях течения ПКС и актуальных подходах к его лечению [63]. Авторы отмечают, что пациентам с постковидным артритом показано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГКС (преднизолон  $\leq 10$  мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств – назначение антидепрессантов и антиконвульсантов. Ревматические заболевания, дебютировавшие после COVID-19, подлежат лечению по стандартным схемам, принятым для терапии указанных ревматических заболеваний, включая применение цитостатических препаратов, глюкокортикоидов и генно-инженерной биологической терапии. Помимо медикаментозных методов, для коррекции болевого синдрома могут оказаться полезными физиотерапевтические и реабилитационные методы, в том числе лечебная гимнастика, нервно-мышечная электростимуляция и консультация клинического психолога.

Таким образом, лечение ПКС требует мультидисциплинарного подхода и сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов терапии.

*Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № Государственного задания 1021051503137-7.*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## Список литературы / References

- Bliddal S., Banasik K., Pedersen O.B. et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021. 11. 13153. DOI: 10.1038/s41598-021-92045-x.
- Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1/06/2022. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>
- Perego E., Callard F., Stras L. et al. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid". Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-long-covid/> (1 October 2020)
- Patients' experiences of "longcovid" are missing from the NHS narrative. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/10/patients-experiences-of-long-covid-are-missing-from-the-nhs-narrative/>
- Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ* 2020; 370: m2815. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (18 December 2020)
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594: 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
- Phillips S., Williams M.A. Confronting our next national health disaster – long-haul Covid. *N Engl J Med* 2021; 385: 577–579. DOI: 10.1056/NEJMp2109285.
- World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition\\_Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1).
- Parums D.V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e933446. DOI: 10.12659/MSM.933446.
- Ghosn J., Piroth L., Epaulard O., et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jul; 27 (7): 1041. e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
- González-Hermosillo J.A., Martínez-López J.P., Carrillo-Lampón S.A., et al. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci.* 2021 Jun 8; 11 (6): 760. DOI: 10.3390/brainsci11060760.
- Fortini A., Torigiani A., Sbaragli S., et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection.* 2021 Oct; 49 (5): 1007–1015. DOI: 10.1007/s15010-021-01638-1.
- Karaarslan F., Güneri F.D., Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/ musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol.* 2022; 41 (1): 289–296. DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 202; 324 (6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (6): e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)32656-8.
- Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramírez J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82 (3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
- Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
- Peghin M., Palese A., Venturini M., et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (10): 1507–1513. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
- Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N., et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021; 199 (2): 113–119. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z.
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D. et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792.
- Ono K., Kishimoto M., Shimazaki T. et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020; 6 (2): e001350. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001350.
- Gasparotto M., Framba V., Piovella C., et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3357–3362. DOI: 10.1007/s10067-020-05550-1.
- Hänge B.L., Hermansen M.F., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14. Issue 3. P. e241375. DOI: 10.1136/bcr-2020-241375.
- Аронова Е.С., Белов Б.С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). Современная ревматология. 2021. № 15. Том 5. С. 76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79.
- Aronova E.S., Belov B.S. Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case). *Modern rheumatology.* 2021. No. 15. Volume 5. P. 76–79. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79.

29. Derksen V.F., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B. et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis.* 2021. Vol. 80. P. 1096–1098. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219859.
30. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on 'Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?' *Ann Rheum Dis.* 2021. epub ahead of print. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220479.
31. Lerma L.A., Chaudhary A., Bryan A., Morishima C., Wener M.H., Fink S.L. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Transl Autoimmun.* 2020. Vol. 3. P. 100073. DOI: 10.1016/j.jtauto.2020.100073.
32. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021. Vol. 18. P. 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240.
33. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9. Issue 7. P. 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
34. Dani M., Dirksen A., Taraborelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin med (Lond).* 2021. Vol. 21. Issue 1. P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
35. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R. et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020. Vol. 75. P. 1009–1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
36. McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J. et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis.* 2021. Vol. 21. Issue 3. P. 313–314. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30986-5.
37. Mehta P., Bunker C.B., Ciurtin C. et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis.* 2021. Vol. 21. Issue 7. P. 912. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X.
38. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020. Vol. 4. Issue 6. P. 764–766. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002.
39. Clauw D., Häuser W., Cohen S., Fitzcharles M. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020. Vol. 161. Issue 8. P. 1694–1697. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
40. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)—a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas).* 2021. Vol. 57. Issue 5. P. 418. DOI: 10.3390/medicina57050418.
41. Graham E.L., Clark J.R., Orban ZS. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021. Vol. 8. Issue 5. P. 1073–1085. DOI: 10.1002/acn3.51350.
42. Dotan A., Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: The aftermath of SARS-CoV-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 114: 233–235. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.020.
43. Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L. et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021. Vol. 7. P. e001735. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
44. Salaffi F., Giorgi V., Sirotti S., Bongiovanni S. et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39: 72–77. PMID: 33200740.
45. Dinerman H., Goldenberg D.L., Felson D.T. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: Prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 368–373. PMID: 3487650.
46. Köfter I., Neuscheler D., Günaydin I., Wernet D., Klein R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol. Int.* 2007; 27: 1031–1039. DOI: 10.1007/s00296-007-0413-7.
47. Dönmez S., Pamuk Ö.N., Ümit E.G., Top M.Ş. Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety, depression and somatisation: A comparative study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30: 65–69. PMID: 23137613.
48. Hafiz W., Nori R., Bregasi A., Noamani B., Bonilla D. et al. Fatigue severity in anti-nuclear antibody-positive individuals does not correlate with pro-inflammatory cytokine levels or predict imminent progression to symptomatic disease. *Arthritis Res.* 2019; 21: 1–11. DOI: 10.1186/s13075-019-2013-9.
49. Peker B.O., Şener A.G., Kaptan Aydoğmuş F. Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection; future roadmap for laboratory diagnosis. *J. Immunol. Methods.* 2021; 499: 113174. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113174.
50. Goebel A., Krock E., Gentry C. et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021 Jul 7; 131 (13). DOI: 10.1172/JCI144201.
51. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G. et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? *Clin Transl Sci.* 2021. Vol. 14. Issue 2. P. 502–508. DOI: 10.1111/cts.12908.
52. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H. et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020. Vol. 79. P. 1661–1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009.
53. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunol.* 2016. Vol. 37. Issue 5. P. 439–452. DOI: 10.1080/15321819.2016.1174136.
54. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect.* 1990. Vol. 105. Issue 2. P. 435–446. DOI: 10.1017/S0950268800048019.
55. Liao B., Liu Z., Tang L. et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021. Vol. 18. Issue 1. P. 29–41. DOI: 10.7150/ijms.49728.
56. Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini, et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 99. P. 485–488. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.054.
57. Grech S., Borg J.N., Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. *Musculoskeletal Care.* 2021. Epub ahead of print. P. 1–6. DOI: 10.1002/msc.1574.
58. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021. Vol. 75. P. e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746.
59. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021. Vol. 27. P. 626–31. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
60. UK Office for National Statistics. Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
61. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021. Vol. 93. Issue 2. P. 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.
62. Насонов Е.А., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (3): 239–254.
63. Методические рекомендации. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Под ред. акад. Мартынова А.И. Доступно по ссылке: <https://www.rmmot.ru/public/uploads/2022/rmmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>
64. Guidelines. Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Ed. acad. Martynova A.I. Available at: <https://www.rmmot.ru/public/uploads/2022/rmmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>

Статья поступила / Received 21.04.22  
Получена после рецензирования / Revised 28.04.22  
Принята к публикации / Accepted 11.05.22

## Сведения об авторах

**Аронова Евгения Сергеевна**, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0002-1833-5357  
**Белов Борис Сергеевич**, д.м.н. зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0001-7091-2054  
**Гриднева Галина Игоревна**, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0002-0928-3911

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

**Автор для переписки:** Аронова Евгения Сергеевна. E-mail: eugpoz@mail.ru

**Для цитирования:** Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2022; (15): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-20-25>

## About authors

**Aronova Evgenia S.**, PhD Med, researcher at Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0002-1833-5357  
**Belov Boris S.**, DM Sci (habil.), head of Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0001-7091-2054  
**Gridneva Galina I.**, PhD Med, researcher at Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Vaccination. ORCID: 0000-0002-0928-3911

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

**Corresponding author:** Aronova Evgenia S. E-mail: eugpoz@mail.ru

**For citation:** Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review). *Medical alphabet.* 2022; (15): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-20-25>

# Взаимосвязь между уровнем несфатина-1 и показателями костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом

Т. З. Квливидзе<sup>1</sup>, Н. Г. Краюшкина<sup>1</sup>, Ю. В. Полякова<sup>2</sup>, Е. В. Папичев<sup>2</sup>,  
Л. Е. Сивордова<sup>2</sup>, Ю. Р. Ахвердян<sup>2</sup>, Б. В. Заводовский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

## РЕЗЮМЕ

**Цель работы.** Оценить связь маркеров костного обмена с уровнем несфатина-1 (НФ-1) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).  
**Материалы и методы.** Обследовано 110 пациентов (105 женщин и 5 мужчин) с диагнозом РА, классифицированным на основании критериев ACR/EULAR 2010 года. Пациентам проводилось полное клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования. Уровень НФ-1 в сыворотке крови определялся с использованием коммерческих тест-систем (RayBio® Nesfatin Enzyme Immunoassay [EIA] Kit). Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,050$ .

**Результаты.** В результате исследования не было выявлено значимой корреляции между уровнем НФ-1 и композитным составом тела у пациентов с ревматоидным артритом и Beta-CrossLaps сыворотки крови. Обнаружена статистически значимая корреляция между НФ-1 и N-терминальным пропептидом проколлагена 1-го типа (P1NP) ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,022$ ). Мы не отметили каких-либо существенных взаимосвязей между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) в поясничных позвонках и бедре. Пациенты с остеопорозом (ОП) ( $n = 53$ ) и остеопоротическими переломами ( $n = 25$ ) имеют более высокий уровень НФ-1 ( $Z = -2,060$ ;  $p = 0,040$  и  $Z = -2,370$ ;  $p = 0,017$  соответственно). В то же время нами не выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем НФ-1, кумулятивной дозой ( $p = 0,090$ ;  $p = 0,368$ ) и продолжительностью приема глюкокортикоидов (ГК) ( $p = 0,070$ ;  $p = 0,462$ ).

**Вывод.** В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между НФ-1 и маркером формирования костного матрикса P1NP, что свидетельствует о возможном влиянии НФ-1 на дифференцировку и функцию остеобластов (ОБ). Более того, среди пациентов с остеопоротическими переломами и ОП уровень НФ-1 был статистически выше.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** несфатин-1, ревматоидный артрит, маркеры костного обмена, остеопороз, остеопоротические переломы, цитокины.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рукопись прочитана и одобрена всеми авторами, все авторы уверены, что она отражает действительно проделанную работу. Представленная рукопись ранее нигде не была опубликована.

## Association of nesfatin-1 levels and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis

T. Z. Kvilividze<sup>1</sup>, N. G. Krajushkina<sup>1</sup>, Yu. V. Polyakova<sup>2</sup>, E. V. Papichev<sup>2</sup>,  
L. E. Sivordova<sup>2</sup>, Yu. R. Akhverdyan<sup>2</sup>, B. V. Zavadovsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia

## SUMMARY

**Aim.** To evaluate the association of nesfatin-1 (NF-1) levels and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods.** 110 patients (105 women and 5 men) with RA, classified by ACR/EULAR 2010 criteria were enrolled in our study. All patients undergone complete clinical and laboratory examination. NF-1 serum levels were determined using a commercial test-systems (RayBio® Nesfatin Enzyme Immunoassay [EIA] Kit). Statistical analysis was performed using a software package Statistica 12.0. The results were considered statistically significant at  $p < 0,050$ .

**Results.** Significant positive correlation was determined between serum NF-1 levels and Intact N-Terminal Propeptide of Type 1 Procollagen (P1NP) levels ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,022$ ). Serum NF-1 levels were not associated with bone mineral density in lumbar spine and femur. Serum NF-1 levels didn't correlate with body composition indices and Beta-CrossLaps levels. Patients with osteoporosis ( $n = 53$ ) and osteoporotic fractures ( $n = 25$ ) had statistically significant higher levels of NF-1 ( $Z = -2,060$ ;  $p = 0,040$  and  $Z = -2,370$ ;  $p = 0,017$  respectively). However, serum NF-1 levels didn't correlate with cumulative dose of glucocorticoids ( $p = 0,090$ ;  $p = 0,368$ ) and the duration of glucocorticoids intake ( $p = 0,070$ ;  $p = 0,462$ ).

**Conclusions.** In our study, we determined the significant positive correlation between NF-1 and P1NP levels, supposingly due to NF-1 possible effect on the osteoblasts differentiation and function. Patients with osteoporosis and osteoporotic fractures had higher median blood serum levels of NF-1.

**KEY WORDS:** nesfatin-1, rheumatoid arthritis, bone remodeling markers, osteoporosis, osteoporotic fractures, cytokines.

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

The manuscript has been read and approved by all authors; all authors are confident that it reflects the work actually done. The submitted manuscript has not been published anywhere before.



## Введение

Одним из ранних проявлений при инструментальном обследовании пациента с ревматоидным артритом (РА) является периартикулярный остеопороз (ОП). Системное нарушение обмена костной ткани можно выявить на более поздних стадиях заболевания. Ответственными за эти процессы считаются провоспалительные цитокины, активирующие остеокласты. В последние годы появились данные о новом цитокине – несфатине-1 (НФ-1). Как следует из литературных данных, НФ-1 обладает широким спектром разнообразных эффектов практически во всех системах организма. Наиболее изучены вопросы регуляции энергетического гомеостаза НФ-1 путем воздействия на пищевое поведение и потребления воды. В последние годы появились работы о влиянии НФ-1 на ремоделирование костной ткани [1]. Роль НФ-1 в процессах воспаления активно обсуждается, имеются противоположные мнения по его провоспалительным и противовоспалительным эффектам [2–4]. Человеческий НФ-1 представляет собой белок с  $M_r = 9,7$  КДа, содержащий 82 аминокислотных остатка. Он впервые был обнаружен Oh-I *et al.* в 2006 году. Они показали, что НФ-1 синтезируется в жировой ткани, слизистой оболочке желудка, эндокринных бета-клетках поджелудочной железы и яичках [2, 5]. Ряд исследователей относят НФ-1 к адипокинам [2], вероятно, в связи с выявленной ими выраженной связи между процентом жира и циркулирующим НФ-1 [6]. Наибольшая концентрация НФ-1 обнаруживается в центральной нервной системе и слизистой желудка, что ставит вопрос истинной принадлежности данного пептида к тому или иному классу веществ. Вероятно, более верно отнести НФ-1 к инфогормонам или гистогормонам, учитывая его синтез в различных тканях.

Недостаточно изучена его роль при воспалительных заболеваниях соединительной ткани. РА, как наиболее часто встречающаяся патология среди ревматических заболеваний с вовлечением разнообразных цитокинов, представляет интерес с точки зрения участия НФ-1 в патологических процессах. При высокой активности РА отмечается значимое нарушение жирового обмена (ревматоидная кахексия) [7], частота выявления депрессии при РА составляет до 58 %, аффективная реакция на стресс может развиваться как цитокин-зависимое состояние [8]. НФ-1, позиционируется как белок с анорексигенным влиянием [9] и повышение его уровня при высокой активности РА может влиять на развитие ревматоидной кахексии. Отмечается высокая коморбидность пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) по сравнению с популяционными данными. При этом больные с РЗ намного лучше переносят длительную терапию препаратами, агрессивными в отношении желудочно-кишечного тракта, что может объясняться только особым спектром цитокинов, отвечающих за воспаление и регенераторный потенциал в организме.

Если учитывать провоспалительную активность НФ-1, его уровень должен коррелировать с маркерами разрушения костной ткани. Наиболее известный маркер

костной резорбции –  $\beta$  CrossLaps сыворотки крови. Это продукт деградации коллагена I типа. Он составляет более 90 % органического матрикса кости. Входящая в состав С-терминальных телопептидов альфа-аспарагиновая кислота конвертируется в бета-форму ( $\beta$ -СТх,  $\beta$ -CrossLaps, С-концевой телопептид коллагена I типа, СТХ-1), которую и определяют лабораторными методами.

**Цель работы:** оценить связь маркеров костного обмена с уровнем НФ-1 у пациентов с РА.

## Материалы и методы

Было обследовано 110 пациентов, наблюдающихся амбулаторно в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР имени А. Б. Зборовского» (Волгоград) с диагнозом РА, установленным согласно критериям ACR/EULAR 2010 года. Среди пациентов с РА было 105 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых составил  $54,07 \pm 11,32$  года ( $M \pm \sigma$ ). Большая часть обследованных была моложе 60 лет, то есть была представлена лицами трудоспособного возраста. В проведенных ранее исследованиях мы не выявили достоверной разницы зависимости уровня циркулирующего НФ-1 от индекса массы тела (ИМТ), пола, возраста как здоровых лиц, так и больных РА ( $p > 0,05$ ) [10]. Исследование продолжалось с 2017 по 2019 год. Все пациенты проходили предварительный скрининг на соответствие критериям включения и исключения.

Критерии включения: возраст от 18 до 90 лет, диагноз ревматоидного артрита выставленный согласно критериям РА ACR/EULAR 2010 года, подписанное добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, злокачественные новообразования, терминальная стадия почечной недостаточности), беременность, злоупотребление спиртными напитками, отказ от участия в исследовании. Больным РА проводилось полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные и инструментальные исследования.

Комплекс лабораторных тестов включал общий анализ крови и мочи, определение содержания С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП), трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины и креатинина в сыворотке крови, липидного спектра крови, маркеры костного обмена: СТХ-1, N-терминального пропептида проколлагена I-го типа (PINP). В нашем эксперименте уровень НФ-1 в сыворотке крови определялся количественным иммуноферментным анализом выявления несфатинового пептида на основе конкурентного фермента (сендвич-методом с использованием коммерческих тест-систем RayBio® Nesfatin Enzyme Immunoassay [EIA] Kit).

Этическая экспертиза – комитета по биомедицинской этике ВолГТМУ (протокол № 2095–2016 от 13 января 2017 года).

Таблица 1  
Коэффициент корреляции между уровнем НФ-1 и маркерами костного обмена у пациентов с РА

| Маркеры костного обмена | Коэффициент корреляции (r) с несфатином | Достоверность (p) |
|-------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| PinP                    | 0,2180                                  | 0,022             |
| CTX-1                   | 0,1566                                  | 0,102             |

Таблица 2  
Взаимосвязь уровня НФ-1, остеопороза и остеопоретических переломов у пациентов с РА

| Показатель                                                | Уровень НФ-1, нг/мл                  | Значимость           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| Остеопороз<br>Да (n = 53)<br>Нет (n = 57)                 | 45,2 [27,3–74,5]<br>40,1 [21,4–53,4] | Z = -2,06; p = 0,040 |
| Остеопоретические переломы<br>Да (n = 25)<br>Нет (n = 85) | 53,4 [35,1–85,5]<br>43,4 [21,4–53,4] | Z = -2,37; p = 0,017 |

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программного пакета Statistica 12.0 для Windows. Количественные данные обрабатывали статистически с использованием критерия достоверности Стьюдента при нормальном распределении данных и критерия Манна – Уитни при ненормальном распределении. Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа, считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов с РА составил  $54,07 \pm 11,32$  года. Пациентов с РА разделили на две группы по уровню НФ-1. В первую группу вошли больные с нормальным уровнем НФ-1 – менее 37,95 нг/мл (44 человека), во вторую – с повышенным уровнем НФ-1 (66 человек). В результате исследования не было выявлено значимой корреляции между уровнем НФ-1 и композитным составом тела у пациентов с РА, достоверных различий в уровне СТХ-1 между первой и второй группами. Напротив, уровень НФ-1 коррелировал с показателями маркера активности метаболизма костной ткани PINP ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,022$ ). Данные представлены в таблице 1.

Органический матрикс костной ткани преимущественно представлен коллагеном I-го типа, который образуется из проколлагена I-го типа, синтезирующегося фибробластами и остеобластами (ОБ). ОБ отвечают за синтез и качество органической части костной ткани. PINP высвобождается в межклеточное пространство и кровотока в процессе образования коллагена I и встраивания его в матрикс кости. В клинической практике количество вновь синтезированного коллагена I-го типа оценивают именно по содержанию PINP, который отличается высокой стабильностью. Можно предположить, что НФ-1 оказывает влияние на ОБ и не влияет на состояние неорганического матрикса (гидроксиапатита, основные элементы – кальций и фосфаты и других макро- и микроэлементов: натрия, магния, калия, хлора, фтора,

карбонатов и цитрата), который составляет порядка 70% костной ткани. Органические соединения костного матрикса отвечают за регуляцию минерализации и уплотнение коллагенового матрикса.

Среди пациентов с ОП медиана НФ-1 была статистически выше, чем в группе без ОП. В группе пациентов с остеопоретическими переломами медиана НФ-1 была статистически выше, чем в группе без переломов. Результаты представлены в таблице 2.

Согласно полученным нами данным, пациенты с ОП и остеопоретическими переломами имеют более высокий уровень НФ-1. В то же время нами не выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем НФ-1, кумулятивной дозой ( $p = 0,090$ ;  $p = 0,368$ ) и продолжительностью приема глюкокортикоидов (ГК) ( $p = 0,070$ ;  $p = 0,462$ ). Кроме того, согласно проведенным нами ранее исследованиям, уровень НФ-1 не ассоциирован с возрастом и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). Исходя из этого можно предположить, что ассоциация НФ-1 с ОП может быть обусловлена его взаимосвязью именно с остеопоретическими переломами. Необходимо отметить, что МПКТ является важным, но не единственным фактором, учитываемым при постановке диагноза ОП. При назначении ГК диагноз ОП выставляется при более высоком уровне МПКТ, при наличии низкотравматичных переломов – независимо от МПКТ, у пациентов младше 50 лет – только при наличии низкотравматичных переломов. С возрастом увеличивается количество артефактов, связанных с дегенеративными изменениями позвоночника и суставов, которые приводят к завышению уровня МПКТ при денситометрическом исследовании.

Известно, что пациенты с РА склонны к падениям по причине нарушения функции стопы, затруднения при вставании без помощи рук [11], наличия хронического болевого синдрома, что обуславливает относительно высокую встречаемость патологических переломов в данной категории пациентов. Описанные нарушения являются следствием слабости мышц тазового пояса и нарушения координации, которые ассоциируются с тяжестью и активностью основного заболевания [12]. Таким образом, мы можем предположить, что выявленная нами взаимосвязь сывороточного уровня НФ-1 с остеопоретическими переломами и остеопорозом является косвенной по причине ассоциации всех вышеперечисленных факторов с активностью РА, что уже было продемонстрировано нами в предыдущих работах [10].

В обеих группах нами также были изучены клинические проявления РА. Высокий уровень НФ-1 у больных РА был характерен для пациентов с более высокой степенью активности по DAS 28, серопозитивностью по РФ и продолжительностью болезни более 10 лет. Мы выявили, что существует достоверная положительная корреляционная связь между уровнем НФ-1 в сыворотке крови и маркерами, отражающими тяжесть РА, что может косвенно подтверждать наличие у НФ-1 провоспалительных свойств, или же НФ-1 повышается

в результате влияния на его высвобождение факторов, активно участвующих в процессах воспаления. Учитывая, что уровень НФ-1 достоверно выше у пациентов, позитивных по РФ, можно предположить, что эффекты НФ-1 могут зависеть от генетических особенностей данной группы пациентов и, соответственно, степени чувствительности клеток мишеней к НФ-1. Уровень СРБ и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) положительно коррелировали с показателями НФ-1. В развитии ОП при РА, помимо общих факторов риска (возраст, пол, генетическая предрасположенность), особое значение приобретают факторы, ассоциированные с самим заболеванием (активность воспалительного процесса, длительность заболевания, тяжесть функциональных нарушений, гиподинамия, низкая масса тела, прием глюкокортикоидов, иммуносупрессивная терапия) [13].

Данные результаты вступают в определенные противоречия имеющихся патофизиологических механизмов связи активности РА и вторичного ОП при РА. В результате нашего исследования выявлен целый ряд факторов, свидетельствующих об участии НФ-1 в патофизиологии РА. Положительная корреляция между уровнем НФ-1 и классическими маркерами воспаления, такими как СРБ и СОЭ, подтверждает участие НФ-1 в воспалительном процессе [10]. Полуколичественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-PCR), анализ Northern Blot показали, что экспрессия НФ-1 была низкой во время пролиферации клеток, повышенной во время дифференцировки и созревания матрикса, но впоследствии пониженной во время минерализации [14]. Таким образом, можно предположить, что НФ-1 синтезируется остеобластами (ОБ) и остеоцитами и секретируется в остеоид, что позволяет думать о функции НФ-1, как модулятора созревания матрикса в процессе минерализации кости. Механизмы действия НФ-1 на функцию ОБ в настоящее время активно изучаются на экспериментальных моделях. Доказано, что НФ-1 принимает участие в дифференцировке и созревании ОБ, при этом на разных стадиях дифференцировки ОБ его роль может отличаться. Имеются данные по ингибирующему влиянию НФ-1 на остеокласты [15]. Пока остается непонятной роль НФ-1 в развитии изменений обмена костной ткани при РА. Соответственно НФ-1, до последнего времени считавшийся провоспалительным цитокином, оказывает парадоксальное влияние на обмен костной ткани, что требует дополнительных исследований. Имеется информация о повышенном содержании гена НФ-1 в остеоцитах при обследовании пациентов с остеоартрозом [16]. Известно, что РА — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), отличающееся липидным парадоксом в формировании традиционных факторов риска ССО. Отмечается парадокс между индексом массы тела (ИМТ) и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с РА. Высокий ИМТ оказывает протективное действие при условии низкого значения СОЭ, а дефицит ИМТ, отражающий тяжесть РА, является фактором риска сердечно-сосудистой летальности [17]. Кроме того,

концентрация НФ-1 коррелирует с матриксной металлопротеиназой-2 и менее выраженным атеросклерозом у пациентов с РА [18]. Недавние исследования выявили у НФ-1 противовоспалительные эффекты [3, 4, 5], он способен снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. НФ-1, вероятно, активно участвующий в воспалительном процессе, может оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, улучшая сердечную сократимость, релаксацию аорты, снижая риск фибрилляции предсердий и оказывая общий кардиопротективный эффект [21].

## Выводы

В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между НФ-1 и маркером формирования костного матрикса PINP, что свидетельствует о возможном влиянии НФ-1 на дифференцировку и функцию ОБ. Более того, среди пациентов с остеопоротическими переломами и ОП уровень НФ-1 был статистически выше.

## Список литературы / References

1. Li R., Wu Q., Zhao Y., et al. The Novel Pro-Osteogenic Activity of NUCB2. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e61619. DOI: 10.1371/journal.pone.0061619.
2. Scotece M., Conde J., Abella V., et al. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *J. Orthop. Res.* 2014; 32 (5): P. 653–60. DOI: 10.1002/jor.22585.
3. Ayada C., Toru U., Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015; 19: 4–10.
4. Tang C.H., Fu X.J., Xu X.L., et al. The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *Peptides*. 2012; 36: 39–45. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.04.014.
5. Oh-I.S., Shimizu H., Satoh T., et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006; 443: 709–712. DOI: 10.1038/nature05162.
6. Mirzaei K., Hossein-nezhad A., Keshavarz S.A. Association of nesfatin-1 level with body composition, dietary intake and resting metabolic rate in obese and morbid obese subjects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015; 9 (4): 292–98. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.04.010.
7. Папичев Е.В., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., и др. Клинико-лабораторные маркеры ревматической кахексии при ревматоидном артрите. *РМЖ*. 2021; 7: 3–6.  
Papichev E.V., Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., et al. Clinical and laboratory markers of rheumatic cachexia in rheumatoid arthritis. *Russian Medical Journal*. 2021; 7: 3–6.
8. Коршунов Н.И., Курыгин А.Г., Речкина Е.В., и др. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (5): 469–71. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-469-471.  
Korshunov N.I., Kurygin A.G., Rechkina E.V., et al. Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2015; 53 (5): 469–71. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-469-471.
9. St-Pierre Martin J., Shimizu H., et al. Association between nesfatin-1 levels and metabolic improvements in severely obese patients who underwent biliopancreatic derivation with duodenal switch. *Peptides*. 2016; 86: 6–12. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.09.014.
10. Kvlivdz T.Z., Zavadovsky B.V., Akhverdyan Yu.R., et al. Serum nesfatin-1 as a marker of systemic inflammation in rheumatoid arthritis. *Klin Lab Diagn*. 2019; 64 (1): 53–56. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-53-56.
11. Durward G., Non-Pugh C., Ogunremi L., et al. Detection of risk of falling and hip fracture in women referred for bone densitometry. *Lancet*. 1999; 354: 220–221. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01871-1.
12. Leveille S., Jones R., Kiely D., et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA*. 2009; 302: 2214–2221. DOI: 10.1001/jama.2009.1738.
13. Шостак Н.А., Мурадянц А.А. Ревматоидный артрит и остеопороз. *РМЖ*. 2004; 5: 287. [https://www.rmj.ru/archive/chelovek\\_i\\_ekarstvo](https://www.rmj.ru/archive/chelovek_i_ekarstvo)  
Shostak N.A., Muradyants A.A. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Russian Medical Journal*. 2004; 5: 287. [https://www.rmj.ru/archive/chelovek\\_i\\_ekarstvo](https://www.rmj.ru/archive/chelovek_i_ekarstvo)
14. Petersson U., Somogyi E., Reinholt F.P. Nucleobindin is produced by bone cells and secreted into the osteoid, with a potential role as a modulator of matrix maturation. *Bone*. 2004; 34 (6): 949–60. DOI: 10.1016/j.bone.2004.01.019.
15. Li R., Wu Q., Zhao Y., et al. The Novel Pro-Osteogenic Activity of NUCB21–83. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61619. DOI: 10.1371/journal.pone.0061619.
16. Brosch S., Redlich K., Pietschmann P. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Acta medica Austriaca*. 2003; 301: 1–5. DOI: 10.1046/j.1563-2571.2002.02047.x.



17. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.А. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–28. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: new data. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (2): 122–28. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128.
18. Robinson C., Tsang L., Solomon A., et al. Nesfatin-1 and visfatin expression is associated with reduced atherosclerotic disease risk in patients with rheumatoid arthritis. Peptides. 2018; 102: 31–7. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.02.002.
19. Dai H., Li X., He T., et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. Peptides. 2013; 46: 167–71. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.06.006.

20. Ding S., Qu W., Dang S., et al. Serum nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease. Med. Sci. Monit. 2015; 21: 987–91. DOI: 10.12659/MSM.892611.
21. Schalla M., Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. J Endocr Soc. 2018; 2 (10): 1188–206. DOI: 10.1210/js.2018-00246.

Статья поступила / Received 29.06.22  
Получена после рецензирования / Revised 01.07.22  
Принята к публикации / Accepted 04.07.22

## Сведения об авторах

**Квливидзе Тамара Зурабовна**, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом клинической лабораторной диагностики ФУВ<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-5280-5650

**Краюшкина Наталья Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом клинической лабораторной диагностики ФУВ<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8916-3030

**Полякова Юлия Васильевна**, к.м.н., н.с. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-3022-4166

**Папичев Евгений Васильевич**, м.н.с. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-8799-2991

**Сивордова Лариса Евгеньевна**, к.м.н., в.н.с. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0965-6060

**Ахвердян Юрий Рубенович**, к.м.н., с.н.с. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-8010-6777

**Заводовский Борис Валерьевич**, д.м.н., проф., зав. лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов<sup>2</sup>, проф. кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом клинической лабораторной диагностики ФУВ<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-8864-9570

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

**Автор для переписки:** Квливидзе Тамара Зурабовна. E-mail: tzady.ka@yandex.ru

**Для цитирования:** Квливидзе Т.З., Краюшкина Н.Г., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Взаимосвязь между уровнем несфатина-1 и показателями костного ремоделирования у пациентов с ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2022; (15): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-26-30>

## About authors

**Kvilividze Tamara Z.**, assistant at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-5280-5650

**Krajushkina Natalia G.**, PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8916-3030

**Polyakova Julia V.**, PhD Med, researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-3022-4166

**Papichev Eugene V.**, researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-8799-2991

**Sivordova Larisa E.**, PhD Med, leading researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0965-6060

**Akhverdyan Yuri R.**, PhD Med, senior researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-8010-6777

**Zavodovskiy Boris V.**, DM Sci (habil.), professor, head Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases<sup>2</sup>, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with the course of Clinical Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0002-8864-9570

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

**Corresponding author:** Kvilividze Tamara Z. E-mail: tzady.ka@yandex.ru

**For citation:** Kvilividze T.Z., Krajushkina N.G., Polyakova Yu.V., Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Yu.R., Zavodovskiy B.V. Association of nesfatin-1 levels and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. Medical alphabet. 2022; (15): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-26-30>



## 17–19 марта в Москве прошла XXI Всероссийская школа ревматологов имени академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19»

**Организаторами мероприятия выступил** ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» при поддержке Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России».

Школа прошла в гибридном формате: очно с онлайн-трансляцией в прямом эфире на сайте [rheumatolog.su](http://rheumatolog.su).

**Целью мероприятия было** формирование профессиональных компетенций и квалификаций по специальности «ревматология» в рамках непрерывного профессионального медицинского образования. Традиционно на школе рассматривались вопросы новых подходов к классификации ревматических заболеваний, дифференциальной диагностике, взаимосвязи биологических маркеров и предикторов неблагоприятного прогноза, современные принципы лечения паци-

ентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псоритическим артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, системными васкулитами, паникулитами, остеоартритом, подагрой и др. Программа мероприятия включала рассмотрение актуальных вопросов междисциплинарного взаимодействия ревматологов и врачей других специальностей, особое место было уделено мультиморбидности, полифармации, а также проблемам безопасности лекарственной противоревматической терапии.

**В школе приняли участие** ревматологи, терапевты, врачи общей практики, дерматологи, неврологи, кардиологи, гастроэнтерологи и другие специалисты вне зависимости от стажа работы, а также обучающиеся по программам профессиональной переподготовки, ординаторы и аспиранты.

## 15 июня 2022 года прошла ежегодная научно-практическая конференция «Уроки ревматологии»

Конференция состоялась в рамках заседания Общества ревматологов. В ней приняли участие ревматологи, терапевты, врачи общей практики и смежных специальностей Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона.

**Организаторами мероприятия выступили** ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга.

### Председатели конференции:

Мазуров Вадим Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской

помощи имени Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ имени И.И. Мечникова, главный ревматолог СЗФО и Санкт-Петербурга, первый вице-президент Ассоциации ревматологов России, руководитель Центра аутоиммунных заболеваний Клинической ревматологической больницы № 25;

Инамова Оксана Владимировна – к.м.н., главный врач Клинической ревматологической больницы № 25, заместитель директора по клинической работе НИИ ревматологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова.

В рамках конференции обсуждались актуальные вопросы и проблемы ревматологии, сложности диагностики и лечения ревматологических заболеваний, в том числе особенности ведения пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, включая вопросы биологической терапии; были представлены клинические случаи, по которым приглашенные эксперты высказали свои мнения и дали комментарии.



# Статус питания и остеопоротический фенотип состава тела у больных ревматоидным артритом



Н. В. Торопцова



О. В. Добровольская



Н. В. Демин

Н. В. Торопцова, О. В. Добровольская, Н. В. Демин, А. Ю. Феклисов

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить нутритивный статус и его связь с остеопоротическим фенотипом состава тела у женщин с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование включена 91 женщина в возрасте от 40 до 75 лет с достоверным РА по критериям ACR/EULAR (2010). Проведено анкетирование, лабораторное и денситометрическое обследование. Нутритивный статус оценивали с помощью опросника MNA (Mini Nutritional Assessment).

**Результаты.** Риск мальнутриции по опроснику MNA выявлен у 42,9%, мальнутриция – у 1,1% больных с РА. У этих женщин, по сравнению с лицами с нормальным нутритивным статусом, обнаружены более высокий 10-летний риск остеопоротических переломов бедра по FRAX ( $p = 0,035$ ), меньшая аппендикулярная мышечная масса (АММ) ( $p = 0,048$ ) и более низкое качество жизни по ВАШ ( $p = 0,012$ ). Установлена прямая корреляционная связь между состоянием питания по общему баллу MNA и ИМТ ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,007$ ), а также общей мышечной массой ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,008$ ), АММ ( $r = 0,320$ ;  $p = 0,002$ ) и индексом АММ ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,009$ ). В многофакторном логистическом регрессионном анализе возраст более 55 лет (ОШ = 7,76; 95% ДИ: 2,17–27,69), нутритивный статус по MNA (ОШ = 0,68; 95% ДИ: 0,51–0,92) и индекс АММ менее 6 кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 3,43; 95% ДИ: 1,16–10,21) были независимыми факторами, ассоциированными с остеопоротическим фенотипом у больных РА.

**Заключение.** Недостаточность питания встречалась у 44,0% женщин, страдающих РА. У пациентов с вероятной мальнутрицией был выше риск переломов бедра по FRAX. Возраст и индекс АММ позитивно, а статус питания по MNA негативно ассоциировались с остеопоротическим фенотипом состава тела.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ревматоидный артрит, остеопороз, состав тела, статус питания, мальнутриция.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Прозрачность исследования.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074-2.



А. Ю. Феклисов

## Nutritional status and osteoporotic phenotype of body composition in patients with rheumatoid arthritis

N. V. Toroptsova, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Demin, A. Yu. Feklistov

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

## SUMMARY

**Aim.** To evaluate the nutritional status and its relationship with osteoporotic phenotype of body composition in women with rheumatoid arthritis (RA). **Material and methods.** The study included 91 women aged 40 to 75 years with RA according to ACR/EULAR criteria (2010). A questionnaire, laboratory examination and dual X-ray absorptiometry of whole body, lumbar spine and proximal femur were conducted. Nutritional status was assessed using a MNA (Mini Nutritional Assessment) questionnaire.

**Results.** Risk of malnutrition and malnutrition according to the MNA were detected in 42.9% and 1.1% of patients with RA, respectively. These patients differed from those with normal nutritional status with a higher risk of osteoporotic hip fracture according to FRAX ( $p = 0.035$ ), lower appendicular muscle mass (AMM) ( $p = 0.048$ ) and lower QOL according to VAS ( $p = 0.012$ ). A positive correlation was established between the nutritional status by MNA and BMI ( $r = 0.280$ ;  $p = 0.007$ ), as well as total muscle mass ( $r = 0.280$ ;  $p = 0.008$ ), AMM ( $r = 0.320$ ;  $p = 0.002$ ) and AMM index ( $r = 0.280$ ;  $p = 0.009$ ). In multivariate logistic regression analysis, age above 55 years (OR = 7.76; 95% CI: 2.17–27.69), nutritional status by MNA (OR = 0.68; 95% CI: 0.51–0.92) and AMM index less than 6 kg/m<sup>2</sup> (OR = 3.43; 95% CI: 1.16–10.21) were independent factors associated with osteoporotic phenotype in RA patients. **Conclusion.** Malnutrition occurred in 44.0% of RA patients. Women at risk of malnutrition had a higher 10-year probability of hip fracture according to FRAX. Age and AMM index were positively associated, while nutrition status according to MNA was negatively associated with osteoporotic phenotype of body composition.

**KEY WORDS:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, body composition, nutritional status, malnutrition.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

При ревматоидном артрите (РА) у больных, помимо суставного синдрома, часто возникают системные проявления, такие как общая слабость и утомляемость, усталость, нарушения сна, потеря аппетита, снижение массы тела. Специфика лекарственной терапии заболевания такова, что у пациентов нередко возникают различные ятрогенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно на фоне приема глюкокортикоидов

(ГК), которые все еще довольно широко применяются в лечении этого заболевания и могут быть причиной мальабсорбции, нарушения белкового и энергетического обмена. Вследствие указанных процессов происходит изменение соотношения жировой, мышечной и костной ткани [1, 2]. Так, для ранней стадии РА характерно сочетание умеренного ожирения на фоне недостаточного питания, что в дальнейшем может смениться снижением

индекса массы тела (ИМТ) и мышечной гипотрофией, являющейся предиктором неблагоприятного прогноза течения РА [3].

Мальнотриция часто встречается в популяции у пожилых людей. Распространенность мальнотриции у больных РА выше, чем среди населения в целом, при этом она может влиять как на состояние самого организма, так и его физическое функционирование [3, 4]. Уменьшение минеральной плотности костей (МПК) и развитие остеопороза (ОП) при РА связаны с хроническим воспалительным процессом, ограничением двигательной активности пациентов и приемом ГК. В тоже время возможно негативное влияние недостаточности питания на состояние костной ткани у данной категории ревматологических больных.

**Цель исследования:** оценить нутритивный статус и его связь с остеопоротическим фенотипом состава тела у женщин с РА.

### Материал и методы

91 пациентка в возрасте от 40 до 75 лет с РА, диагностированным по критериям ACR/EULAR (2010), была включена в исследование. Медиана длительности заболевания составила 9,0 [6,0; 20,0] года.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИР имени В. А. Нащоковой» (государственное задание № 1021051403074-2) и было одобрено локальным этическим комитетом. Все женщины подписали информированное согласие на участие в нем.

Критериями невключения были асептические некрозы костей, участвующих в образовании крупных суставов конечностей, эндопротезы тазобедренных, коленных и плечевых суставов, сопутствующие заболевания с доказанным отрицательным влиянием на костную ткань (сахарный диабет, первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, хронические активные заболевания печени и почек, онкологические заболевания в анамнезе).

Участницы исследования опрошены по оригинальной унифицированной анкете и заполнили русскоязычную версию опросников EQ-5D по качеству жизни и Mini Nutritional Assessment (MNA®) для оценки статуса питания. MNA включает 18 вопросов, ответы на которые оценивались в баллах. Нормальное состояние питания соответствовало 24–30 баллам, риск мальнотриции – от 17,0 до 23,5 балла, а мальнотриция – менее 17 баллов. Русскоязычная версия MNA доступна на открытом интернет-ресурсе [www.mna-elderly.com](http://www.mna-elderly.com).

Клинико-инструментальное обследование включало антропометрию, клинический и биохимический анализы крови, определение С-реактивного белка (СРБ), витамина D и двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию (Dual X-ray Absorptiometry [DXA], Lunar, GE, США) для оценки композиционного состава тела и МПК. Анализировали общую и аппендикулярную мышечную массу (ОММ и АММ соответственно), аппендикулярную жировую массу (АЖМ) и относительное количество общей жировой массы (ОЖМ, %). Рассчитывались индекс аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) и жировой массы (ИАЖМ) – отношение АММ или АЖМ к росту в квадрате (кг/м<sup>2</sup>).

ОП диагностировали по Т-критерию (количество стандартных отклонений [СО] от среднего показателя пика костной массы у молодых женщин) в стандартных областях определения МПК. При Т-критерии  $\leq -2,5$  СО в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) или проксимальном отделе бедра в целом (ПОБ) говорили об остеопоротическом фенотипе состава тела.

Статистический анализ проводили с использованием Statistica for Windows 12.0 (StatSoft, США). Количественные данные анализировали по критерию Шапиро – Уилка на соответствие закону нормального распределения. Результаты представлены как медиана (Me) [25-й; 75-й процентиля (Q25; Q75)]. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения результатов применяли U-тест Манна – Уитни и критерий  $\chi^2$ . Проводился корреляционный анализ по Спирмену и логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены как отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ). При  $p < 0,05$  делали вывод о статистической значимости полученных результатов.

### Результаты

Среди участниц исследования преобладали женщины в постменопаузальном периоде (84,6%), медиана длительности постменопаузы – 12,0 [6,0; 19,0] лет. У 11,0% женщин менопауза была преждевременной или ранней. Избыточная масса тела или ожирение по антропометрическим измерениям выявлены у 62,6% пациенток, а лиц с низкой массой тела (ИМТ ниже 18 кг/м<sup>2</sup>) в обследованной группе не было. О низкоэнергетических переломах в анамнезе сообщили 26,4% лиц, а родители 9,9% женщин перенесли перелом шейки бедра.

Принимали ГК более 3 месяцев 59,3% пациенток, при этом у 34,1% доза ГК была менее 7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте (табл. 1).

Итоговая сумма баллов по опроснику MNA соответствовала нормальному статусу питания у 51 (56,0%) женщины, мальнотриции – у 1 (1,1%) пациентки, а 39 (42,9%) человек находились в зоне риска мальнотриции (см. рис.).

Когорта больных РА в дальнейшем была разделена на группы с нормальным состоянием питания и сниженным, в которую вошли лица с риском мальнотриции и мальнотрицией. Сравнение проводилось по анамнестическим и антропометрическим данным, результатам лабораторного и денситометрического обследования.

Пациентки с различным нутритивным статусом были сопоставимы по возрасту, ИМТ, доле лиц с избыточной массой тела и находящихся в постменопаузе, а также по ее длительности (табл. 2).

Не выявлено различий между группами, по данным антропометрических измерений, лабораторных показателей и МПК, как в L1–L4, так и проксимальном отделе бедра.

АММ у женщин с нормальным состоянием питания по MNA была значимо больше, чем у лиц со сниженным нутритивным статусом. По остальным компонентам композиционного состава тела группы не различались. Кроме того, обнаружено, что результаты оценки состояния здоровья по визуально-аналоговой шкале EQ-5D были больше



у женщин без риска мальнотриции ( $p = 0,012$ ), в то же время индекс EQ-5D не различался в зависимости от статуса питания (табл. 2).

Расчет 10-летней вероятности остеопоротических переломов бедра по FRAX показал, что она была выше у лиц со сниженным статусом питания по сравнению с женщинами без риска мальнотриции: 4,9% [1,1; 7,5] и 2,2% [1,2; 3,9] соответственно ( $p = 0,035$ ). Показатели FRAX для переломов основных остеопоротических локализаций не различались (22,0% [14,0; 34,0] у пациенток со сниженным статусом питания и 14,5% [11,0; 26,0] у лиц без риска мальнотриции;  $p > 0,050$ ).

В ходе корреляционного анализа установлена прямая связь между состоянием питания по общему баллу MNA и ИМТ ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,007$ ), а также мышечными компонентами состава тела: ОММ ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,008$ ), АММ ( $r = 0,320$ ;  $p = 0,002$ ) и ИАММ ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,009$ ). Не обнаружено корреляции между результатами опросника MNA и показателями жировой массы (АЖМ, ИАЖМ и ОЖМ), с окружностями плеча, голени, талии и бедер.

У 32 (35,2%) женщин по результатам DXA диагностирован ОП. Эта группа пациенток была старше по сравнению с лицами без ОП: 64 [60; 70] лет и 55 [48; 64] лет соответственно ( $p < 0,001$ ). В таблице 3 представлены результаты сравнения нутритивного статуса, мышечных и жировых компонентов состава тела пациенток с остеопоротическим фенотипом (ОП+) и без ОП (ОП-).

У пациенток с остеопоротическим фенотипом ИМТ, нутритивный статус по MNA, окружности плеча, голени и параметры мышечной массы оказались значимо меньше, чем у женщин без ОП. Также среди них была более высокой доля лиц с риском мальнотриции ( $p = 0,014$ ). 10-летняя вероятность любых остеопоротических переломов по FRAX, определенная без включения в алгоритм расчета показателей МПК ШБ, была выше у пациенток с ОП. Различий между группами по частоте приема белковой пищи, в том числе молочных продуктов, суточному потреблению кальция с продуктами питания и параметрам жировой массы не выявлено (табл. 3).

Таблица 1  
Общая характеристика пациентов с РА, Ме [Q25; Q75]

| Параметр                                                                             | n = 91               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Возраст, лет                                                                         | 60,0 [51,0; 67,0]    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                               | 26,5 [22,9; 29,7]    |
| • избыточная масса тела, n (%)                                                       | 35 (38,4)            |
| • ожирение, n (%)                                                                    | 22 (24,2)            |
| Женщин в постменопаузе, n (%)                                                        | 77 (84,6)            |
| Ранняя или преждевременная менопауза, n (%)                                          | 10 (11,0)            |
| Длительность постменопаузы, лет                                                      | 12,0 [6,0; 19,0]     |
| Длительность РА, лет                                                                 | 9,0 [6,0; 20,0]      |
| Суточное потребление кальция с пищей, мг                                             | 585,7 [475,0; 833,6] |
| Количество пациентов с переломами в анамнезе, n (%)                                  | 24 (26,4)            |
| Перелом шейки бедра у родителей, n (%)                                               | 9 (9,9)              |
| Прием глюкокортикоидов (ГК) более 3 месяцев, n (%)                                   | 54 (59,3)            |
| Длительность приема ГК, лет                                                          | 5,0 [2,0; 10,0]      |
| Прием ГК в настоящее время, n (%)                                                    | 40 (44,0)            |
| Доза ГК в течение года, предшествовавшего опросу, мг (в преднизолоновом эквиваленте) | 5,0 [1,3; 10,0]      |
| Доза ГК в настоящее время менее 7,5 мг, n (%)                                        | 31 (34,1)            |
| Прием базисных противовоспалительных препаратов, n (%)                               | 66 (72,5)            |
| Биологическая терапия, n (%)                                                         | 33 (36,3)            |
| СОЭ, мм/ч                                                                            | 22,0 [13,0; 38,0]    |
| С-реактивный белок (СРБ), мг/л                                                       | 7,5 [1,4; 21,1]      |
| DAS28, баллов                                                                        | 5,12 [4,40; 5,80]    |

Таблица 2  
Характеристика пациенток с РА в зависимости от статуса питания (Ме [Q25; Q75])

| Параметр                                                     | Нормальный, n = 51   | Сниженный, n = 40    | p            |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Возраст, лет                                                 | 59,0 [51,0; 64,0]    | 64,0 [52,5; 69,0]    | > 0,050      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 26,6 [23,4; 31,3]    | 26,1 [22,9; 29,0]    | > 0,050      |
| • ИМТ $\geq$ кг/м <sup>2</sup> , n (%)                       | 33,0 (64,7)          | 24,0 (60,0)          | > 0,050      |
| Женщин в постменопаузе, n (%)                                | 44,0 (86,3)          | 33,0 (82,5)          | > 0,050      |
| Длительность постменопаузы, лет                              | 11,0 [4,0; 18,0]     | 14,0 [9,0; 21,0]     | > 0,050      |
| Длительность заболевания, лет                                | 9,0 [6,5; 15,0]      | 11,0 [7,0; 25,0]     | > 0,050      |
| Содержание костного минерала, г МПК, г/см <sup>2</sup> L1-L4 | 2041 [1784; 2267]    | 1899 [1698; 2185]    | > 0,050      |
| ШБ                                                           | 1,059 [0,904; 1,196] | 1,057 [0,882; 1,174] | > 0,050      |
| ПОБ                                                          | 0,841 [0,751; 0,948] | 0,813 [0,696; 0,879] | > 0,050      |
|                                                              | 0,870 [0,797; 0,991] | 0,831 [0,753; 0,951] | > 0,050      |
| ОММ, кг                                                      | 39,9 [35,6; 43,9]    | 39,2 [34,3; 41,6]    | > 0,050      |
| АММ, кг                                                      | 17,2 [15,3; 19,1]    | 15,9 [14,4; 17,6]    | <b>0,048</b> |
| ИАММ, кг/м <sup>2</sup>                                      | 6,4 [5,8; 7,3]       | 6,2 [5,7; 7,1]       | > 0,050      |
| АЖМ, кг                                                      | 12,0 [10,7; 16,2]    | 12,3 [9,3; 14,9]     | > 0,050      |
| ИАЖМ, кг/м <sup>2</sup>                                      | 5,0 [4,0; 6,2]       | 4,8 [3,5; 5,8]       | > 0,050      |
| ОЖМ, %                                                       | 39,9 [35,4; 45,8]    | 39,1 [34,1; 45,1]    | > 0,050      |
| Окружности недоминантных конечностей, см:                    |                      |                      |              |
| • плечо                                                      | 29,0 [27,2; 32,0]    | 28,0 [24,0; 31,5]    | > 0,050      |
| • голень                                                     | 34,5 [32,5; 36,0]    | 33,5 [31,5; 37,0]    | > 0,050      |
| Окружность талии (ОТ), см                                    | 86,0 [79,0; 95,0]    | 83,8 [78,8; 90,5]    | > 0,050      |
| Окружность бедер (ОБ), см                                    | 101,5 [96,0; 108,0]  | 101,5 [97,0; 108,0]  | > 0,050      |
| Отношение ОТ/ОБ                                              | 0,84 [0,80; 0,89]    | 0,81 [0,77; 0,89]    | > 0,050      |
| Качество жизни:                                              |                      |                      |              |
| • EQ-5D                                                      | 0,59 [0,52; 0,69]    | 0,52 [0,12; 0,62]    | > 0,050      |
| • ВАШ, мм                                                    | 60 [47; 78]          | 47 [29; 64]          | <b>0,012</b> |

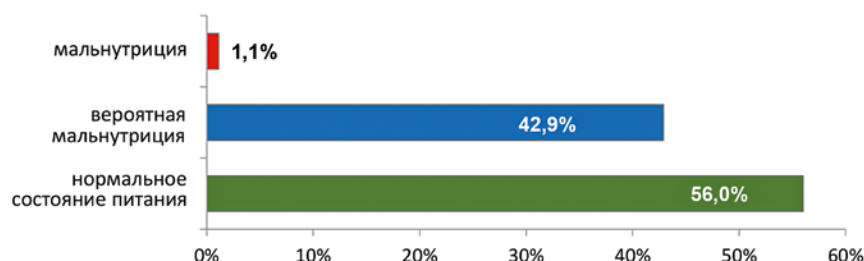


Рисунок. Статус питания по MNA у обследованных лиц

В результате проведения одновариантного логистического регрессионного анализа выявлено, что возраст более 55 лет, нутритивный статус по MNA  $\leq 23,5$  балла, окружность плеча менее 25 см, ИАММ менее 6 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ ассоциировались с остеопоротическим фенотипом у больных РА.

Таблица 3  
Статус питания и состав тела у женщин с РА в зависимости от наличия  
остеопоротического фенотипа (Ме [Q25; Q75])

| Показатель                                                   | ОП+ фенотип,<br>n = 32 | ОП- фенотип,<br>n = 59 | p             |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 24,7 [21,7; 28,1]      | 27,1 [23,5; 30,9]      | <b>0,017</b>  |
| Нутритивный статус по MNA, баллов                            | 23,3 [21,8; 25,0]      | 25,0 [22,5; 26,0]      | <b>0,011</b>  |
| Лица с вероятной мальнутрицией, n (%)                        | 20,0 (62,5)            | 21,0 (35,6)            | <b>0,014</b>  |
| Потребление молочных продуктов ежедневно, n, %               | 28,0 (87,5)            | 51,0 (86,4)            | > 0,050       |
| Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю, n (%) | 27,0 (84,4)            | 45,0 (76,3)            | > 0,050       |
| Ежедневное потребление мяса, рыбы или птицы, n, %            | 23,0 (71,9)            | 41,0 (69,5)            | > 0,050       |
| Потребление овощей и фруктов 2 и более раза в день, n (%)    | 26,0 (81,3)            | 40,0 (67,8)            | > 0,050       |
| Суточное потребление кальция с пищей, мг                     | 577,1 [455,0; 833,6]   | 588,2 [484,6; 842,0]   | > 0,050       |
| Риск остеопоротических переломов по FRAX*, %:                |                        |                        |               |
| • основных локализаций                                       | 21,0 [15,0; 29,0]      | 10,0 [21,0; 10,7]      | <b>0,003</b>  |
| • бедра                                                      | 4,8 [2,3; 7,5]         | 0,9 [4,0; 7,3]         | <b>0,001</b>  |
| Сопутствующая патология ЖКТ:                                 |                        |                        |               |
| заболевания пищевода, n (%)                                  | 6,0 (18,8)             | 5,0 (8,5)              | > 0,050       |
| язвенная болезнь, n (%)                                      | 6,0 (18,8)             | 7,0 (11,9)             | > 0,050       |
| желчнокаменная болезнь, n (%)                                | 4,0 (12,5)             | 8,0 (13,6)             | > 0,050       |
| Окружности недоминантных конечностей, см:                    |                        |                        |               |
| • плечо                                                      | 26,2 [24,0; 29,5]      | 29,8 [27,2; 32,1]      | <b>0,004</b>  |
| • голень                                                     | 33,0 [31,5; 36,0]      | 34,8 [33,0; 38,0]      | <b>0,035</b>  |
| ОТ, см                                                       | 81,5 [77,3; 93,0]      | 87,0 [80,0; 94,0]      | > 0,050       |
| ОБ, см                                                       | 99,0 [94,0; 107,0]     | 103,0 [98,0; 109,0]    | > 0,050       |
| ОММ, кг                                                      | 35,6 [33,9; 40,2]      | 40,8 [37,3; 44,2]      | <b>0,001</b>  |
| АММ, кг                                                      | 15,2 [14,0; 17,1]      | 17,0 [15,8; 19,2]      | <b>0,001</b>  |
| ИАММ, кг/м <sup>2</sup>                                      | 5,9 [5,5; 6,7]         | 6,7 [6,0; 7,5]         | <b>0,005</b>  |
| Пациенты с АММ < 15 кг / АМИ < 5,5 кг/м <sup>2</sup>         | 15 (46,9)              | 8 (13,6)               | <b>0,0001</b> |
| АЖМ, кг                                                      | 11,7 [8,9; 14,5]       | 12,2 [11,0; 16,5]      | > 0,050       |
| ИАЖМ, кг/м <sup>2</sup>                                      | 4,7 [3,6; 5,7]         | 4,8 [4,0; 6,4]         | > 0,050       |
| ОЖМ, %                                                       | 38,2 [34,1; 44,1]      | 39,7 [34,7; 45,6]      | > 0,050       |
| Пациенты с ОЖМ > 35%, n (%)                                  | 21 (65,6)              | 42,0 (71,2)            | > 0,050       |

Примечание: \* – без включения в расчет показателей МПК ШБ.

Таблица 4  
Взаимосвязь остеопоротического фенотипа с параметрами статуса питания  
у пациентов с РА (логистический регрессионный анализ)

| Показатели                                             | Одновариантный    |              | Мультивариантный  |              |
|--------------------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                                        | ОШ (95% ДИ)       | p            | ОШ (95% ДИ)       | p            |
| Возраст > 55 лет                                       | 7,24 (2,21–23,64) | <b>0,001</b> | 7,76 (2,17–27,69) | <b>0,001</b> |
| Нутритивный статус по MNA                              | 0,69 (0,53–0,88)  | <b>0,004</b> | 0,68 (0,51–0,92)  | <b>0,011</b> |
| Ежедневное потребление молочных продуктов              | 0,91 (0,25–3,35)  | 0,887        | –                 |              |
| Потребление 2 и более порций бобовых или яиц в неделю  | 0,59 (0,19–1,87)  | 0,369        | –                 |              |
| Ежедневное потребление мяса, рыбы, птицы               | 0,89 (0,34–2,33)  | 0,813        | –                 |              |
| Потребление 2 и более порций овощей или фруктов в день | 0,49 (0,17–1,39)  | 0,178        | –                 |              |
| Суточное потребление кальция                           | 1,13 (0,28–4,49)  | 0,861        | –                 |              |
| Заболевания пищевода                                   | 2,35 (0,64–8,60)  | 0,193        | –                 |              |
| Язвенная болезнь                                       | 1,62 (0,48–5,40)  | 0,432        | –                 |              |
| Желчнокаменная болезнь                                 | 0,86 (0,23–3,16)  | 0,815        | –                 |              |
| ИМТ                                                    | 0,88 (0,79–0,99)  | <b>0,028</b> | –                 |              |
| Окружность плеча < 25 см                               | 6,92 (2,08–22,95) | <b>0,002</b> | –                 |              |
| ИАММ < 6 кг/м <sup>2</sup>                             | 4,13 (1,62–10,51) | <b>0,003</b> | 3,43 (1,16–10,21) | <b>0,024</b> |
| 25(ОН)D                                                | 1,00 (0,96–1,04)  | 0,889        | –                 |              |
| Общий белок                                            | 0,92 (0,82–1,02)  | 0,119        | –                 |              |
| Альбумин                                               | 0,93 (0,84–1,03)  | 0,180        | –                 |              |

Не выявлено взаимосвязи между данным фенотипом состава тела и потреблением белковой пищи, приемом кальция с продуктами питания, наличием сопутствующей патологии органов ЖКТ, а также остальными лабораторными показателями.

При проведении мультивариантного анализа в логистическую регрессию были включены возраст, статус питания по MNA, ИАММ и ЩФ (табл. 4). Остальные параметры, продемонстрировавшие ассоциации с остеопоротическим

фенотипом в одновариантном анализе, не вошли в мультивариантную модель в связи с наличием корреляции между ними и MNA.

В многофакторном анализе возраст более 55 лет (ОШ = 7,76; 95 % ДИ: 2,17–27,69), нутритивный статус по MNA (ОШ = 0,68; 95 % ДИ: 0,51–0,92) и ИАММ менее 6 кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 3,43; 95 % ДИ: 1,16–10,21) были независимыми факторами, ассоциировавшимися с остеопоротическим фенотипом (табл. 4).

## Обсуждение

Нарушения статуса питания у пациентов с различными хроническими заболеваниями встречаются значительно чаще, чем в популяции. Например, у пожилых людей без серьезных соматических нарушений риск мальнутриции по опроснику MNA определялся лишь у 6–10 % [5, 6], а среди пациентов разных возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом II типа доля лиц с вероятной мальнутрицией составляла 50, 73, 33 % соответственно [7–9]. В работах, посвященных изучению статусу питания у больных РА, частота вероятной мальнутриции варьировала от 33,8 до 43,5 % [10–13]. В нашей работе так же, как и в исследованиях W. Tański с соав. [10] и T. Mochizuki *et al.* [12], нарушения питания выявлены у 44,0 % больных РА.

Мы обнаружили, что у пациентов со сниженным нутритивным статусом качество жизни, оцененное по ВАШ, было хуже по сравнению с лицами без нарушения питания по MNA, что также соотносится с результатами работы польских авторов, которые показали более низкое качество жизни у пациентов с РА и мальнутрицией по сравнению с лицами с нормальным статусом питания [10].

Интересен тот факт, что у женщин с низкой суммой баллов по MNA 10-летняя вероятность остеопоротических переломов бедра по FRAX была больше, чем у лиц с нормальным нутритивным статусом ( $p = 0,035$ ). Наряду с этим мы не обнаружили различий по содержанию костного минерала и величине МПК во всех отделах скелета в зависимости от статуса питания. В то же время в работе B. Dogu *et al.* выявля-

на корреляция между МПК и общим баллом по MNA [11]. По данным исследования Т. Mochizuki *et al.* у пациентов с мальнутрицией показатели МПК были меньше, чем у лиц с нормальным состоянием питания, в то же время она была выявлена авторами лишь у 15 (3,7%) обследованных лиц [12]. В нашей когорте больных РА достоверная мальнутриция по MNA была выявлена только у одной женщины, а для анализа мы объединили пациенток в группу с риском мальнутриции и без нее, что не позволило нам выявить значимую связь статуса питания с МПК.

По параметрам жировой и мышечной массы женщины с нормальным нутритивным статусом отличались от пациенток с риском мальнутриции только по АММ, в то время как показатели ОММ, ИАММ, АЖМ, ИАЖМ и ОЖМ были сопоставимы. В исследовании А. С. Elkan *et al.* получены аналогичные данные: в зависимости от статуса питания женщины с РА различались по АММ, а по ИАММ и показателям жировой массы подобных различий не было получено [13]. В работе, представленной японскими авторами, было показано, что статус питания негативно коррелировал с общим показателем здоровья по NAQ, а позитивно – с индексом безжировой массы тела и индексом жировой массы тела, измеренных с помощью биоимпенданса [12]. В нашем исследовании мы выявили позитивные умеренные корреляции только с показателями с мышечной массы (ОММ, АММ и ИАММ). Не было получено корреляций с содержанием жировой массы – как общей, так и аппендикулярной.

Среди лабораторных показателей нами не выявлено взаимосвязи между уровнем общего белка, альбумина и 25(OH)D и остеопоротическим фенотипом. Следует отметить, что большинство пациентов с остеопорозом дополнительно принимали препараты витамина D и кальция.

Наше исследование имело ряд ограничений: во-первых, небольшая выборка включенных в исследование больных РА; во-вторых, не включались мужчины с РА; в-третьих, только 1 (1,1 %) женщина имела статус мальнутриции, что потребовало объединения с пациентами, имевшими только риск мальнутриции (MNA  $\leq$  23,5 балла), при проведении анализа влияния мальнутриции на состав тела и наличие остеопоротического фенотипа.

## Закключение

Таким образом, недостаточность питания встречалась у 44,0% женщин, страдающих РА, в том числе достоверная мальнутриция – лишь у 1,1 % больных. У пациентов

с вероятной мальнутрицией был выше риск переломов бедра по FRAX. Среди факторов, позитивно ассоциированных с остеопоротическим фенотипом, были возраст старше 55 лет и ИАММ ниже 6 кг/м<sup>2</sup>, а негативно – статус питания по MNA.

## Прозрачность исследования

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074-2.

## Список литературы / References

- dos Santos A.T., Queiroz Assunção A.A., Foschetti D.A., et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (2): 4282–4290. www.ijcem.com/ ISSN: 1940–5901/IJCEM0015789.
- Markaki A.G., Gkiouras K., Papakitsos C., et al. Disease Activity, Functional Ability and Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Greece. *Mediterr J Rheumatol*. 2020; 31 (4): 406–411. DOI: 10.31138/mjr.31.4.406.
- Fukuda W., Yamazaki T., Akaogi T., et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2005; 15 (2): 104–107. DOI: 10.1007/s10165-004-0377-3.
- Gómez-Vaquero C., Nolla J.M., Fiter J., Ramon J.M., Concustell R., Valverde J., Roig-Escofet D. 2001. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 68: 403–409.
- ter Borg S., de Groot L.C., Mijnders D.M., et al. Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status Between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults-Results from the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17 (5): 393–401. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.12.015.
- Verlaan S., Aspray T.J., Bauer J.M., et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr*. 2017; 36 (1): 267–274. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.013.
- Bonilla Palomas J.L., Gámez López A.L., Moreno Conde M., et al. Influencia de la desnutrición sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica [Impact of malnutrition on long-term mortality in outpatients with chronic heart failure]. *Nutr Hosp*. 2017; 34 (5): 1382–1389. DOI: 10.20960/nh.1131.
- Dhakal N., Lamsal M., Baral N., et al. Oxidative stress and nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (2): 1–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/9426.5511.
- Хан С. А., Балашова А. В., Одерий А. В., Шыман А. С. Саркопения, повседневная активность и статус питания пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа: когортное исследование. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021; 10 (2): 156–158. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-156-158.
- Khan S.A., Balashova A.V., Oderii A.V., Shyman A.S. Sarcopenia, daily activity and nutritional status in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2021; 10 (2): 156–158. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-156-158 [In Russ.]
- Tański W., Wójciga J., Jankowska-Polańska B. Association between Malnutrition and Quality of Life in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2021; 13 (4): 1259. DOI: 10.3390/nu13041259.
- Dogu B., Sirazi H., Usen A., Yilmaz F., Kuran B. Comparison of body composition, nutritional status, functional status, and quality of life between osteoporotic and osteopenic postmenopausal women. *Medicina (Kaunas)*. 2015; 51 (3): 173–179. DOI: 10.1016/j.medic.2015.05.00.
- Mochizuki T., Yano K., Ikari K., Okazaki K. Factors Associated with Nutrition of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Who Underwent the Mini Nutritional Assessment (MNA), Health Assessment Questionnaire Disability Index, and Body Composition Assessment by Bioelectrical Impedance Analysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020; 66 (3): 219–223. DOI: 10.3177/jnsv.66.219.
- Elkan A.C., Engvall I.L., Tengstrand B., Cederholm T., Hafström I. Malnutrition in women with rheumatoid arthritis is not revealed by clinical anthropometrical measurements or nutritional evaluation tools. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62 (10): 1239–1247. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602845.

Статья поступила / Received 01.07.22

Получена после рецензирования / Revised 04.07.22

Принята к публикации / Accepted 05.07.22

## Сведения об авторах

**Добровольская Ольга Валерьевна**, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза.  
ORCID: 0000-0002-2809-0197

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

**Демин Николай Викторович**, м.н.с. лаборатории остеопороза.  
ORCID: 0000-0003-0961-9785

**Феклистов Алексей Юрьевич**, м.н.с. лаборатории остеопороза.  
ORCID: 0000-0002-7661-3124

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

**Автор для переписки:** Добровольская Ольга Валерьевна. E-mail: olgavdobr@mail.ru

## About authors

**Dobrovolskaya Olga V.**, PhD Med, researcher at Osteoporosis Laboratory.  
ORCID: 0000-0002-2809-0197

**Toropova Natalya V.**, DM Sci (habil.), head of Osteoporosis Laboratory.  
ORCID: 0000-0003-4739-4302

**Demin Nikolai V.**, junior researcher at Osteoporosis Laboratory.  
ORCID: 0000-0003-0961-9785

**Feklistov Alexey Yu.**, junior researcher at Osteoporosis Laboratory.  
ORCID: 0000-0002-7661-3124

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

**Corresponding author:** Dobrovolskaya Olga V. E-mail: olgavdobr@mail.ru

**Для цитирования:** Торопова Н.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю. Статус питания и остеопоротический фенотип состава тела у больных ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2022; (15): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-31-35>

**For citation:** Toropova N.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Feklistov A. Yu. Nutritional status and osteoporotic phenotype of body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2022; (15): 31–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-31-35>



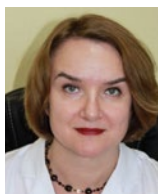
# Практические аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациента с анкилозирующим спондилитом



Е. А. Бондаренко



Е. Г. Черкессова



Л. Н. Шилова



М. В. Королева

**Е. А. Бондаренко, Е. Г. Черкессова, Л. Н. Шилова,  
М. В. Королева, Д. С. Шестеренко**

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

## РЕЗЮМЕ

Клиническая картина анкилозирующего спондилита достаточно разнообразна. Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата довольно часто наблюдаются внесуставные проявления (поражение глаз в виде увеита, поражение аорты [аортит] с развитием недостаточности аортального клапана, воспалительные заболевания кишечника, IgA-нефропатия). Течение заболевания характеризуется значительной вариабельностью и для каждого пациента требуется индивидуальный подход к терапии. В данной статье мы рассмотрели не только развитие клинической симптоматики и динамику течения заболевания у пациента с анкилозирующим спондилитом, но постарались проанализировать и обсудить терапию заболевания. Особый интерес в данном случае представляет подбор терапии с первичной неэффективностью стандартной терапии и последующей вторичной и первичной неэффективностью двух препаратов, относящихся к группе генно-инженерных биологических препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анкилозирующий спондилит, увеит, генно-инженерные биологические препараты, высокая активность, сакроилит.

**КОНФИЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Practical aspects of biological drug therapy in ankylosing spondylitis' patient

**E. A. Bondarenko, E. G. Cherkessova, L. N. Shilova,  
M. V. Koroleva, D. S. Shesterenko**

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

## SUMMARY

The clinical picture of the ankylosing spondylitis (AS) is quite diverse. Extra-articular manifestations such as eye involvement (uveitis), damage of the aorta (aortitis), aortic valve insufficiency, inflammatory bowel disease, IgA nephropathy are often observed alongside with the damage of the musculoskeletal system. Since the course of AS is characterized by the significant variability the therapy of the patient requires an individualized strategy, depending on the predominant clinical manifestation. In this article we have considered development of the clinical features and disease progression in patient with AS as well as have analyzed and discussed the difficulties in AS pts treatment. Optimal treatment in case of the primary resistance to conventional drugs and the following failure of two drugs belonging to the biological agents is of a special interest in this case.

**KEY WORDS:** ankylosing spondylitis, uveitis, genetically engineered biological products, high activity, sacroiliitis.

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

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и (или) позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС относится к группе спондилоартритов (СпА), куда включены также реактивный артрит, псориатический артрит, спондилоартрит при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), а также недифферен-

цированные спондилоартриты. До настоящего времени этиология заболевания остается недостаточно ясной. АС относится к болезням с наследственной предрасположенностью, обусловленной многими генетическими и средовыми факторами [2, 3]. Основное место среди генов, обуславливающих предрасположенность к АС, занимает *HLA-B 27*. Его вклад составляет 16–23 % всего генетического риска этого заболевания [4, 5]. В основе заболевания лежат два патофизиологических процесса: воспаление и образование синдесмофитов. Считается, что остеопротиферация развивается только в тех

местах, где раньше имелось воспаление, доказывая, что воспаление и деструкция межпозвонковых дисков необходимы для прогрессирования заболевания и формирования новой, патологической костной ткани [6].

Главной целью терапии АС является достижение стойкой ремиссии, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, улучшение качества жизни пациента, сохранения функционирования и социальной активности [7, 8].

В настоящее время терапия проводится с обязательным назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у больных с периферическим артритом – с использованием сульфасалазина и локальных инъекций глюкокортикоидов. При неэффективности стандартной терапии больным показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволяют добиться значительного улучшения или стойкой ремиссии заболевания [9]. Терапия ГИБП позволяет увеличить долю пациентов, достигающих частичной ремиссии или низкой активности заболевания. В настоящее время в лечении АС используются ГИБП, относящиеся к группам ингибиторов фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ингибиторам интерлейкина-17 (ИЛ-17). Для лечения АС в настоящее время зарегистрировано пять препаратов из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$ , четыре из которых представляют собой моноклональные антитела (МАТ) к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол) и один – растворимый рецептор ФНО- $\alpha$  – этанерцепт (ЭТЦ), который был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения АС в 2009 году [7] и ингибитор интерлейкина-17А – иИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб). При высокой активности заболевания и неэффективности раннее назначенных препаратов ГИБП рекомендовано назначение также ингибиторов янус-киназ, относящихся к таргетной синтетической терапии. В РФ рекомендовано применение двух препаратов этого класса для лечения АС – упадацитиниб и тофацитиниб [19, 20]. При назначении терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$ , ингибиторами интерлейкина-17 (ИЛ-17) и таргетными препаратами следует учитывать наличие внепозвоночных и внескелетных проявлений, вероятность развития нежелательных явлений и предпочтительный способ введения препарата. Несомненный практический интерес вызывает выбор оптимальной стратегии лечения, включающей контроль активности заболевания, предупреждение прогрессирования структурных повреждений и улучшение качества жизни. Представленный клинический случай демонстрирует сложность подбора терапии у пациента с высокой активностью заболевания, наличием внесуставных поражений и развитием неэффективности стандартной терапии и терапии двумя ГИБП, на фоне которых наблюдалось развитие вторичной и первичной неэффективности.

### Клинический случай

Пациент А. 30 лет обратился в отделение ревматологии с жалобами на боли в спине, позвоночнике, коленном

суставе, утреннюю скованность в течение 5 часов, уменьшающуюся при физической нагрузке, боли в правом глазу, покраснение, снижение остроты зрения, «помутнение» зрения.

Из анамнеза выяснено, что пациент болеет анкилозирующим спондилитом с 2009 года, когда после перенесенного стресса появились боли в правом глазу, покраснение, резкое ухудшение зрения (пелена). Был диагностирован передний увеит правого глаза. Проходил стационарное лечение в офтальмологическом отделении. Через месяц появились боли в левом голеностопном суставе и шейном отделе позвоночника, генерализованная скованность в течение всего дня. Был направлен в ревматологическое отделение с направительным диагнозом «недифференцированный артрит». На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное. Выраженный болевой синдром при пальпации остистых отростков шейного отдела позвоночника (ШОП) и грудного отдела позвоночника (ГОП). Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 19 в обе стороны, расстояние «козенок – стена» – 10 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 6,2, ASDAS – СРБ – 4, BASFI – 3,5, BASMI – 0, СРБ – 56, СОЭ по Панченкову 73 мм/ч. Рентген илеосакральных сочленений: двусторонний сакроилеит стадия I–II. Установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 6,2), BASFI высокий, HLAB 27 положительный, с внеаксиальными проявлениями (поражение глаз(увеит), суставов, энтезитами), двусторонний сакроилеит рентген. стадия I–II. Проводилась терапия НПВП (метиндола ретард 2 таб. в сутки), назначена базисная терапия (т. сульфасалазин 2000 мг), периодически – ГК (бетаметазон, паравертебрально). Состояние пациента на фоне проводимой терапии оставалось без существенной динамики. BASDAI – 5,8, ASDAS – СРБ – 4, СРБ – 53, СОЭ по Панченкову – 68 мм/ч. В 2011 году решением консилиума начата терапия инфликсимабом 200 мг внутривенно капельно по стандартной схеме с положительным эффектом. СОЭ снизилась с 68 до 35 мм/ч по Панченкову, СРБ – 5, боли, скованность в позвоночнике уменьшилась: BASDAI – 3,8, ASDAS – СРБ – 2. Пациент стал постепенно снижать дозу сульфасалазина до 1000 мг в сутки. Данная терапия проводилась в течение года, но в 2012 году на фоне приема инфликсимаба 200 мг внутривенно капельно пациент был госпитализирован в связи с выраженным ухудшением состояния (выраженный болевой синдром в позвоночнике, скованность, не проходящая в течение всего дня, артрит правого коленного сустава, лихорадочный синдром). В связи со вторичной неэффективностью инфликсимаба было принято решение о назначении введения препарата адалимумаб 40 мг два раза в неделю подкожно. Терапия адалимумабом продолжалась до 2013 года, но подержать стойкую ремиссию у пациента не получалось.

Ухудшение состояния наблюдалось в виде усиления болей воспалительного характера в шейном отделе позвоночника (ШОП) и грудном отделе позвоночника (ГОП). Ввиду неэффективности адалимумаба и отсутствия наличия увеита принято решение назначить препарат энтерацепт 50 мг раз в неделю. После постоянного двухмесячного введения у пациента отмечалось выраженное улучшение состояния. Скованность, боли в суставах в позвоночнике уменьшились в течение первого месяца введения, а полностью болевой синдром уменьшился по окончании второго месяца лечения. Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 65 в обе стороны, расстояние «козелок – стена» – 13 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5, СОЭ – 15 мм/ч, С – реактивный белок (СРБ) – 4. Пациент отказался от приема сульфасалазина, снизил дозу НПВП. Терапия с энтерацептом 50 мг раз в неделю проводится по настоящее время.

На момент осмотра состояние относительно удовлетворительное. Выраженного болевого синдрома при пальпации остистых отростков шейного отдела позвоночника (ШОП) и грудного отдела позвоночника (ГОП) не наблюдалось. Позвоночные индексы: ротация ШОП – по 65 в обе стороны, расстояние «козелок – стена» – 13 см, модифицированный тест Шобера – 4 см, боковые наклоны в поясничном отделе позвоночника (ПОП) справа – 10 см, слева – 12 см, расстояние между лодыжками – 100 см, экскурсия грудной клетки – 4 см, BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5.

В анализах крови: СОЭ – 11 мм/ч, С – реактивный белок (СРБ) – 3. По данным МРТ костей таза, двусторонний сакроилиит III степени по Келлгрону.

### Обсуждение

Данный клинический случай затрагивает проблему, с которой часто сталкивается врач-ревматолог, используя в лечении пациентов АС, наряду со стандартной терапией, ГИБП. Неоднократно в публикациях поднимался вопрос о первичной и вторичной неэффективности ГИБП. Под первичной неэффективностью нужно понимать отсутствие ответа на терапию через 12 недель после начала терапии, под вторичной – потерю эффекта от терапии, при которой первоначально отмечалось улучшение [10]. В представленном клиническом случае пациенту в начале терапии ГИБП был назначен иФНО-α – инфликсимаб. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: уменьшение активности заболевания, по данным индексов BASDAI – 3,8, ASDAS – СРБ – 2; положительная динамика лабораторных показателей (уменьшение СОЭ до 35 мм/ч по Панченкову, СРБ – до 5), но через 12 месяцев введения препарата наблюдалась вторичная неэффективность данного лекарственного средства. Отмечалось нарастание высокой клинико-лабораторной активности заболевания, в связи с чем больному был

назначен адалимумаб. Стоит обратить внимание, что замена в терапии инфликсимаба на адалимумаб не привела к поддержанию стойкой ремиссии. Таким образом, мы наблюдали развитие первичной неэффективности на второй препарат из группы иФНО-α. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению АС, при вторичной неэффективности первого препарата иФНО-α рекомендуется назначение второго препарата из этой же группы, что было сделано в данном конкретном случае у нашего пациента [11]. Альтернативой при неэффективности иФНО-α может служить замена на иИЛ-17 и (или) назначение ТФЦ. При проведении исследований эффективности разных препаратов, относящихся к одной группе, иФНО-α, были получены интересные данные, согласно которым установлено, что в сыворотке пациентов АС определяются нейтрализующие антитела к моноклональным антителам (ингибиторам иФНО-α), что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности лекарственных препаратов [12]. Несмотря на то что ИНФ характеризуется высокой эффективностью после 12 недель терапии, многие исследователи отмечают снижение ответа на терапию у некоторых пациентов, в ряде случаев обусловленное выработкой антител к препарату, что, в свою очередь, может приводить к снижению уровня препарата в крови, а также большому риску инфузионных реакций [13–15]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет 12–44 % при ревматоидном артрите [13] и до 29 % при АС [14]. Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с активным АС, получающих терапию АДА [15].

У пациента после назначения энтерацепта отмечалось выраженное улучшение состояния (BASDAI – 3,4, ASDAS – СРБ – 1, BASFI – 3,5, СОЭ – 15 мм/ч, С – реактивный белок [СРБ] – 4), введение препарата на протяжении 2 месяцев позволило полностью уйти от применения ГК и сульфасалазина и существенно уменьшить дозу НПВП. Такую эффективность препарата у нашего пациента можно объяснить его строением. Энтерацепт не является в чистом виде моноклональным антителом, а представляет собой растворимый человеческий рецептор к ФНО, идентичный тому, который вырабатывается в организме человека [16]. Можно предположить, что переносимость препарата, а также его эффективность связаны с меньшей выработкой нейтрализующих антител, которые не влияют на содержание ЭТЦ в крови [17].

### Заключение

На примере представленного клинического случая можно сделать вывод о сложности подбора терапии и достижения цели лечения у пациентов с АС при первичной и вторичной неэффективности ГИБП. В настоящее время изучаются новые стратегии ведения пациентов, которые включают оценку не только критериев ответа на лечение, но и преодоление снижения эффективности раннее применяемых ГИБП. При достижении критериев ответа на лечение пациентам рекомендуется проводить



мониторинг остаточной концентрации ГИБП и уровня противолечательных антител в крови. При вторичной неэффективности ингибитора ФНО- $\alpha$  рекомендуется далее назначить препарат с другим строением молекулы – этанерцепт или ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) (секукинумаб) или ингибитор янус-киназ [7, 10, 16]. Известно, что одновременный прием ГИБП и метотрексата у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями позволяет усилить терапевтический эффект за счет снижения продукции противолечательных антител под действием метотрексата [18]. Таким образом, рациональная болезнь-модифицирующая терапия, проводимая согласно современным клиническим рекомендациям, позволяет реализовать стратегию *treat-to-target*, что необходимо для повышения качества жизни, предупреждения развития осложнений и улучшения прогноза у пациентов с АС.

#### Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 657–60. Erdes Sh.F., Badokhin V.V., Bochkova A.G. et al. About the terminology of spondyloarthritis. Scientific and Practical Rheumatology. 2015; 53 (6): 657–60.
2. Höhler T., Hug R., Schneider P.M., Krummenauer F., Gripenberg-Lerche C., Granfors K., Märker-Hermann E. Ankylosing spondylitis in monozygotic twins: studies on immunological parameters. Ann. Rheum. Dis. 1999; 58 (7): 435–40.
3. Pedersen O.B., Svendsen A.J., Ejstrup L., Skytthe A., Harris J.R., Junker P. Ankylosing spondylitis in Danish and Norwegian twins: occurrence and the relative importance of genetic vs. environmental effectors in disease causation. Scand. J. Rheumatol. 2008; 37 (2): 120–6.
4. Van der Helm-van Mil A.H., Padyukov L., Toes R.E., et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism studies in Rheumatology: hype or hope? Arthritis Rheum. 2008; 58: 2591–2597.
5. Brown M.A. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. Briefings in functional genomics. 2011; 10, 5, 249–257. DOI: 10.1093/bfpg/elr023.
6. Tseng H.-W., Pitt M.E., Glant T.T., McRae A.F., Kenne T.J. et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 35. DOI: 10.1186/s13075-015-0805-0.
7. Дубинина Т.В., Гайдук И.З., Соколова В.Д., Младов В.В., Толкачева Д.Г. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: системный обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (6): 646–657. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-646-657>
8. Dubinina T. V., Gaidukova I. Z., Sokolova V. D., Mladov V. V., Tolkacheva D. G. Efficacy and safety of genetically engineered biological drugs for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of drugs registered in the Russian Federation. Scientific and Practical Rheumatology. 2020; 58 (6): 646–657. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-646-657>
9. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (6): 978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
10. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (приложение 1): 75–80. Lapshina S. A., Dubinina T. V., Badokhin V. V., Bochkova A. G., Bugrova O. V. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (Appendix 1): 75–80.
11. Д.Г. Румянцева, М.В. Подряднова, О.А. Румянцева, М.М. Урумова, Ш.Ф. Эрдес Серия клинических случаев тяжелого течения анкилозирующего спондилита с неэффективностью к стандартной терапии. Фарматека 2020. 13. 142–146. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.142-146>
12. D. G. Remyantseva, M. V. Podryadnova, O. A. Remyantseva, M. M. Urumova, Sh. F. Erdes A series of clinical cases of severe ankylosing spondylitis with ineffectiveness to standard therapy. Pharmateka 2020. 13. 142–146. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.142-146>
13. Ward M.M., et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America. Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthr Rheum. 2019; 71 (10): 1599–613.
14. Wolbink G. J., et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum. 2006; 54 (3): 711–15. DOI: 10.1002/art.21671.
15. Ikawa E. N., de Carvalho J. F., Silva C. A. A., et al. Immunogenicity of anti-TNF- $\alpha$  agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2010; 38 (2–3): 82–89.
16. De Vries M. K., Wolbink G. J., Stapel S. O., et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. Ann Rheum Dis. 2007; 66 (9): 1252–1254.
17. Kneepkens E. L., Wei J. C., Nurmohamed M. T., et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (2): 396–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204185.
18. Бочкова А.Г. Применение Энбрела у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2009; 47 (6): 61–65. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-676>
19. Bochkova A. G. The use of Enbrel in patients with ankylosing spondylitis. Scientific and practical rheumatology. 2009; 47 (6): 61–65. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-676>
20. de Vries M. K., et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (4): 531–35. DOI: 10.1136/ard.2007.072397
21. Ducourau E., Mulleman D., Paintaud G., et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. Arthr Res Ther. 2011; 13 (3): R105. DOI: 10.1186/ar3386.
22. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Е.Л. Насонова. М. Геотард-медиа, 2020. 437 с. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Guide for doctors. Ed. E. L. Nasonov. M. Geotard-media, 2020. 437 p.
23. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Енот, 2021. 696 с. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. Guide for doctors. Ed. IN AND. Mazurova. M.: Enoto, 2021. 696 p.

Статья поступила / Received 05.07.22  
Получена после рецензирования / Revised 07.07.22  
Принята к публикации / Accepted 08.07.22

#### Сведения об авторах

**Бондаренко Екатерина Александровна**, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0003-1530-9126  
**Черкесова Елена Григорьевна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-2642-3402  
**Шилова Людмила Николаевна**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-0438-8554  
**Королева Марина Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0003-3060-297X  
**Шестеренко Дарья Сергеевна**, студентка VI курса лечебного факультета. ORCID: 0000-0003-1950-9344

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

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

**Для цитирования:** Бондаренко Е.А., Черкесова Е.Г., Шилова Л.Н., Королева М.В., Шестеренко Д.С. Практические аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациента с анкилозирующим спондилитом. Медицинский алфавит. 2022; (15): 36–39. <https://doi.org/10.3366/72078-5631-2022-15-36-39>

#### About authors

**Bondarenko Ekaterina A.**, assistant at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0003-1530-9126  
**Cherkessova Elena G.**, PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0002-2642-3402  
**Shilova Ludmila N.**, DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0002-0438-8554  
**Koroleva Marina V.**, DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Therapy, VPT. ORCID: 0000-0003-3060-297X  
**Shesterenko Daria S.**, 6th year student of Faculty of Medicine. ORCID: 0000-0003-1950-9344

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

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

**For citation:** Bondarenko E. A., Cherkessova E. G., Shilova L. N., Koroleva M. V., Shesterenko D. S. Practical aspects of biological drug therapy in ankylosing spondylitis patient. Medical alphabet. 2022; (15): 36–39. <https://doi.org/10.3366/2078-5631-2022-15-36-39>



# Off-label: горизонты свободы



**А. Б. Генералов**

<sup>1</sup>АНО «Академия интервенционной медицины», Москва

<sup>2</sup>Ассоциация медико-правовой поддержки, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье анализируются вопросы регулирования российским законодательством практики применения (назначения) и продвижения на рынке лекарственных препаратов вне утвержденных на него медицинских показаний, данных в инструкции по применению и иных характеристик (off-label). Подробно раскрывается определение термина off-label, для чего используется сравнение его понимания в разных странах мира. Затрагивается законность не только самого применения лекарств off-label, но их продвижения на рынке. Подчеркивается взаимосвязь между юридическими аспектами назначения off-label и российской модели законодательного регулирования процесса оказания медицинской помощи в целом. Дается обзор нововведений в российском законодательстве, значительно облегчающих практику off-label.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** назначение лекарственных средств, назначение лекарства вне медицинских показаний, off-label, показания к применению, медицинские показания, инструкция по применению лекарственного препарата, реклама лекарственных средств, продвижение фармацевтической продукции, регистрационное удостоверение лекарственного препарата, регистрационное досье на лекарственный препарат, организация оказания медицинской помощи, реестр лекарственных средств, медицинское право.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Off-label: horizons of freedom

**A. B. Generalov**

<sup>1</sup>Academy of Interventional Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Association of Legal and Medical Assistance, Moscow, Russia

## SUMMARY

This article gives a review of the regulation by the Russian law of the so-called 'off-label' use of medicinal drugs, that is the use of drugs outside their approved indication, information in data sheets and other known properties. The definition of the term 'off-label' is presented in details for which the understanding of the term in different countries is summarized. The discussion covers both off-label prescription and marketing practices. The article emphasizes the connection between the legal aspects of the off-label use and the model of national law regulation for providing legal services in general. The text culminates at an introduction of the new Russian legislative amendments granting more opportunities for off-label drug prescription.

**KEY WORDS:** off-label use, prescription of drugs, marketing of pharmaceuticals, medical indication, marketing authorization, drug data sheets, regulation of medical services, medical law, approved drug label, medical law.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

В начале апреля 2022 года российский Минздрав опубликовал проект приказа, согласно которому будет разрешено использовать лекарственные препараты для лечения определенного ряда заболеваний вне рамок медицинских показаний, указанных в инструкции по применению. Иными словами, если в клинической практике препарат показал эффективность в отношении иных заболеваний и категорий пациентов, нежели те, которые указаны в инструкции по применению, то медицинские работники могут легально использовать данный препарат для лечения вышеуказанных болезней и пациентов, не дожидаясь, пока производитель этих лекарств обратится в регулирующие органы с заявлением о регистрации новых показаний к применению путем внесения соответствующих изменений в инструкцию по применению препарата. Данные изменения фактически являются целой реформой правового регулирования клинической практики, включающей в себя назначение лекарственных препаратов.

Хотя назначение препарата в соответствии с заявленными характеристиками является, казалось бы, само разумеющимся ввиду соображений эффективности и без-

опасности, следует отметить, что необходимость назначения лекарственных препаратов вне одобренных регулирующим органом целей их использования (так называемая практика off-label) периодически возникает в клинической практике. Возможность применения препарата off-label может быть выявлена как случайно, так и по результатам намеренного эксперимента. В первом случае такие данные могут быть выявлены по результатам мониторинга эффективности и безопасности зарегистрированных лекарственных средств, именуемого фармаконадзором, во втором – как правило, в целях поиска терапии от нового заболевания, примером чего является подбор препаратов для лечения коронавирусной инфекции.

Вопрос о том, насколько в России законно использовать лекарства вне одобренных регулирующим органом целей их использования, давно вызывает ожесточенные дискуссии, поскольку до недавнего времени российское законодательство не давало однозначного ответа на него. Правовая неопределенность и риск ответственности медицинских работников, отваживающихся на назначение и использование лекарств off-label, создает определенную

несвободу для их работы, когда возникает необходимость опираться на свежие данные медицинской науки и практики, по результатам развития которых частенько обнаруживаются новые позитивные терапевтические свойства применяемых препаратов. Актуальность споров вокруг off-label только обострилась в связи с наступлением пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Ведь даже спустя два года после появления этой изменившей мир болезни большинство методов ее лечения и профилактики по-прежнему следует считать экспериментальными, а следовательно, предполагающими отступление от различных нормативов, в том числе утвержденных медицинских показаний для используемых в терапии препаратов.

В настоящей публикации мы постараемся разобраться, что действующая система нормативно-правовых актов в сфере здравоохранения говорит о допустимости назначения лекарственных препаратов off-label, а также какие возможности в этом отношении дадут изменения российского законодательства, находящиеся в процессе принятия.

Давая характеристику регулирования вопроса назначения лекарств off-label, настоящая статья не углубляется в присущий многим публикациям анализ различных толкований норм и юридических решений, при которых такое назначение можно было бы произвести с минимальными правовыми рисками, а лишь описывает ситуацию сквозь призму логики, в соответствии с которой выстроено законодательство РФ о здравоохранении и обращении лекарственных средств. Особое внимание обращается на прямую взаимосвязь между свойственной российской правовой системе жесткой регламентацией оказания медицинской помощи и возможностью применять препараты off-label, для чего приводится соответствующий опыт регулирования off-label в ряде зарубежных стран. Одна из глав посвящена анализу самого понятия off-label: произведено сравнение его содержания в том виде, в котором оно применяется за рубежом, и того определения термина off-label, которое получило отражение в нормативно-правовых актах, действующих в России. Затрагивается проблема не только назначения лекарственных препаратов off-label, но и их продвижения производителем на рынке с целью такого назначения.

### Off-label: что это?

В первую очередь необходимо разобраться с самим термином off-label. Очевидно, что он пришел к нам из английского и был заимствован без перевода ввиду невозможности найти столь же лаконичное соответствие в русском языке. Главным образом, практики назначения препарата off-label получили распространение в США, где сфера здравоохранения и, в частности, обращение лекарственных средств, регулируются в большей степени рыночными механизмами, нежели государством. Скорее всего, термин был придуман маркетологами фармацевтических компаний, играющих первую скрипку в продвижении своих лекарств и активно использующих для этого профессиональные медицинские сообщества, ведь именно врачи осуществляют назначение препаратов.

Тем не менее, как и во многих других странах, в США имеется процедура одобрения и регистрации лекарственных средств, администрируемая правительственным органом – Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA). Процесс одобрения предполагает выдачу так называемого drug label, то есть подробного документа, уточняющего детальный список заболеваний и групп пациентов, по отношению к которым может быть использован лекарственный препарат, а также одобренные дозировки данного препарата [1]. Фактически такой отчет аналогичен российской инструкции по применению, выпускаемой на лекарственный препарат. С учетом языковых особенностей, использование лекарства в рамках указаний в инструкции по применению (label) называют in-label, вне такой инструкции – off-label. Таким образом, под off-label в США понимается выписывание лекарственных препаратов для иных целей и групп пациентов, нежели те, которые одобрены FDA [2]

Содержание понятия off-label при сохранении неизменности самого термина может отличаться в нормах других стран и межгосударственных объединений, но, по сути, означать то же самое. Так, в руководстве Европейского медицинского агентства (EMA) по надлежащей практике фармаконадзора под назначением медицинского продукта off-label понимаются ситуации, когда он намеренно используется для медицинских целей, не предусмотренных условиями регистрационного удостоверения на продукт (модуль IV, VI.A.1.2. О) [3]. Шведские Агентство по лекарственным средствам (Läkemedelsverket) и Управление социальной политики (Socialstyrelsen) трактуют off-label как намеренное использование лекарства для медицинских целей, отклоняющееся от использования в соответствии с утвержденной информацией о продукте [4]. В отчете комитета по социальным вопросам, науке и технологиям сената Канады «Выписывание лекарственных препаратов в Канаде. Использование off-label» под off-label понимается использование одобренного лекарственного средства сверх критериев, установленных при одобрении. При этом под label имеется в виду не конкретно инструкция по применению препарата, а вообще любая надпись, слово или обозначение, сопровождающие продукт питания, лекарственный препарат, косметику, устройство, упаковку, включенные в такие объекты, или приложенные, или относящиеся к ним. Под такими критериями понимаются в том числе категории населения, которым назначается препарат, показания к применению, дозировка [5].

А что же в России? Следует обратить внимание на два имеющих юридическую силу документа, конкретизирующих понятие off-label. Так, в актуальной на момент написания настоящей статьи версии 15 временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 15 (22.02.2022)» под назначением препарата off-label понимается такое его применение с медицинской целью, которое не соответствует инструкции по медицинскому применению. Надо сказать, что определение дано в контексте



назначения препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью, а кроме того, сами рекомендации касаются непосредственно лечения коронавирусной инфекции, где вопрос назначения off-label является особо актуальным ввиду новизны заболевания и экспериментальности любых методов лечения инфекции. Поэтому следует ориентироваться на более универсальный документ – обязательное для России решение Совета ЕврАзЭС от 03 ноября 2016 года, которым утверждены «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Ведь именно в процессе процедур мониторинга эффективности и безопасности лекарственного средства (фармаконадзора), осуществляемого после его регистрации, как правило, и выявляются новые свойства препарата, служащие поводом к его применению вне изначально зарегистрированных показаний.

Согласно «Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕврАзЭС» применением «вне инструкции» (off-label) считается намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкцией по медицинскому применению. Данное определение шире, нежели то, что приводится в рекомендациях по COVID-19, поскольку, согласно ему, применением off-label считается его применение не только в противоречии с инструкцией по применению, но так называемой общей характеристикой, к которой могут относиться любые общедоступные сведения, известные о данном лекарственном препарате, в том числе об особенностях его действия, способах введения, группах пациентов и, наконец, о самих показаниях к применению. Это определение в целом подтверждает, что понятие off-label в России имеет приблизительно сходное содержание, что и в других странах, то есть off-label можно охарактеризовать применение лекарства с отступлением от утвержденных характеристик, которые могут следовать из различных нормативов и иных сопроводительных документов на препарат, в том числе по показаниям к применению, группам пациентов и дозировкам.

### О классификации off-label

Как уже было сказано выше, off-label считается любое назначение препарата, входящее в противоречие с официально имеющейся информацией по нему, отраженной в инструкции по применению. Такая информация по лекарству включает в себя не только то, против какого заболевания и состояния оно назначается, но и каким образом применяется, и в отношении каких пациентов, а также много других сведений, влияющих на использование препарата. Следовательно, было бы ошибочно полагать, что к off-label относится исключительно назначение не по показаниям к применению, то есть для лечения иных заболеваний и состояний, нежели те, которые обозначены в официальной документации на препарат. Так, если исходить из ранее приведенных примеров классификации off-label в Канаде в зависимости от критериев применения, по которым он утвержден, то можно выделить следующие виды применения off-label:

- назначение препарата иным категориям пациентов, помимо тех, для лечения которых он одобрен;
- использование препарата для лечения других заболеваний и состояний, нежели утвержденные;
- назначение препарата в дозировках, отклоняющихся от утвержденных.

Некоторыми авторами публикаций по проблеме off-label, помимо вышеперечисленного, справедливо указываются и такие критерии:

- назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций;
- выбор не оговоренного в инструкции пути введения [6].

Но даже после этого было бы неправильным говорить о каком-либо исчерпывающем списке. Например, разделом инструкции по применению лекарственного препарата, зарегистрированного в России, непременно является список противопоказаний к применению лекарственного препарата, то есть перечень заболеваний и состояний, при наличии которых у пациента применение препарата недопустимо, то есть может быть для него опасным. Отступление от таких противопоказаний также будет являться назначением off-label. Аналогично, любое использование лекарства, входящее в противоречие с той информацией, которая представлена в разрешительной документации, будет также являться применением off-label.

### Назначать нельзя рекламировать

При анализе ключевой для данной публикации проблемы законности применения off-label следует проводить четкое разграничение между непосредственным назначением препарата off-label медицинским работником и его продвижением на рынке off-label правообладателем (производителем, дистрибьютором, владельцем торговой марки, рекламным агентством и т.п.).

В различных странах все запретительные меры, касающиеся практики off-label, направлены в первую очередь на практику продвижения препаратов off-label, то есть на ситуации, когда компания-производитель рекламирует свой препарат для применения не по утвержденным показаниям. Своеобразной исходной точкой, привлечшей мировое внимание к регулированию фармацевтического маркетинга off-label, является юридический прецедент в США, связанный с препаратом Natrecor, произошедший в 2011 году. Фармацевтический производитель Scios – дочерняя компания корпорации Johnson & Johnson – систематически рекламировал свой бренд Natrecor для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью на плановой основе, с регулярным введением. Между тем препарат был одобрен FDA в 2001 году исключительно для лечения острой декомпенсированной застойной сердечной недостаточности у пациентов с одышкой. Прокуратура возбудила в отношении компании и ее сотрудников уголовное дело, расценив вышеуказанные действия нарушением закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметических товарах FDCA (Food, Drug and Cosmetic Act, FDCA), запрещающего продвижение продукции не по утвержденным показаниям.

В результате заключенного соглашения со следствием Scios была вынуждена заплатить штраф в размере 85 миллионов долларов [7]. Данный прецедент повлек за собой иные аналогичные дела, в результате чего продвижение производителем своих продуктов вне утвержденных показаний было окончательно признано незаконным [8].

Схожие запреты на рекламное продвижение фармацевтической продукции off-label имеются и в других странах. В Канаде запрещена реклама лекарств вне утвержденных критериев применения, в то время как само назначение лекарственных препаратов off-label рассматривается как часть медицинской практики [9]. Аналогичную позицию занимает Агентство по лекарственным средствам Швеции, отмечая, что, при необходимости продвижения продукции для назначения в иных сферах применения и другим группам населения, нежели одобренные, производители должны получить на это разрешение агентства, в то время как само назначение врачом лекарственных средств по иным показаниям, нежели одобренные, допускается, если специалист сочтет это необходимым с точки зрения науки и проверенного опыта. Здесь следует уточнить, что возможность назначения препаратов off-label касается именно назначения с отступлением от показаний к применению, без конкретизации относительно дозировок, способа введения и т.п. Такая позиция обуславливается так называемым правом свободы назначения лекарственных препаратов, которое, в свою очередь, вытекает из ст. 1 гл. 6 шведского закона о безопасности пациентов (Patientsäkerhetslag [2010:659]), в соответствии с которой медицинские работники исполняют свои обязанности в соответствии с данными науки и на основе проверенного опыта [10].

Таким образом, мы видим, что в ряде зарубежных государств ограничения налагаются именно на продвижение лекарственного препарата в рекламных целях с отступлением от утвержденной регулятором информации о нем, в то время как врачи обладают относительной свободой назначения лекарственных препаратов off-label, при условии, что они опираются на подтвержденный научно-практический опыт.

В российском законодательстве имеется запрет на *рекламу* лекарственных средств off-label. Согласно ч. 6 ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» (далее – ФЗ «О рекламе»), сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования лекарственных препаратов и медицинских изделий допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по применению и использованию таких объектов рекламирования. Здесь следует сразу же отметить, что под термином «показания» очевидно понимаются не только показания к применению лекарственного препарата, то есть конкретные заболевания и состояния, для лечения которых оно должно применяться, но и дозировки, способы введения и иные свойства препарата, поскольку речь идет о запрете рекламировать именно не одобренные регулятором «свойства и характеристики», среди которых отдельно уточняются «способы применения и использования»; при этом фраза «в том числе» указывает на то, что

список не является исчерпывающим. Представляется, что из буквального толкования указанной нормы под ограничение попадают и категории пациентов, которым назначается препарат, ведь такие категории также можно считать неотъемлемой частью «свойств и характеристик». Более того, категории пациентов могут непосредственно указываться в инструкции по применению лекарственного препарата при описании показаний к применению или дозировок. Так, в стандартной инструкции лекарственного препарата дозировки могут различаться в зависимости от того, назначается ли препарат взрослым или детям. Кроме того, в самих показаниях к применению может указываться, что препарат применяется для лечения определенных заболеваний у лиц конкретной возрастной группы.

В то же время следует отметить разницу между законодательным термином «реклама» и маркетинговым термином «продвижение», которая оставляет хоть и небольшой, но все же простор для позиционирования лекарственного препарата off-label. Согласно п. 1 ст. 3 ФЗ «О рекламе», под рекламой понимается информация, распространенная любым способом, в любой форме и с использованием любых средств, адресованная неопределенному кругу лиц и направленная на привлечение внимания к объекту рекламирования, формирование или поддержание интереса к нему и его продвижение на рынке. Ключевым признаком рекламы здесь является указание на то, что реклама адресуется неопределенному кругу лиц. Однако в практике фармацевтических производителей при продвижении продукции используются не только непосредственно реклама, адресованная неопределенному кругу лиц, но и личные контакты с медицинскими работниками, задействованными в процессе назначения лекарственных препаратов, а также признанными авторитетами в медицинской науке и практике – так называемыми лидерами мнений (*англ.* key account leaders, KOL).

На один из таких случаев, а именно рекламу рецептурных лекарственных препаратов, законодатель также установил ограничения. Согласно ч. 8 ст. 24 ФЗ «О рекламе», реклама лекарственных препаратов в формах и дозировках, отпускаемых по рецептам на лекарственные препараты, методов профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации, а также медицинских изделий, для использования которых требуется специальная подготовка, не допускается иначе как в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Но по смыслу законодательного определения рекламы, предоставление информации о препарате в рамках семинаров и конференций уже нельзя считать рекламой в полной мере, так как посетители семинара или конференции, как правило, являются частью весьма ограниченной целевой аудитории (врачи конкретных специальностей), а кроме того, организаторы таких мероприятий обычно администрируют список участников. Таким образом, сведения о лекарствах на таких мероприятиях по определению не предоставляются ограниченному числу лиц.

Вторым важным аспектом мероприятий следует упомянуть специфику предоставления на них информации о препарате. Примерами таких мероприятий являются обязательные и факультативные образовательные мероприятия, а также так называемые собрания медицинских работников. С учетом действующих ограничений, налагаемых на медицинских работников статьей 74 согласно ст. 74 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»), такой способ коммуникации между представителями фармацевтических компаний и врачами является единственно допустимым. Чаще всего на этих мероприятиях упомянутыми выше «лидерами мнений» проводятся лекции научно-практического характера, которые могут содержать информацию о действии лекарства как способа лечения того или иного заболевания. Значит ли это, что требования ФЗ «О рекламе», касающиеся недопустимости рекламирования лекарства за пределами утвержденных показаний, применяются и к той информации, которая предоставляется в рамках лекций?

Ответ на этот вопрос дает судебная практика, согласно которой «законодательство разграничивает рекламу и не являющуюся рекламой профессиональную информацию, которая составляет основное содержание профессиональных медицинских мероприятий (в т. ч. лекций)». Следовательно, «путем получения лечащим врачом актуальной, полной и достоверной информации о современных методиках лечения тяжелых заболеваний и новейших лекарственных препаратах реализуются конституционно значимые цели, что исключает квалификацию профессиональных мероприятий (лекций) как имеющих рекламный характер». Такие выводы содержатся в постановлении Девятого арбитражного апелляционного суда от 14.06.2012 № 09АП-13838/2012 по делу № А40-13384/12-75-64. В еще более развернутом виде схожие выводы содержатся в постановлении ФАС Московского округа от 16.10.2012 по делу № А40-13384/12-75-64. Исходя из данной позиции информация о препарате, предоставляемая в рамках научно-практического мероприятия (лекции), должна считаться не рекламой, а одним из следующих видов информации:

- справочно-информационные и аналитические материалы (обзоры внутреннего и внешнего рынков, результаты научных исследований и испытаний), не имеющие в качестве основной цели продвижение товара на рынке и не являющиеся социальной рекламой;
- сообщения органов государственной власти, иных государственных органов, сообщения органов местного самоуправления, сообщения муниципальных органов, которые не входят в структуру органов местного самоуправления, если такие сообщения не содержат сведений рекламного характера и не являются социальной рекламой;
- упоминания о товаре, средствах его индивидуализации, об изготовителе или о продавце товара, которые органично интегрированы в произведения науки, литературы или искусства и сами по себе не являются сведениями рекламного характера.

Согласно ч. 2 ст. 2 ФЗ «О рекламе», действие этого закона не распространяется на вышеуказанные виды материалов в целом, а значит, то же самое применимо и к отдельным его положениям, в том числе требованию о соответствии информации о препарате показаниям, установленным инструкцией по применению. Из этого можно сделать осторожный вывод о допустимости предоставления сведений о возможности применения препарата off-label на закрытых образовательных мероприятиях и собраниях медицинских работников. Тем не менее окончательно все сомнения могли бы быть устранены только в случае возникновения реального юридического прецедента, касающегося именно презентации препарата off-label на закрытых мероприятиях, однако на настоящий момент такие случаи широкой публике неизвестны.

Тот же подход может быть применен и к другим формам индивидуального информирования медицинских работников о свойствах лекарственных препаратов. Если непосредственное общение между представителями фармацевтических компаний и медицинскими работниками ограничено ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», то никто не запрещает, например, направлять врачам индивидуальные сообщения по электронной почте или мессенджерам, которые, в свою очередь, могут ссылаться на научные публикации, также не попадающие под действие ФЗ «О рекламе». Таким образом, действующее законодательство РФ запрещает только такое продвижение лекарственных препаратов off-label, которое считается рекламой, в то время как иные практики продвижения, не попадающие под определение рекламы, фактически разрешены.

Несколько сложнее обстоят дела с возможностью назначения врачами препаратов off-label. Как и в случае с другими странами, в России эта проблема напрямую соотносится с регламентацией медицинской деятельности, а именно вопросом о том, какими документами должен руководствоваться врач при исполнении своих обязанностей и где именно содержатся те самые показания к применению лекарства, выход за пределы которых считается назначением off-label.

### Так можно ли применять препарат off-label?

Системный анализ действующего законодательства России показывает, что хотя прямого запрета на назначение лекарств off-label в широком смысле (то есть не только в отношении показаний к применению) не имеется, однако сопоставление требований различных нормативных актов, довольно жесткая, по сравнению с другими странами, регламентация процесса оказания врачами медицинской помощи и большое значение официально утвержденной инструкции по применению на лекарственный препарат свидетельствуют о том, что такая практика, скорее, должна считаться противоправной.

Почему же так важна инструкция по применению, и каков ее юридический статус? Инструкция по применению фактически является нормативным документом, которым должен руководствоваться медицинский работник, производя назначение лекарства. Это вытекает из ст. 37 ФЗ



«Об основах охраны здоровья граждан в РФ», согласно которой медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках апробации, оказывается:

- в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи;
- в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- на основе клинических рекомендаций;
- с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Согласно п. 2 ч. 14 данной статьи, именно в стандартах оказания медицинской помощи, применяемых по конкретным группам заболеваний, содержатся усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) *в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата* и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Клинические рекомендации, разрабатываемые медицинскими профессиональными некоммерческими организациями по отдельным заболеваниям или состояниям, являются относительно новым типом обязательных для применения врачами документов. Предполагается, что после 2024 года оказание медицинской помощи в России должно будет осуществляться именно на их основе, однако многие клинические рекомендации действуют уже сейчас и в них также активно перечисляются лекарственные препараты, подлежащие применению.

Как указывается выше, инструкция по применению является обязательным документом, которым необходимо руководствоваться при назначении препарата. В соответствии с п. 5 ч. 4 ст. 18 Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ «Об обращении лекарственных средств») она входит в регистрационное досье на лекарственный препарат, которое формируется при регистрации лекарственного препарата уполномоченным органом (Росздравнадзором). Той же нормой устанавливается, какие именно сведения должна включать в себя инструкция по применению – в их число, среди прочего, входят показания и противопоказания для применения, указание возможности и особенностей применения лекарственного препарата беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания; режим дозирования, способы введения и применения, при необходимости время приема лекарственного препарата для медицинского применения, продолжительность лечения, в том числе у детей до и после одного года. Как правило, отступление от данной группы требований и считается применением off-label. Внесение изменений в информацию, представленную в инструкции

по применению, возможно только после внесения изменений в регистрационное досье, то есть исключительно путем официально регистрации.

Часть информации из регистрационного досье является публичной, а именно сведения, касающиеся основных характеристик лекарства и его применения. В соответствии со ст. 33 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» за регистрацией препарата следует его внесение в Государственный реестр лекарственных средств. Этот реестр является общедоступным и содержит информацию в том числе о показаниях и противопоказаниях к применению лекарственного препарата. Инструкцию по применению лекарственного препарата можно найти на соответствующем сайте Росздравнадзора.

Хотя в российском законодательстве нельзя найти норму, которая прямо бы говорила о том, что назначение препарата осуществляется в соответствии с инструкцией по применению, однако ряд норм косвенно на это указывают. Порядок назначения лекарственных препаратов регулируется «Порядком назначения лекарственных препаратов», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 ноября 2021 года № 1094н, в п. 7 которого говорится, что медицинским работникам запрещается оформлять рецепты при отсутствии у пациента медицинских показаний, которые в первую очередь указываются в инструкции по применению. Как ранее отмечалось, перечисление используемых лекарств в обязательных для врача стандартах медицинской помощи осуществляется в соответствии с инструкцией по применению. Что касается клинических рекомендаций, то они разрабатываются и принимаются в порядке, утвержденном приказом Минздрава РФ от 28 февраля 2019 года № 103н. Документом устанавливаются требования к структуре клинических рекомендаций, разделом VII каждой из которых должно являться описание лечения соответствующих заболеваний, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения. При этом в приложении А3 каждой рекомендации должны приводиться справочные материалы, *включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата*. Это означает, что описание показаний к применению того или иного препарата, упомянутого в клинической рекомендации, не должно противоречить инструкции по его применению.

Исходя из вышесказанного, по целому ряду требований, в частности по показаниям к применению, врач обязан руководствоваться тем, что указывается в инструкции по применению, а отклонение от инструкции по применению фактически является нарушением. С этой точки зрения, назначение лекарственных препаратов off-label не является законной практикой.

Единственное исключение сделано для лечения COVID-19. Так, в актуальной версии временных методических рекомендаций, о которых говорилось в главе про определение понятия off-label, отмечается, что, согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label,

при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155–2014 «Надлежащая клиническая практика», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 года № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 августа 2016 года, регистрационный № 43357), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013). Далее отмечается, что практика оценки целесообразности применения лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции по медицинскому применению, является общепризнанной в мире. В текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 использование препаратов в режиме off-label для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме off-label.

То есть временные рекомендации по COVID-19, учитывая экспериментальность любого лечения от коронавирусной инфекции, фактически допускают возможность применения препаратов off-label, при условии, что будут соблюдены требования российского законодательства и этические нормы ВОЗ. Между тем вызывает сомнения сам статус временных рекомендаций, которые в строгом смысле не подпадают ни под один из видов документов, которыми должен руководствоваться врач, перечисленных в ст. 37 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Однако эти рекомендации утверждаются Минздравом РФ и при отсутствии других нормативных актов по COVID-19 по факту получили статус конкретизирующих специальных норм, имеющих приоритет над подзаконными актами более общего плана – но не законами, юридическая сила которых выше. Тем не менее, несмотря на возможность сослаться на рекомендации, врач, назначающий препараты для лечения коронавирусной инфекции в противоречии с инструкцией по применению, все равно идет на определенный риск, ведь оценка качества медицинской помощи будет осуществляться по тому, насколько соблюдены действующие нормативы к оказанию медицинской помощи. При вопросе о привлечении медицинского работника к ответственности обоснованием правомерности в этом случае может стать лишь ссылка на ст. 41 УК РФ, согласно которой не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам при обоснованном риске для достижения общественно-полезной цели, если речь идет об уголовной ответственности. В случае с гражданской

ответственностью следует учитывать ст. 1067 ГК РФ, согласно которой вред, причиненный в состоянии крайней необходимости, то есть для устранения опасности, угрожающей самому причинителю вреда или другим лицам, если эта опасность при данных обстоятельствах не могла быть устранена иными средствами, должен быть возмещен лицом, причинившим вред.

Учитывая обстоятельства, при которых был причинен такой вред, суд может возложить обязанность его возмещения на третье лицо, в интересах которого действовал причинивший вред, либо освободить от возмещения вреда полностью или частично как это третье лицо, так и причинившего вред. В условиях, когда врач действует в интересах пациента, зачастую находящегося в тяжелом состоянии, и при отсутствии проверенных методов лечения от коронавирусной инфекции, он должен быть освобожден от ответственности в силу вышеуказанных норм.

Помимо прочего, некоторые авторы справедливо отмечают, что неправомерность off-label также очевидна в свете требований к качеству и безопасности оказания медицинских услуг. Так, в соответствии с приказом Минздрава РФ от 10 мая 2017 года № 203н, одним из критериев качества лечения как в стационарных, так и амбулаторных условиях является назначение лекарственных препаратов для медицинского применения с учетом инструкций по применению лекарственных препаратов, возраста пациента, пола пациента, тяжести заболевания, наличия осложнений основного заболевания (состояния) и сопутствующих заболеваний. Соответственно, отступление от требований инструкции по применению может свидетельствовать о том, что медицинская услуга, выраженная в назначении медикаментозного лечения, оказана некачественно, что, в свою очередь, может повлечь гражданско-правовую ответственность (иски о возмещении ущерба со стороны пациентов) [11].

Еще более серьезным аспектом является противоречие практики off-label требованиям безопасности. Безопасностью медицинской услуги, в соответствии с приказом Минздрава РФ от 22 января 2001 года № 12 «О введении в действие отраслевого стандарта „Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении“» является отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью нанесения ущерба, а безопасностью лекарственного средства, в соответствии с ФЗ «Об обращении лекарственных средств», считается характеристика, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью. Такие риски могут быть оценены только в процессе государственной регистрации лекарственного препарата, а именно этапа экспертизы, данные по которой и находят свое отражение в информации, содержащейся в регистрационном досье. С этой точки зрения, назначение off-label может привести к уголовной ответственности по ст. 238 УК РФ (производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности), которая может наступить вне зависимости от последствий у пациента, возникших в результате лечения [11].

Вместе с тем следует отметить, что жесткая привязка

к инструкции по применению касается в первую очередь показаний к применению лекарственного препарата и иных характеристик, которые описываются в этой инструкции. Однако в инструкции по применению не всегда содержится описание возрастных групп, которым может быть назначен препарат, либо они описываются в контексте показаний к применению или дозировок. Такая информация может содержаться в любых других общедоступных источниках. Например, если на упаковке лекарства написано, что оно применяется для лечения заболевания у детей, то это тоже является официальной информацией о препарате, поскольку макет упаковки, как и инструкция по применению на препарат, является частью регистрационного досье.

На тему ответственности медицинских работников за неправильное лечение сделано довольно большое количество публикаций. А поскольку назначение лекарств off-label по факту является оказанием некачественных или небезопасных услуг, то есть неправильным лечением, то виды ответственности не будут существенно отличаться от тех, которые могут наступить при нарушении иных нормативных требований к оказанию медицинской помощи, поэтому мы не будем останавливаться на этом подробно. Отметим лишь, что при отсутствии серьезных последствий, таких как летальный исход или тяжкий вред здоровью пациента либо угрозы его жизни и здоровью, может наступить гражданская ответственность, когда пациент, недовольный результатами лечения, может предъявить иск к медицинскому учреждению о возмещении ущерба, причиненного оказанием некачественной медицинской услуги, на основании ст. 1095 ГК РФ либо Закона о защите прав потребителей. Уголовная ответственность, скорее всего, может наступить по упомянутой выше ст. 238 УК РФ, поскольку обусловлена оказанием небезопасных услуг в нарушение нормативных требований, которые установлены с целью, чтобы такая безопасность была гарантирована. Наконец, возможно привлечение медицинского учреждения к административной ответственности по ст. 14.4. КоАП РФ (продажа товаров, выполнение работ либо оказание населению услуг ненадлежащего качества или с нарушением установленных законодательством Российской Федерации требований).

Главный же вывод, который следует сделать, – это то, что действующее российское законодательство как на уровне основных общенациональных законов в сфере здравоохранения (ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», ФЗ «Об обращении лекарственных средств»), так и на уровне подзаконных актов (приказов Минздрава РФ и иных правовых актов органов, компетентных в сфере здравоохранения), за исключением рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции, практически ставит практику назначения лекарств off-label вне закона. Это связано с чрезмерной, на наш взгляд, стандартизацией самого процесса оказания медицинской помощи в России. Российский врач, в отличие от обладающих относительной свободой зарубежных коллег, обязан руководствоваться системой конкретных видов нормативов и официально одобренной регистрационной документацией на используемые им лекарственные препараты. Отступление от этих нормативов может привести к юридической ответственности как для врача, так и орга-

низации, в которой он работает. Вот почему для хотя бы частичной легализации практики off-label необходимы внесение соответствующих изменений в федеральные законы и принятие специализированных подзаконных актов либо изменение действующих. И этот процесс начался!

### **Новые изменения в 2022 году, разрешающие назначение off-label**

Еще в 2021 году в Государственную думу РФ был внесен законопроект, вносящий изменения в ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», разрешающий использование препаратов off-label при лечении заболеваний у детей. Как отмечается в пояснительной записке к законопроекту, «наиболее остро проявляется в сфере лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями». Соответственно, и цель нового закона состояла в том, дать возможность назначать противоопухолевые препараты детям, ведь большинство инструкций по применению этих препаратов не предусматривают возможность их назначения детям [12]. В итоге закон был принят в конце 2021 года, однако конечная редакция изменений, вступающая в силу 29 июня 2022 года, предоставляет возможность применения препаратов off-label по любым заболеваниям и состояниям, которые войдут в перечень, утверждаемый правительством РФ.

Так, в упомянутую ранее ст. 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», которая обязывает производить перечисление лекарств в стандартах и клинических рекомендациях в соответствии с инструкциями на применение данных лекарств, вводится часть 14.1, согласно которой в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации допускается включение зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата, применяемого в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, в случае соответствия такого лекарственного препарата требованиям, установленным правительством Российской Федерации. Также на правительство возлагается принятие списка заболеваний, по которым возможно назначение off-label. Таким образом, данная статья должна будет применяться только в совокупности с уточняющими ее нормативными актами правительства, но сама возможность назначать препараты off-label уже является определенным прорывом, ведь окончательная редакция статьи допускает включение препаратов, которые можно будет назначать с отступлением от инструкции по применению, не только в детские, а вообще в любые клинические рекомендации.

Также дополняется статья 54 вышеназванного закона, регламентирующая права несовершеннолетних в сфере охраны здоровья. В соответствии с новой частью 4 несовершеннолетним при оказании им медицинской помощи могут быть назначены лекарственные препараты, включенные в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации и применяемые в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, в соответствии с новой частью 14.1 статьи 37 закона. Таким образом, возможность получить лечение в виде



препарата, назначаемого не в соответствии с инструкцией по применению, становится также правом самих несовершеннолетних пациентов. При этом врач, назначающий препарат off-label, будет обязан проинформировать пациента, его родителей и законных представителей о применяемом лекарственном препарате, о его безопасности, ожидаемой эффективности, степени риска для пациента, а также о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного препарата на состояние здоровья пациента, как следует из вносимой в статью 20 закона частью 12.

В апреле 2022 правительство опубликовало проект постановления, о котором идет речь в новой ч. 14.1 ст. 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», который тоже превзошел изначальные ожидания, поскольку им предполагается утверждение перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению. То есть, по сути, такое постановление напрямую разрешит назначение препаратов off-label применительно к тем заболеваниям, которые перечислены в перечне. И этот список настолько обширный, что включает практически все группы заболеваний и состояний, которые встречаются в клинической практике.

Проект постановления явно принимается с учетом перехода организации оказания медицинской помощи на клинические рекомендации, о котором говорилось в главе выше. Интересна позиция авторов инициативы, приведенная в пояснительной записке к проекту постановления. Они полагают, что «если в отношении стандартов медицинской помощи законодательно установлено, что они должны включать в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, то в отношении клинических рекомендаций Федеральный закон № 323-ФЗ такого требования не устанавливает, в связи с чем для включения в последние лекарственных препаратов для медицинского применения вне инструкции по их медицинскому применению (off-label) законодательных препятствий не имеется» [13]. Однако в предыдущей главе мы говорили, что утвержденный порядок принятия клинических рекомендаций предусматривает наличие приложения, в котором описывается соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата. Таким образом, утверждение о том, что клинические рекомендации не содержат препятствий для включения в них препаратов для медицинского применения off-label, представляется, как минимум, спорным. Именно поэтому, во избежание будущих противоречий, наравне с принятием постановления необходимо внести изменения в порядок утверждения клинических рекомендаций, смягчив или отменив требования, касающиеся наличия описания соответствия показаний к применению перечисленных в клинических рекомендациях препаратов инструкциям по их применению.

Любопытно, что не подвергается изменениям положение ч. 14 ст. 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», в соответствии с которым в стандартах оказания медицинской помощи должны содержаться усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению. Это представляется определенной проблемой, ведь стандарты оказания медицинской помощи, несмотря на принятие клинических рекомендаций, пока никто не отменял. Если включение в стандарты лекарственных препаратов должно быть обосновано инструкциями по применению на эти препараты, то стандарты попросту будут не соответствовать клиническим рекомендациям, а это входит в прямое противоречие с тем, что установлено первым абзацем ч. 14 указанной статьи, согласно которой стандарты должны приниматься на основе клинических рекомендаций. Последнее, разумеется, также указывает на приоритетное значение клинических рекомендаций по отношению к стандартам, однако для медицинских работников это будет являться большим неудобством, ведь каждый раз им придется задумываться о том, применять ли положения стандартов или клинических рекомендаций. Таким образом указанное противоречие должно быть снято путем исключения из ч. 14 ст. 37 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» привязки перечисленных в стандартах лекарств к инструкции по применению на них.

Несмотря на вышеуказанные нюансы, с 29 июня 2022 года, при условии принятия постановления правительства РФ об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, в том виде, в каком это предусмотрено проектом постановления, практика применения off-label станет официально возможной.

В то же время представляется необходимым устранить оставшиеся противоречия в различных законодательных актах, особенно в том, что касается стандартов медицинской помощи. Если этого не сделать, то правовые риски для врачей не будут исключены полностью, так как правоприменительная практика до сих пор опиралась на стандарты оказания медицинской помощи при оценке качества ее оказания и, скорее всего, такая ситуация будет сохраняться до завершения перехода организации оказания медицинской помощи на клинические рекомендации. Более системное решение проблемы off-label будет возможно лишь тогда, когда российскими врачами станут более свободными в выборе методов лечения и их применении, получив право самим определять источники получения научно-практической информации, исходя из которых они делают свою работу. Нынешнее же российское законодательство пошло по пути строгой регламентации оказания медицинской помощи, а потому любое отступление от нормативных документов, регулирующих оказание медицинской помощи, по-прежнему будет вызывать определенные сложности и нести в себе правовые риски.

## Список литературы / References

1. Kesselheim Aaron S., Mello Michelle M., Studdert David M. Strategies and Practices in Off-Label Marketing of Pharmaceuticals: A Retrospective Analysis of Whistleblower Complaints. *PLoS Medicine*, April 2011, Volume 8, Issue 4, e1000431 (<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000431>)
2. Kesselheim, Aaron S., Mello, Michelle M., Studdert, David M. Strategies and Practices in Off-Label Marketing of Pharmaceuticals: A Retrospective Analysis of Whistleblower Complaints. *PLoS Medicine*, April 2011, Volume 8, Issue 4, e1000431, p. 1.
3. Руководство Европейского медицинского агентства по надлежащей практике фармаконадзора от 28 июля 2017 г. (28 July 2017 EMA/873138/2011 Rev 2 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf))
4. Отчет Управления лекарственных средств об анализе рисков и эффективности при назначении лекарств вне рамок одобренных показаний. Упддрог om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation. Rapport från Läkemedelsverket. Dnr: 4.3.1–2019–030192. Datum: 2019–12–17 (<https://www.lakemedelsverket.se/4aac62/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/forskrivning/rapport-uppdrag-om-nytta-risk-bedomning-vid-ordination-av-lakemedel-utanfor-godkand-indikation.pdf>), c. 9.
5. The Hon. Kelvin H. Ogilvie, Chair; The Hon. Art Eggleton, P.C., Deputy Chair. Prescription Pharmaceuticals in Canada. Off-label Use. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology (<https://sencanada.ca/content/sen/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf>), c. 3.
6. Юридический отдел «Факультета медицинского права». Офф-лейбл 2021: на пути к обретению правового статуса. (<https://kormed.ru/baza-znaniy/pravila-okazaniya-meduslug/rekomendacii-i-naznacheniya-pacientu/off-lejbl-2021-na-puti-k-obreteniyu-pravovogo-statusa/#footnote-5>)  
Legal Department of the Faculty of Medical Law. Off-label 2021: On the way to gaining legal status.
7. Пресс-релиз Управления по связям с общественностью Департамента юстиции США от 05 октября 2011 г.  
Department of Justice. Office of Public Affairs. Wednesday, October 5, 2011. Johnson & Johnson Subsidiary Scios Pleads Guilty to Misbranding Heart Failure Drug Natreacor California-Based Company Will Pay \$85 Million Criminal Fine). Off-Label Marketing as Misbranding in Federal False Claims Act Settlements. (<https://bergemontague.com/off-label-marketing-misbranding/>)
8. Off-Label Marketing as Misbranding in Federal False Claims Act Settlements. (<https://bergemontague.com/off-label-marketing-misbranding/>)
9. The Hon. Kelvin H. Ogilvie, Chair; The Hon. Art Eggleton, P.C., Deputy Chair. Prescription Pharmaceuticals in Canada. Off-label Use. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology (<https://sencanada.ca/content/sen/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf>), c. 3
10. Закон Королевства Швеция о безопасности пациентов (Patientsäkerhetslag [2010:659]) от 17.06.2010.  
Kingdom of Sweden Patient Safety Act (Patientsäkerhetslag [2010:659]) dated 17.06.2010.
11. Габай П. Г., Багмет Н. А. Использование лекарственных средств офф-лейбл: ответственность медицинского работника и медицинской организации ([http://insicu.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label\\_20Gabay\\_20Polina.pdf](http://insicu.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label_20Gabay_20Polina.pdf)), c. 3.  
Gabai P. G., Bagmet N. A. Use of off-label medicines: responsibility of a medical worker and medical organization ([http://insicu.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label\\_20Gabay\\_20Polina.pdf](http://insicu.ru/uploads/attachment/file/945/Off-label_20Gabay_20Polina.pdf)), p. 3.
12. Законопроект № 1145391-7 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части совершенствования системы оказания медицинской помощи детям) (<https://sozd.duma.gov.ru/bill/1145391->)  
Draft Law No. 1145391-7 "On Amending the Federal Law "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" (in terms of improving the system of providing medical care to children) (<https://sozd.duma.gov.ru/bill/1145391->)
13. Проект постановления Правительства РФ «Об утверждении Перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показаниями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению» (по состоянию на 08.04.2022) (подготовлен Минздравом России, ID проекта 01/01/04-22/00126483) (<http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=PNPA; n=82003#Er9v24TlxvJdteW1>)  
Draft Decree of the Government of the Russian Federation "On Approval of the List of Diseases or Conditions (Groups of Diseases or Conditions) in which the Use of a Medicinal Product is Allowed in Accordance with the Indications (Characteristics) of the Medicinal Product Not Specified in the Instructions for Use" (as of 08.04.2022) (prepared by the Ministry of Health of Russia, project ID 01/01/04-22/00126483) (<http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=PNPA; n=82003#Er9v24TlxvJdteW1>)
14. Отчет комитета по социальным вопросам, науке и технологиям сената Канады «Выписывание лекарственных препаратов в Канаде. Использование off-label». The Hon. Kelvin H. Ogilvie, Chair; The Hon. Art Eggleton, P.C., Deputy Chair. Prescription Pharmaceuticals in Canada. Off-label Use. Standing Senate Committee on Social Affairs, Science and Technology). 36 c. (<https://sencanada.ca/content/sen/Committee/412/soci/rep/rep05jan14-e.pdf>)
15. Отчет Управления лекарственных средств Королевства Швеция об анализе рисков и эффективности при назначении лекарств вне рамок одобренных показаний.  
Uppdrag om nytta/risk-bedömning vid ordination av läkemedel utanför godkänd indikation. Rapport från Läkemedelsverket. Dnr: 4.3.1–2019–030192. Datum: 2019–12–17. 42 c. (<https://www.lakemedelsverket.se/4aac62/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/forskrivning/rapport-uppdrag-om-nytta-risk-bedomning-vid-ordination-av-lakemedel-utanfor-godkand-indikation.pdf>)

## Перечень законодательных актов и проектов законодательных актов

1. Гражданский кодекс Российской Федерации (ГК РФ) от 30 ноября 1994 года № 14-ФЗ.
2. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ.
3. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.
4. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ.
5. Федеральный закон «О рекламе» от 13.03.2006 № 38-ФЗ.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении Порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.01.2001 № 12 «О введении в действие отраслевого стандарта «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении».
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)». [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf)
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».
12. Проект Постановления Правительства РФ «Об утверждении Перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показаниями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению» (по состоянию на 08.04.2022) (подготовлен Минздравом России, ID проекта 01/01/04-22/00126483). <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc; base=PNPA; n=82003#Er9v24TlxvJdteW1>
13. Законопроект № 1145391-7 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части совершенствования системы оказания медицинской помощи детям). <https://sozd.duma.gov.ru/bill/1145391->
14. Закон Королевства Швеция о безопасности пациентов (Patientsäkerhetslag [2010:659]) от 17.06.2010.
15. Руководство Европейского медицинского агентства по надлежащей практике фармаконадзора от 28 июля 2017 г. (28 July 2017 EMA/873138/2011 Rev 2 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf).

Статья поступила / Received 04.05.22

Получена после рецензирования / Revised 17.05.22

Принята к публикации / Accepted 18.05.22

## Сведения об авторе

**Генералов Александр Борисович**, юрист в сфере медицинского права, юридический советник<sup>1</sup>, директор<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АНО «Академия интервенционной медицины», г. Москва

<sup>2</sup> Ассоциация медико-правовой поддержки, г. Москва

Для переписки: E-mail: alexgen.work@gmail.com

## About author

**Generalov Alexander B.**, life science lawyer, legal counsel<sup>1</sup>, director<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Academy of Interventional Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Association of Legal and Medical Assistance, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: alexgen.work@gmail.com

Для цитирования: Генералов А.Б. Off-label: горизонты свободы. Медицинский алфавит. 2022; (15): 40–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-40-49>

For citation: Generalov A. B. Off-label: horizons of freedom. Medical alphabet. 2022; (15): 40–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-40-49>

## Эффективность радиочастотной криоабляции нерва в лечении остеоартроза плечевого сустава

Результаты проспективного пилотного исследования свидетельствуют о том, что применение радиочастотной криоабляции нерва (C-RFA) связано с минимальными осложнениями и является эффективным альтернативным методом, способствующим облегчению скованности и хронической боли при остеоартрозе плечевого сустава с клиническими проявлениями. Цель исследования состояла в изучении влияния радиочастотной криоабляции подмышечного, бокового грудного и надлопаточного нервов под визуальным контролем в качестве альтернативного метода лечения остеоартроза плечевого сустава.

Для определения соответствия пациентов критериям проведения C-RFA пациентам проводили анесте-

зирующую блокаду подмышечного, бокового грудного и надлопаточного нервов. Степень немедленного облегчения боли после анестезирующей блокады более 50 % считалась достаточным ответом. C-RFA провели 12 пациентам (с болью в плечевом суставе, вызванной среднетяжелым и тяжелым артритом плечевого сустава).

Функциональную активность в повседневной жизни, интенсивность боли и степень скованности в суставе оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы Американского общества хирургов, специализирующихся на поражениях плечевого и локтевого суставов (ASES). Оценку в рамках последующего наблюдения проводили в течение 6 месяцев после C-RFA. У пациентов,

которым была проведена C-RFA, отмечалось статистически значимое улучшение оценки по ВАШ и общей оценки по шкале ASES.

Серьезных осложнений не зарегистрировано. Случаев эндопротезирования плечевого сустава и повторного проведения процедуры среди участников не зарегистрировано. Таким образом, новая методика C-RFA обеспечивает эффективное снижение интенсивности боли и скованности в суставе у пациентов с остеоартрозом плечевого сустава, которые не ответили на другие консервативные методы терапии, отказались от хирургического вмешательства, или которым оно не было показано.

Источник: *Skeletal Radiology*



Подписка на журнал  
2022 год



Медицинский  
алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Ревматология в общей врачебной практике»**

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 700 руб. за номер, электронной версии – 500 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес [medalfavit@mail.ru](mailto:medalfavit@mail.ru).

**ООО «Альфмед»**

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 3010181040000000225 БИК 044525225

**Годовая подписка** на журнал «Медицинский алфавит».

Серия **«Ревматология в общей врачебной практике»** – 2 выпуска в год.

Цена: 1 400 руб. в год (печатная версия) или 1 000 руб. (электронная версия).

### Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto:medalfavit_pr@bk.ru), или [podpiska.ma@mail.ru](mailto:podpiska.ma@mail.ru).
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе **Издательство медицинской литературы**.





II Всероссийская  
научно-практическая  
конференция

## «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

**15-17.09.2022**

[rheumatolog.su](http://rheumatolog.su)



Регистрация на сайте: [vredenreadings.org](http://vredenreadings.org)

Ежегодная научно-практическая конференция  
с международным участием

# Вреденовские ЧТЕНИЯ • 2022

Vreden Readings  
Annual scientific-practical conference



**25.26  
августа**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Тазобедренный сустав
- Коленный сустав
- Плечевой сустав
- Голенистопопный сустав
- Костная онкология
- Перипротезная инфекция
- Вертебрология
- Кисть и микрохирургия
- Академия Молодых ученых

Официальный сервис-партнер конференции –  
ООО «Прима Локо». [www.meditum.org](http://www.meditum.org), ([info@meditum.org](mailto:info@meditum.org))

По вопросам научной программы обращаться  
по электронной почте: [shubnyakov@mail.ru](mailto:shubnyakov@mail.ru), [med-03@yandex.ru](mailto:med-03@yandex.ru)

ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ: ФГБУ НМИЦТО ВРЕДЕНА МЗ РФ  
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, «ЭКСПОФОРУМ»



# Фебуксостат-С3

Средство для лечения подагры



80 мг №30



Скажи ПОДАГРЕ: **«НЕТ!»**

- ✓ обезболивающее
- ✓ противовоспалительное
- ✓ жаропонижающее

## Эторикоксиб-С3

Значительное купирование боли, воспаления и увеличение подвижности в суставах



**КОРОТКИЙ И ДЛИННЫЙ КУРС**  
при острой и хронической боли

○ 60 мг №14  
○ 90 мг №7, 28