

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

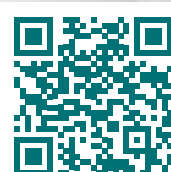
№ 31 / 2023



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (2)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
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

Технический редактор
Александр Сергеевич Савельев

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

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

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

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru,
e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта
России», «Урал-Пресс», индекс 014517.

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 05.12.2023.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 8 Актуальные клинические аспекты семейной
средиземноморской лихорадки
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина
- 15 Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины
у больных анкилозирующим спондилитом и псориазическим артритом
М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Ж. Г. Верижникова
- 21 Определение антинуклеарных антител: рекомендации
EFLM, EASI, ICAP и RAMELД
А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Г. В. Лукина, С. П. Казаков
- 26 Статус питания и его связь с саркопеническим фенотипом состава тела
и ожирением у женщин с ревматоидным артритом
Н. В. Торопцова, О. В. Добровольская, Н. В. Демин, М. В. Козырева
- 31 Сравнительный анализ течения COVID-19 и постковидного синдрома,
вызванных ранними штаммами и штаммом омикрон, у пациентов
с ревматическими заболеваниями
*В. Н. Мухамадиева, Н. Г. Шамсутдинова, Т. Ю. Нуриахметова,
Д. И. Абдулганиева*
- 39 Изменение показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом
у больных ревматоидным артритом
П. С. Коваленко, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов, Е. Л. Насонов
- 43 Поражение суставов и позвоночника
у больных воспалительными заболеваниями кишечника
Д. Д. Тарасова, Л. Н. Шилова
- 46 Динамика качества жизни у больных гонартрозом на фоне
внутрисуставной терапии биоактивным концентратом мелкой морской
рыбы и гиалуронатом натрия отечественного производства
Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова, Е. В. Папичев, Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Заводовский
- 51 Роль ультразвукового исследования артерий в диагностике
гигантоклеточного артериита (обзор литературы и клинический случай)
Л. В. Теплова, Д. А. Дорошенко, Д. Н. Байкалов, М. В. Яценко
- 60 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен
в перечень научных рецензируемых изданий, ре-
комендуемых Высшей аттестационной комиссией
Минобрнауки России для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание уче-
ных степеней кандидата и доктора наук (II квартал)
по специальностям:

- 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 междуна-
родном 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., Ба-
тюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Шаталова Н.А. Лекарствен-
ные средства, прием которых ассоциирован с развити-
ем лекарственно-индуцированной (медикаментозной)
депрессии. Медицинский алфавит. 2020 (11): 36–45.
<https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

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

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office. All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

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

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article. Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

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

Signed for press: December 05, 2023.
© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 8 **Current clinical aspects of familial Mediterranean fever**
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina
- 15 **Experience with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis**
M. M. Baranova, N. V. Muravyeva, B. S. Belov, Zh. G. Verizhnikova
- 21 **Methodological aspects of antinuclear antibodies detection: EFLM, EASI, ICAP AND RAMLD recommendations**
A. A. Novikov, E. N. Aleksandrova, G. V. Lukina, S. P. Kazakov
- 26 **Nutritional status and its association with sarcopenic body composition phenotype and obesity in women with rheumatoid arthritis**
N. V. Toroptsova, O. V. Dobrovol'skaya, N. V. Demin, M. V. Kozyreva
- 31 **Comparative analysis of Covid-19 course and post-covid syndrome caused by early strains and omicron strain in patients with rheumatic diseases**
V. N. Mukhamadieva, N. G. Shamsutdinova, T. Yu. Nuriakhmetova, D. I. Abduganieva
- 39 **Changes in erosion count scores during denosumab therapy in patients with rheumatoid arthritis**
P. S. Kovalenko, I. S. Dydykina, A. V. Smirnov, E. L. Nasonov
- 43 **Joint and spine damage in patients with inflammatory bowel diseases**
D. D. Tarasova, L. N. Shilova
- 47 **Quality of life dynamics in patients with knee osteoarthritis on intra-articular therapy with bioactive concentrate of small sea fish and domestically produced sodium hyaluronate**
L. E. Sivordova, Yu. V. Polyakova, E. V. Papichev, Yu. R. Akhverdyan, B. V. Zavadovsky
- 51 **Use of ultrasound in diagnosis of giant cell arteritis (literature review and clinical case)**
L. V. Teplova, D. A. Doroshenko, D. N. Baykalov, M. V. Yashchenko
- 60 **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 (II q) in the following specialties:

- 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 России (Москва)

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, профессор кафедры, почетный 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 России (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 России (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 России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (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 им. Патриса Лумумбы» (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

Дыдыкина Ирина Степановна (Москва), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения эволюции ревматоидного артрита ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Елисеев Максим Сергеевич (Москва), к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

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

University (Sechenov University) (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*), DM Sci,
professor, Central State Medical Academy of the
Administrative Department of the President of Russia
(Moscow, Russia)

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

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.),
professor, head of Dept of Dietetics and Clinical
Nutritology, Chief Researcher, Peoples' Friendship
University of Russia n.a. Patrice Lumumba (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
n.a. Patrice Lumumba (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 Mechnikov North-West State Medical University

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

Dydykina I. S. (Moscow), PhD Med, leading
researcher at Laboratory for Studying the Evolution of
Rheumatoid Arthritis, V. A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology (Moscow, Russia)

Eliseev M. S., PhD Med, head of Laboratory
of Microcrystalline Arthritis, V. A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

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

Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анализу современного состояния проблемы самого частого аутовоспалительного заболевания – семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ). Авторами приведены данные по распространенности ССЛ, генетических механизмах ее развития, влияния мутаций гена *MEFV* на манифестацию ССЛ и ее клинические фенотипы. Обсуждается полиморфизм мутированного гена *MEFV* в различных этнических популяциях. Особое внимание уделено сочетанию ССЛ с другими ревматическими процессами, прежде всего со спондилоартритами. Показано, что иммуновоспалительная коморбидность характерна для раннего дебюта ССЛ, более тяжелого течения этого заболевания, и определяется спецификой генотипа пациента. В связи с этим подчеркивается важность генетического анализа не только для своевременной верификации ССЛ, но и для определения прогноза в плане риска развития спондилоартрита и амилоидоза. Анализ работ по фармакотерапии ССЛ, показал, что, хотя препаратом первой линии остается колхицин, в лечении пациентов с ССЛ активно применяются ингибиторы интерлейкина-1. Результаты мультицентровых исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность ингибитора интерлейкина-1 канакинумаба в лечении ССЛ и других аутовоспалительных заболеваний у детей и взрослых. В связи с этим при развитии колхицин-резистентности или при плохой переносимости колхицина ингибиторы интерлейкина-1 рассматриваются как оптимальная терапевтическая опция.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семейная средиземноморская лихорадка, спондилоартриты, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current clinical aspects of familial Mediterranean fever

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the analysis of the current state of the problem of the most common autoinflammatory disease – familial Mediterranean fever (FMF). The authors provide data on the prevalence of FMF, the genetic mechanisms of its development, the influence of *MEFV* gene mutations on the manifestation of FMF and its clinical phenotypes. The polymorphism of the mutated *MEFV* gene in various ethnic populations is discussed. Particular attention is paid to the combination of FMF with other rheumatic processes, primarily with spondyloarthritis. It has been shown that immunoinflammatory comorbidity is characteristic of the early onset of FMF, a more severe course of this disease, and is determined by the specific genotype of the patient. In this regard, the importance of genetic analysis is emphasized not only for the timely verification of FMF, but also for determining the prognosis in terms of the risk of developing spondyloarthritis and amyloidosis. An analysis of works on the pharmacotherapy of FMF showed that although colchicine remains the first-line drug, interleukin-1 inhibitors are actively used in the treatment of patients with FMF. The results of multicenter studies demonstrate the high efficacy and safety of the interleukin-1 inhibitor canakinumab in the treatment of FMF and other autoinflammatory diseases in children and adults. In this regard, with the development of colchicine resistance or poor tolerability of colchicine, interleukin-1 inhibitors are considered as the optimal therapeutic option.

KEYWORDS: familial Mediterranean fever, spondyloarthritis, IL-1 inhibitors, canakinumab.

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

Определение. Эпидемиология

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) представляет собой наследственное аутовоспалительное заболевание, которое преимущественно поражает этнические группы, исторически проживавшие в географической зоне Восточного Средиземноморья. Аутовоспалительные синдромы относятся к редким, или орфанным, заболеваниям, но среди этих болезней ССЛ по праву считается самой частой нозологической формой. Частота регистрации этого заболевания у представителей отдельных этносов (евреев, армян, турков, арабов) колеблется от 1:200 до 1:1000. В связи с миграцией носителей мутированного гена в разные страны, ССЛ диагностируется у жителей Италии, Испании, Греции, Германии, Франции, Японии, Латинской Америки, США (преимущественно в штате Калифорния). Не описаны случаи ССЛ в странах Скандинавии, Южной Азии, странах Африки южнее Сахары

и в Индии [1, 2]. В России расчетное число пациентов с ССЛ согласно регистрируемой у предрасположенных к этому заболеваний этносов частоте мутаций гена *MEFV* и их численности составляет примерно 2500–3000 человек [3].

Этиология

Заболевание известно с начала XX века, наиболее полное описание было сделано в 40-годы прошлого столетия. Этиология ССЛ установлена: это моногенное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлено мутацией одного гена – *MEFV* (marenostrin-encoding fever), расположенного в 16-й хромосоме. Ген *MEFV* был открыт в 1997 году, он состоит из 10 экзонов, при этом наиболее часто мутации происходят в 10-м экзоне. Этот ген кодирует белок, который называется пиринном (по международной номенклатуре), или маренострином

(по номенклатуре французского консорциума ССЛ). Пирин, состоящий из 781 аминокислоты и экспрессируемый различными клетками – нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами, дендритными клетками, фибробластами, играет ключевую роль в регуляции процессов воспаления и апоптоза. Исследованиями последних лет доказано, что пирин участвует в образовании супрамолекулярного сигнального комплекса – инфламماسомы, который реализует активацию иммунной системы. Инфламмасома образована паттерн-распознающим рецептором (pattern recognition receptor, PRR), белком-адаптером (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) и прокаспазой-1 (procaspase-1, Pс1). Образование пириновой инфламماسомы ведет к активации каспазы-1 и последующей активации интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β). Семейство ИЛ-1, представленное 11 цитокинами, играет ключевую роль в регуляции иммунного и воспалительного ответа [3–5].

Клинические фенотипы

ССЛ, как и другие периодические синдромы, характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и серозита, что проявляется болями в животе, груди, суставах, мышцах. Заболевание у 90 % пациентов дебютирует в возрасте до 20 лет и может протекать в разных клинических вариантах.

Наиболее частым вариантом является *фенотип 1*, при котором возникают типичные эпизоды лихорадки в сочетании с серозитом, обычно перитонитом или плевритом, реже – перикардитом и даже менингитом. При этом выраженность симптомов и частота эпизодов может существенно различаться у отдельных пациентов, а продолжительность эпизодов обычно составляет от нескольких часов до 3 дней. Типичные атаки ССЛ характеризуются фебрильной лихорадкой, болью в животе (обычно по всему животу), болями в суставах с явлениями моноартрита крупных суставов нижних конечностей, болями в груди плеврального характера, периодом продромы длительностью до суток, в течение которого возникают такие предвестники, как общий дискомфорт, раздражительность, головокружение, слабость, нарушение вкусовой чувствительности, повышенный аппетит, различные вегетативные проявления [4, 7].

Фенотип 2 протекает субклинически без характерных для ССЛ симптомов, но персистирующее латентное воспаление ведет к развитию АА-амилоидоза, который определяет неблагоприятный прогноз у пациентов с ССЛ. Наиболее частой формой поражения при АА-амилоидозе вследствие ССЛ является амилоидоз почек. Зачастую у бессимптомных пациентов диагностируют так называемый идиопатический амилоидоз, но последующий генетический анализ позволяет установить генез поражения почек и рассматривать соответствующие терапевтические опции, применяемые при ССЛ. Вместе с тем следует отметить, что не все эксперты в области ССЛ разделяют позицию о существовании бессимптомного фенотипа. Так, по данным Melikoglu *et al.*, проспективное исследование за когортой пациентов с персистирующей протеинурией не позволило подтвердить диагноз ССЛ, в том числе у сибсов с клинически значимой протеинурией. Кроме

того, не обнаружено существенных различий в наиболее часто регистрируемых мутациях гена *MEFV* у пациентов с типичной картиной ССЛ и у лиц с субклиническим течением этого заболевания (Balci *et al.*, 2002). Однако в последние годы были получены новые доказательства ассоциации АА-амилоидоза с типичными для ССЛ мутациями гена *MEFV* [8, 9, 10].

Генотипы

Клинические аспекты генетики ССЛ включают в себя анализ взаимосвязи различных вариантов гена *MEFV* с развитием ССЛ, ее фенотипов и осложнений. В настоящее время описано более 310 отдельных вариантов гена *MEFV*, но далеко не все рассматриваются как маркеры ССЛ. Согласно данным Booy *et al.*, для клинических целей достаточно обнаружения наиболее частых мутаций и нет необходимости в полном секвенировании всего гена. В 2012 году группой экспертов-клиницистов и генетиков был достигнут консенсус, что максимальный спектр генетического анализа включает 14 вариантов гена *MEFV*. Этот спектр представлен девятью доказанными патогенными мутациями и пятью вариантами неустановленного значения. К числу патогенных мутаций относятся следующие: M694V, M694I, M680I, V726A, R 761H, A744S, I692del, E 167D, T267I. К мутациям неопределенного значения относятся следующие: E 148Q, K695R, P369S, F479L, I591T. У представителей этносов Восточного Средиземноморья распределение патогенных мутаций вполне сопоставимо: наиболее частой мутацией в турецкой, армянской, арабской и еврейской популяциях является M694V, второй по частоте среди турецкой популяции является мутация M680I, у армян она – на третьем месте, а на втором месте у армян, арабов и евреев стоит мутация V726A, мутация M694I регистрируется преимущественно у лиц арабского происхождения. В тех регионах, где ССЛ регистрируется очень редко, могут встречаться другие мутации. Так, в Японии у лиц с ССЛ наиболее часто выявляется мутация E 148Q, за ней следуют M694I и L110P [9–14].

Генетический анализ

Современные алгоритмы обследования пациентов с ССЛ предусматривают проведение генетического анализа, хотя, согласно мнению большинства экспертов, достоверный диагноз ССЛ может быть установлен только на клинических критериях. Вместе с тем генотипирование является важным инструментом оценки неблагоприятного течения ССЛ и риска развития амилоидоза. Группой экспертов в области педиатрии и генетики были разработаны клинические рекомендации по проведению генетической диагностики ССЛ [9].

В настоящее время установлено, что тяжесть течения ССЛ, острота клинической манифестации и риск развития вторичного амилоидоза в значительной степени зависят от генотипа пациента, вида патогенных мутаций *MEFV*. Более того, показано, что наличие неблагоприятных вариантов мутаций *MEFV* ассоциировано с недостаточным ответом пациентов на традиционную терапию колхицином. С учетом роли ИЛ-1 в реализации аутовоспаления при ССЛ, в последние годы разработаны альтернативные под-

ходы к терапии с включением ингибиторов ИЛ-1 и других антицитокиновых средств, позволяющих добиться более продолжительной ремиссии и уменьшить риск развития амилоидоза почек [15, 16].

Согласно действующим клиническим рекомендациям по генетической диагностике ССЛ (рекомендации SHARE опубликованы в 2014 году), генетический анализ должен быть проведен не только для верификации ССЛ, но и для оценки прогноза и вероятности вторичного амилоидоза при этом заболевании [9]. Вместе с тем первый пункт гласит о том, что диагноз ССЛ является клиническим, он подтверждается генетическим тестированием, но не может быть исключен только лишь на основании отрицательных результатов теста! Обсуждаемые рекомендации содержат всего восемь пунктов с уровнем доказательности В по пяти положениям, их полный текст приведен ниже.

1. Диагноз ССЛ – клинический, который может быть подтвержден, но не исключен генетическим тестированием (В).
2. У пациентов-гомозигот по гену *M694V* наиболее вероятен неблагоприятный вариант ССЛ (В).
3. Носители двух частых мутированных аллелей (гомозиготных или компаунд-гетерозиготных), особенно мутаций *M694V* или мутаций в позициях 680–694 10-го экзона, должны рассматриваться как группа риска по тяжелому течению ССЛ (В).
4. Генетический вариант *E 148Q* является частым, но его патогенетическое значение остается неустановленным. В связи с этим обнаружение только этого генетического маркера недостаточно для обоснования диагноза ССЛ в отсутствие других признаков (В).
5. Пациенты, гомозиготные по *M694V*, находятся в зоне риска по ранней манифестации ССЛ (С).
6. Лица, гомозиготные по мутированному *M694V*, но не имеющие симптомов, должны быть взяты на учет для мониторинга с целью решения вопроса о необходимости соответствующей терапии (А).
7. Для бессимптомных лиц с двумя патологическими мутациями, характерными для ССЛ, при наличии факторов риска АА-амилоидоза (географическая зона, семейный анамнез, персистирующий повышенный уровень маркеров воспаления, особенно сывороточного амилоида А), обязателен тщательный мониторинг с рассмотрением вопроса о целесообразности лекарственной терапии (В).
8. Консультация специалиста в области аутовоспалительных заболеваний целесообразна для определения показаний к генетическому тестированию и последующей интерпретации результатов анализа и верификации диагноза ССЛ (С).

Варианты наследования

Что касается типа наследования ССЛ, то традиционно это заболевание рассматривается как аутосомно-рецессивное. Вместе с тем значительная часть пациентов являются гетерозиготными по мутации гена *MEFV*. Исследованиями Marek – Yagel *et al.* было показано, что в некоторых случаях заболевание у гетерозигот протекает так же, как у гомозиготных пациентов, в связи с этим авторы полагают, что

ССЛ может рассматриваться как заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, но с низкой пенетрантностью мутированного гена. Наряду с этим возможно, что у гетерозигот ССЛ манифестирует при наличии мутации в других локусах гена либо при наличии мутаций гена, кодирующего сывороточный амилоид А (САА) [2, 4, 13]. Подтверждением роли мутированного гена САА в генезе амилоидоза у пациентов с ССЛ являются исследования Atoyán *et al.* [4]. В тяжести манифестации ССЛ определенную роль играют и факторы внешней среды. Так, частота развития амилоидоза зависела от того, в какой стране наблюдались пациенты с ССЛ. При сопоставлении данных, полученных из 14 стран, оказалось, что наиболее часто амилоидоз при ССЛ регистрировался в странах Восточного Средиземноморья и реже – в странах Западной Европы. Аналогичная картина наблюдалась при анализе тяжести клинических проявлений у детей – у этнических турков, проживающих в Германии, симптомы ССЛ были менее выраженными, чем у детей, проживающих в Турции [10, 11].

В последние годы активно изучается возможность доминантного наследования ССЛ. Различные мутации гена *MEFV* были ассоциированы с развитием ССЛ в странах Европы, Японии, Турции, причем дебют заболевания возможен в более позднем возрасте. Не исключается, что «неклассические» мутации, в частности *p.M694Vdel*, определяют доминантный тип наследования и клинические фенотипы заболевания. Следует отметить, что манифестация ССЛ зависит не только от генотипа пациента, но и от эпигенетических факторов, а также микробиоты пациента [10–13].

Клинико-генетические особенности течения ССЛ

В последние годы появились ряд публикаций, посвященных особенностям клинических проявлений ССЛ [10, 12, 13, 17]. Интересные данные были представлены японскими авторами по сопоставлению наличия и характера мутаций с клиническими проявлениями ССЛ у 20 пациентов – этнических японцев, среди которых было 13 женщин и семь мужчин с дебютом заболевания в возрасте от 0 до 53 лет. Частота и выраженность клинических признаков ССЛ была проанализирована в трех группах пациентов. Первая группа состояла из лиц с типичной компаунд-гетерозиготной мутацией *MEFV* (*E 148Q/M694I*) – три пациента, вторая состояла из лиц с атипичными мутациями в экзонах 1, 2, 3, 5, 9 (восемь пациентов), и третья группа включала пациентов с достоверным диагнозом ССЛ, но без мутаций гена *MEFV* (девять пациентов). Оказалось, что по клиническим и лабораторным показателям, включая уровень САА, анализируемые группы не различались. Ответ на колхицин был получен у представителей всех групп, за исключением двух пациентов из первой группы, у которых имела место плохая переносимость этого препарата, в связи с чем они были переведены на канакинумаб. Кроме того, в предыдущих работах (Migita *et al.*, 2018) было показано, что нетипичная мутация *E148Q* во втором экзоне имела место у 16–23 % лиц без ССЛ [12, 17].

Детальный анализ взаимосвязи между клинической картиной ССЛ и полиморфизмом гена *MEFV* был проведен группой турецких авторов (S. Yilmaz *et al.*, 2017). У 158 па-

циентов изучены клинические проявления ССЛ и проведен генетический анализ. Наряду с наиболее частой мутацией M964V (76,6%) у пациентов с ССЛ был обнаружен полиморфизм гена R202Q (60,8%). Частота других регистрируемых мутаций оказалась ниже (M680I – 19,0%; E148Q – 13,9%). Наиболее тяжелое течение ССЛ, наличие суставных проявлений, семейный анамнез по этому заболеванию были ассоциированы с генотипом M964V. Генотип E148Q чаще сочетался с орхитом в анамнезе. Было показано, что наиболее частой компаунд-мутацией оказалась M964V/R202Q (у 10%), она характеризовалась меньшей частотой миалгии и перитонита, а также хорошим ответом на колхицин [14].

Географическим особенностям манифестации и течения ССЛ посвящено исследование, выполненное совместно российскими и турецкими специалистами и представленное на конгрессе ЕУЛАР в 2021 году. Объектом исследования послужила популяция крымских татар, проживающих в разных географических регионах – в Крыму (18 пациентов) и на территории Турции (40 пациентов). Было установлено, что в крымской популяции чаще регистрировались более длительные эпизоды лихорадки, суставные и кожные проявления ССЛ, более выраженные лабораторные сдвиги, тогда как у крымских татар, проживающих в Турции, чаще отмечались боли в животе и груди как проявления асептического перитонита и плеврита. Что касается генотипа пациентов, то в крымской популяции несколько чаще выявлялся патологический ген *p.M694V*, при этом подавляющее число (83%) пациентов были гетерозиготными, тогда как в турецкой популяции гетерозиготы составили лишь 25%. Таким образом, факторы внешней среды влияют на клиническую манифестацию ССЛ, о чем говорят и ряд других работ [18, 19].

Особенности клинической картины ССЛ в различных возрастных группах – еще один аспект, представляющий практический интерес. В работе Ayaz *et al.* проведен сравнительный анализ демографических, клинических, лабораторных и генетических показателей в двух группах пациентов – детской (дебют ССЛ в возрасте до 18 лет – 178 пациентов) и взрослой (дебют ССЛ в возрасте после 18 лет – 117 человек). Было установлено, что в группе с ранним дебютом ССЛ заболевание протекало более манифестно, с высокой лихорадкой и лабораторными признаками воспаления при атаках. У пациентов взрослой группы чаще имели место иммуновоспалительная коморбидность в виде сакроилиита, а также амилоидоз и почечная недостаточность [20].

При анализе масштабной базы данных, накопленной за 10-летний период в ревматологическом центре при медицинском факультете Стамбульского университета, состоящей из 2180 пациентов с ССЛ, было показано, что ССЛ с поздним дебютом (группа пациентов, у которых диагноз был установлен после 40-летнего возраста) характеризуется достоверно меньшей частотой выявления гомозиготного генотипа M694V и более мягким течением заболевания [21].

Генетическую детерминированность ведущих клинических проявлений ССЛ подтверждают и другие исследования (Babaoglu *et al.*, 2019). По данным этих авторов, у взрослых пациентов с ССЛ в 15% случаев имеет место персистирующее воспаление с частыми эпизодами лихо-

радки, поражением суставов, мышц, кожи, плевральной болью. У большинства пациентов с персистирующим воспалением ССЛ дебютировала в детстве и ассоциирована с гомозиготным генотипом M694V. У представителей данной группы чаще имели место осложнения и неполный ответ на колхицин [22].

По данным Tezcan *et al.*, может быть выделен мышечно-скелетный вариант ССЛ, для которого характерны такие проявления спондилоартрита, как артралгия/миалгия, артрит, энтезит, сакроилеит. Наличие хотя бы одного из этих проявлений позволяет отнести пациента к указанному варианту ССЛ. У пациентов с мышечно-скелетным вариантом имели место более высокие показатели тяжести ССЛ, чаще регистрировались атаки, а среднесуточная доза колхицина оказалась достоверно выше. На основании приведенного исследования авторы выдвигают положение о том, что спондилоартрит может быть отдельной клинической формой ССЛ [23]. Аналогичный подход к анализу костно-мышечных проявлений ССЛ предлагают и другие турецкие исследователи, которые показали, что суставной синдром регистрируется у 40% пациентов, а манифестный артрит – у 12% лиц с ССЛ. Асимметричный моно-олигоартрит крупных суставов нижних конечностей, боль в бедре, провоцируемая физической нагрузкой, боль в нижней части спины – наиболее частые костно-мышечные проявления ССЛ, сочетающиеся с объективными признаками сакроилиита и спондилопатии. Среди лиц с указанным вариантом ССЛ 12% оказались HLA-B-27-позитивными. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о необходимости включения ССЛ в алгоритм дифференциального диагноза при хронической боли в спине у лиц с подозрением на спондилоартрит [24].

В последние годы активно изучается и влияние ССЛ на качество жизни пациентов. В серии исследований было установлено, что пациенты с ССЛ демонстрируют достоверное снижение показателей качества жизни по опроснику SF-36, причем это снижение имело место даже у тех пациентов, которые находились в стойкой ремиссии. При анализе зависимости тревоги и депрессии от тяжести заболевания было показано, что с активностью коррелирует выраженность тревоги, но не депрессии. Авторы подчеркивают, что на качество жизни пациентов с ССЛ существенное влияние оказывают психологические расстройства в виде депрессии и синдрома хронической усталости даже в отсутствие рецидивирующих атак [19, 25].

Особый интерес вызывает анализ клинической картины ССЛ у беременных, а также анализ течения беременности у женщин с подтвержденным диагнозом ССЛ. На фоне беременности частота атак ССЛ в среднем составила 3,6 в год со средней продолжительностью эпизода 15 часов. Ведущими проявлениями были лихорадка, боль в животе, боль в груди (в 93,3, 96,1 и 88,4% случаев соответственно), тогда как артрит наблюдался лишь в 11,5% случаев. Было показано, что спонтанные аборт на ранних сроках имели место в 10,5% из 38 беременностей, в 7,8% случаев были преждевременные роды, а в 81,5% случаев – срочные роды с рождением здорового плода. Операция кесарева сечения была проведена у четырех пациентов. С учетом того, что ССЛ дебютирует в молодом возрасте, беременность требует

особого внимания у женщин с этим заболеванием. Авторы отмечают, что ведение пациенток с ССЛ и беременностью требует более взвешенного подхода к применению традиционной и биологической терапии [26].

Коморбидность при ССЛ

Сочетание ССЛ с другими ревматическими процессами и риск развития иммуновоспалительных заболеваний у лиц с ССЛ активно изучаются в последние годы. На конгрессах ЕУЛАР и в ведущих зарубежных изданиях приведены исследования, которые демонстрируют более высокую частоту развития ИВРЗ у детей и взрослых на фоне ССЛ. По данным турецких специалистов, в большой выборке пациентов с ССЛ (1999 человек, из которых треть составляли дети) иммуновоспалительная коморбидность была выявлена у 32,8%. Наиболее частой сопутствующей патологией оказались такие РЗ, как АС, геморрагический васкулит, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), узелковый полиартериит (УА), системный склероз (ССД) и болезнь Бехчета. Все указанные заболевания регистрировались у лиц с ССЛ достоверно чаще, чем в общей популяции, при этом частота обнаружения ССД и УА превышала популяционную в 3,3 и 110,0 раза соответственно! При этом частота выявления СКВ в когорте пациентов с ССЛ оказалась ниже, чем в целом в популяции [25]. Наряду с этим было показано, что в семьях пациентов с ССЛ чаще регистрируются такие патологии, как болезнь Бехчета, аллергический ринит и сахарный диабет [27].

Сравнительному анализу клинических проявлений заболевания ССЛ, в зависимости от сочетания с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), посвящено исследование Kiraci *et al.* (2021), в котором было показано, что ассоциация ССЛ и аксСпА характеризовалась более поздним дебютом, чаще наблюдалась у женщин и чаще вела к развитию амилоидоза. Эти результаты говорят о том, что ССЛ повышает риск ИВРЗ, а наличие коморбидной патологии повышает риск вторичного амилоидоза, значимо ухудшающего прогноз [28]. В систематическом обзоре литературы по анализу ассоциации ССЛ и СпА было показано, что частота выявления СпА у пациентов с ССЛ варьирует от 7,5 до 13,0%. Следует отметить, что у лиц с верифицированным СпА в 15–35% случаев выявлялась мутация гена *MEFV* даже в отсутствие клинических признаков ССЛ [29]. Кроме того, при сочетании СпА и ССЛ чаще имела место резистентность к стандартной терапии, в том числе к колхицину [29, 30].

Анализ медицинских баз данных в Израиле на предмет сочетания СКВ и ССЛ показал, что в когорте пациентов с СКВ ССЛ диагностирована достоверно чаще, чем в контрольной группе без СКВ (0,68 и 0,21% соответственно). Авторы полагают, что такая ассоциация является следствием генетических поломок и влияния средовых факторов, роль которых возрастает при наличии аутоиммунной патологии [31]. При сравнении генетических и фенотипических особенностей сочетания ССЛ и СпА с группой пациентов с ССЛ без СпА оказалось, что у пациентов с сочетанной патологией чаще регистрировалась гомозиготная мутация M964V, а в клинической картине реже присутствовал плеврит. Наряду с этим ассоциация ССЛ и СпА чаще демонстри-

ровала развитие амилоидоза, что может быть обусловлено не только генотипом пациентов, но и дополнительным вкладом второго иммуновоспалительного процесса [25, 29].

В детской ревматологической практике нередко отмечается сочетание ювенильного спондилоартрита и аутовоспалительных заболеваний. При анализе соответствия пациентов с ССЛ критериям юношеского спондилоартрита, который был проведен E. Ozer *et al.* на популяции из 320 пациентов с дебютом ССЛ в детском возрасте, установлено, что в 11,5% случаев пациенты имели признаки ювенильного спондилоартрита, а 10,0% полностью соответствовали критериям достоверного диагноза СпА. Наиболее частой мутацией гена *MEFV* у этой категории пациентов оказалась мутация M964V. В связи с этим подчеркивается важность ранней диагностики ЮИА у детей с ССЛ, имеющих такие признаки, как хронический артрит, аксиальное поражение и энтезиты [32].

Анализу возможной ассоциации ССЛ и болезни Бехчета посвящено исследование O. Alparsian *et al.*, в котором при масштабном анкетировании детей старшего школьного возраста, их родителей и ближайших родственников в эндемичном по ССЛ районе Турции было установлено, что из 4792 опрошенных диагнозу ССЛ соответствовали 30 (0,60%) человек, а диагнозу болезни Бехчета – 3 (0,06%) человека, при этом только у одного имело место сочетание ССЛ и болезни Бехчета. Эти результаты не позволили авторам сделать заключение о том, что болезнь Бехчета ассоциирована с ССЛ [33].

Еще один весьма важный аспект коморбидности при ССЛ – это развитие демиелинизирующих заболеваний и множественного склероза, риск которых, по данным зарубежных исследователей, возрастает в четыре раза. Неврологические проявления ССЛ в виде демиелинизирующих заболеваний описаны специалистами в ряде публикаций. По данным S. Kokmaz *et al.*, у всех пяти пациенток с сочетанием ССЛ и демиелинизирующего заболевания имела место мутация M964V и ювенильный дебют ССЛ. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, является ли данное сочетание случайным или закономерным [34].

Что касается взрослой популяции пациентов с ССЛ, то наибольший интерес вызывает риск сердечно-сосудистой патологии и смертности у этой категории. Масштабное исследование было выполнено израильскими специалистами по сравнительному анализу частоты регистрации ИБС и показателя общей смертности в когортах пациентов с ССЛ (7670 человек) и в контрольной (7670 человек). Оказалось, что у пациентов с ССЛ за 15-летний период анализа ИБС развивалась достоверно чаще, чем в контроле (6,40 против 4,89%), риск ИБС при ССЛ возрастает на 44%. Наряду с этим в когорте ССЛ показатель смертности от разных причин также оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что ССЛ существенно повышает сердечно-сосудистый риск [35].

Связь между тяжестью течения ССЛ и частотой регистрации коморбидной патологии оценена в работе M. Tezcan *et al.*, включавшей 158 пациентов с ССЛ. Показано, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями

были АГ, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ИБС, цереброваскулярная болезнь, ХОБЛ, ХБП (не обусловленная ССЛ). Частота регистрации указанной патологии достоверно превышала в группе пациентов с тяжелым течением ССЛ – 39,1 против 18,5% в группе с мягким течением ССЛ. Таким образом, тяжесть ССЛ влияет на вероятность развития целого спектра коморбидной патологии, что важно в плане усиления мер профилактики у пациентов с ССЛ [23].

Современные аспекты фармакотерапии

Систематический обзор по анализу эффективности и безопасности медикаментозного лечения ССЛ на основании баз данных CENTRAL, MEDLINE, Embase и четырех национальных баз КНР был проведен Xi Yin *et al.*, он опубликован в 2022 году в Cochrane Database of Systemic Reviews [36]. Авторы включили в этот анализ 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали 312 пациентов с ССЛ. Более старые исследования были проведены по колхицину, исследования последней декады – преимущественно по биологическим агентам. Как следует из представленного заключения, 3-месячный курс колхицина в дозе 0,6 мг 3 раза в день снижает частоту повторных атак (уровень доказательности невысокий). Наряду с этим есть данные, что колхицин в дозе 0,5 мг 2 раза в день не снижал частоту эпизодов ССЛ. Не получено убедительных доказательств, что регулярный прием колхицина способствует уменьшению продолжительности атаки.

При сравнении препарата рилонацепт (Rilonacept) и плацебо не было получено убедительных доказательств его эффективности в плане предотвращения атак ССЛ на протяжении 3 месяцев, а также укорочения продолжительности и тяжести эпизодов ССЛ. Рилонацепт является лекарственным средством, используемым для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Рилонацепт является ингибитором интерлейкина-1 и представляет собой димерный слитый белок, состоящий из лигандсвязывающих доменов внеклеточных участков компонента рецептора интерлейкина-1 человека (IL-1R1) и вспомогательного белка рецептора IL-1 (IL-1RAcP), встроенных в кристаллизующуюся часть (Fc-область) IgG1 человека, которая связывает и нейтрализует IL-1.

Что касается других препаратов из группы ингибиторов интерлейкина-1, то они включают РКИ по анализу эффективности и безопасности анакинры и канакинумаба [37–44]. При сопоставлении анакинры и плацебо у 25 колхицин-резистентных пациентов было установлено, что анакинра снижает воспалительный ответ, прежде всего СРП. Вместе с тем не обнаружено достоверных различий по частоте эпизодов ССЛ в течение последующих 4 месяцев, а также различий по продолжительности атак и интервалов между атаками [36]. В отличие от этих данных, в исследовании Н. Vabaoglu *et al.*, представленном на конгрессе ЕУЛАР в 2018 году, было показано, что применение анакинры в режиме «по требованию» в комбинации с базисной терапией колхицином способствовало уменьшению эпизодов ССЛ, тяжести и продолжительности атак [37].

Результаты практического применения ингибиторов ИЛ-1 в педиатрической практике показали следующее. Из 40 с ювенильной ССЛ 34 пациента получали длительную терапию препаратами ИЛ-1, средняя продолжительность курса – более 3 лет, шесть человек получали ИЛ-1 «по требованию» (девочки-подростки с предменструальным синдромом). Следует отметить, что анакинра применялась в качестве препарата первой линии. Однако к последнему визиту только шесть пациентов оставались на анакинре, а 28 пациентов получали канакинумаб. Под влиянием проводимой антицитокиновой терапии достигнуто снижение частоты и тяжести атак, отмечалось достоверное уменьшение уровня СРБ [37, 38]. Таким образом, терапия ингибиторами ИЛ-1 рассматривается как эффективная альтернатива при колхицинорезистентности либо при плохой переносимости колхицина.

Результаты масштабного проспективного мультицентрового исследования RELIANCE были представлены специалистами из Германии в период с 2021 по 2023 год. В этом исследовании проведен анализ длительной терапии канакинумабом пациентов с периодическими синдромами, включенных в национальный регистр. Предварительные результаты долгосрочного наблюдения за пациентами с ССЛ показали, что на терапии канакинумабом достигнуты стойкая ремиссия и контроль симптомов заболевания при отсутствии значимых нежелательных явлений [39–41]. Приведенные данные согласуются с многочисленными работами, которые демонстрируют хорошую выживаемость препарата канакинумаб в реальной клинической практике [42, 43].

С учетом схемы введения препарата, его доказанной противовоспалительной активности и высокого профиля безопасности, канакинумаб рекомендован для лечения ССЛ и других аутовоспалительных заболеваний у пациентов разного возраста. Особенно востребована эта терапевтическая опция при недостаточном ответе на традиционную терапию колхицином либо при наличии непереносимости и (или) противопоказаний к использованию колхицина [36–43].

Подводя итог всему изложенному выше, необходимо еще раз подчеркнуть, что, несмотря на редкость регистрации ССЛ в российской популяции, целый ряд этнических групп нашего населения находятся в зоне риска. Следует учитывать, что у жителей Европы возможен более поздний дебют ССЛ, у представителей разных этносов нередко сочетание этого заболевания с другими иммуновоспалительными ревматическими процессами, что безусловно, затрудняет своевременную диагностику ССЛ. Клиническая манифестация ССЛ в значительной степени определяется генетическим профилем пациента, а именно – обнаружением специфических мутаций гена *MEFV*, что важно учитывать не только для верификации диагноза ССЛ, но и для оценки вероятности неблагоприятного течения с развитием АА-амилоидоза, а также колхицинорезистентности. В настоящее время наряду с традиционной терапией колхицином, которая позволяет контролировать ССЛ у значительной части пациентов, активнее применяются препараты антицитокинового действия из группы ингибиторов интерлейкина-1, позволяющие достигнуть

ремиссии у пациентов, резистентных к колхицину. Важным преимуществом ингибиторов интерлейкина-1 является их высокая эффективность, обусловленная таргетным действием на ключевые механизмы аутовоспалительного процесса, сочетающаяся с хорошим профилем безопасности, что имеет большое значение при ведении пациентов с коморбидной патологией и пациентов детского возраста.

Список литературы / References

- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 16: 1447–1453.
- Ozen S. Familial Mediterranean fever (FMF) and beyond: A new horizon. Fourth International Congress on the Systemic Autoinflammatory Diseases held in Bethesda, USA, 6–10 November 2005. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jul 2006; 65 (7) 961–964. DOI: 10.1136/ard.2006.052688.
- Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прил. 4): 5–18.
Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of autoinflammatory diseases in the 21st century. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2018; 56 (Suppl. 4): 5–18.
- Ozen S. Familial Mediterranean Fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 253.
- Насонов ЕА, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (1): 60–77.
Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2016; 54 (1): 60–77.
- Ozen S. et al. EULAR recommendations for management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 644–651.
- Federici S. et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799–805.
- Gattorno M. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1025–1032.
- Giancane G et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J*. (2014) 12 (Suppl. 1): 241.
- A. Repa et al. Familial Mediterranean Fever (FMF): A Single Center Clinical-Genetic Study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014; 73 Suppl 309. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3363.
- A. Tanatar et al. Familial mediterranean fever (fmf): a single center experience from Turkey. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 962. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.65580
- T. Ishizuka et al. Clinical features and analysis of MEFV gene in 31 patients with familial mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 1787–1788; DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1364.
- F. Cosan, S. Arda, O. M. Gedar Totuk The frequency of exon-10 mutations in MEFV gene in 'probable' diagnosed FMF patients according to tel hashomer criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 507; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7449.
- S. Yilmaz, E. Tekgoz, F. Cinar, M. Cinar The importance of R202Q polymorphism in clinical expression of FMF: A single center cross-sectional study. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2017, 76 (Suppl 2) 412–413. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4294.
- Demirkaya E, Erer B, Ozen S. et al. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever: A systematic review. *Rheumatol Int* 2015. DOI: 10.1007.
- Benedetti FD et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378: 1908–19.
- T. Ishizuka et al. The association between clinical features and analysis of MEFV gene in 20 Japanese patients with familial mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases*. Jun 2019, 78 (Suppl 2) 1960; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1327.
- O. Zhogova, U. Kaya Akca et al. Comparison of fmf clinical features between turkish and crimean tatar children. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Jun 2021, 80 (Suppl 1) 930–931. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.817
- A. Giese et al. Familial mediterranean fever (FMF) – disease activity and quality of life in adult patients of turkish ancestry living in Turkey or Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2013, 71 (Suppl 3) 284–285. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2347.
- N. A. Ayaz et al. Are children and adults having different phenotype and genotype of FMF? *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 553. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7202.

- Okan Aydin, Serdar Ugurlu, Huri Ozdogan. Comparison of FMF patients with age of onset before 20 versus 40 years and over. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 586. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6560.
- H. Babaoglu, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2019, 78 (Suppl 2) 571–572. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4766.
- M. E. Tezcan et al. The severity of FMF may be associated with co-morbidities. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 1227–1228. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.801.
- K. Ayar, E. K. Ozturk, O. Yesiloz. The association of common MEFV gene mutations with axial spondylarthritis in fmf patients: a retrospective study *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 1677–1678. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6721.
- Ummusen Kaya Akca et al. Comorbidities in Familial Mediterranean fever. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.1976.
- H. Ozdogan, S. Ugurlu, B. Ergezen. The Pregnancy Outcomes in FMF Patients Who are Exposed to IL-1 Blockade with Anakinra *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2015, 74 (Suppl 2) 400–401. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5788.
- S. Yildirim et al. Is there increase in the frequency of inflammatory diseases in the families of patients with FMF? DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6263.
- M. Kiraci et al. Comparison of demographic and clinical features Of FMF patients and patients with axial spondyloarthritis accompanying FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3738.
- N. Ziade, A. Nassar. Association of Spondyloarthritis and FMF and impact on disease phenotype: A systematic review of the literature. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6009.
- R. Gallizzi et al. Adherence to colchicine treatment and colchicine resistance in a multicentric FMF national cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 170–171. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1402.
- T. Klein et al. The coexistence of FMF in Systemic Lupus Erythematosus patients – a cross sectional study. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.2305.
- E. Ozer et al. The frequency of Juvenile Spondyloarthropathies in childhood FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3419.
- O. Alsparian et al. In FMF prevalent region are FMF and Behcet's disease associated? DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3896.
- K. Kokmaz et al. Coexistence of demyelination disease and FMF. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular. 6273.
- S. Tiosano et al. Increased risk of ischaemic heart disease and mortality among FMF patients – perspective from a big database. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4768.
- Yin X, Wu B, Xu T. Interventions for reducing inflammation in Familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of systematic reviews* 2022, Issue 3. Art. No: CD 10893. DOI: 10.1002/14651858. CD 10893. Pub4.
- H. Babaoglu et al. On demand use of anakinra for the attacks of familial mediterranean fever (FMF). *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 507–508. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7198.
- E. Sag et al. Anti-IL1 treatment in colchicine resistant pediatric FMF patients-real life data from the HELIOS registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2020, 79 (Suppl 1) 179–180. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1313.
- J. Henes. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with familial mediterranean fever (FMF) – interim analysis of the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2021, 80 (Suppl 1) 971–972. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3756.
- J. Henes et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with familial mediterranean fever (FMF) – interim analysis of the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2022, 81 (Suppl 1) 29–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4839.
- J. Henes et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab in familial mediterranean fever (FMF) – 36-month data from the reliance registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2023, 82 (Suppl 1) 1160–1161. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6123.
- F. De Benedetti et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant FMF (CRFMF), traps and hids/mkd: Results from the pivotal phase 3 cluster trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2018, 77 (Suppl 2) 486–487. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5246.
- K. Shehadeh et al. On demand canakinumab therapy for colchicine resistant familial mediterranean fever (FMF) paediatric patients – a multicenter study. *Annals of the Rheumatic Diseases* Jun 2023, 82 (Suppl 1) 670–671. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6147.

Статья поступила / Received 19.09.23
Получена после рецензирования / Revised 01.10.23
Принята к публикации / Accepted 09.10.23

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 0000-0002-1762-6056

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

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

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 0000-0002-1762-6056

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

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

Для цитирования: Бабеева А.Р., Калинина Е.В. Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки. Медицинский алфавит. 2023; (31): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-8-14>.

For citation: Babaeva A.R., Kalinina E.V. Current clinical aspects of familial Mediterranean fever. *Medical alphabet*. 2023; (31): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-8-14>.



Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом

М. М. Баранова, Н. В. Муравьева, Б. С. Белов, Ж. Г. Верижникова

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

РЕЗЮМЕ

Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии как у населения в целом, так и у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе спондилоартритами (СПА). Однако данные по иммуногенности, эффективности и безопасности пневмококковых вакцин у больных СПА ограничены.

Цель исследования. Изучить иммуногенность, эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» (Москва).

Материалы и методы. В исследование включено 145 человек: 51 больной АС, 25 – ПсА, 69 лиц контрольной группы (КГ) без ИВРЗ. Большинство (65,8%) пациентов получали иммуносупрессивную терапию. ППВ-23 вводили в количестве 1 дозы (0,5 мл) подкожно на фоне проводимой антиревматической терапии независимо от активности основного ИВРЗ. Уровень антител (АТ) к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics, Чешская Республика) перед вакцинацией и через 1, 3 и 12 месяцев после нее. Также оценивали клиническую эффективность и безопасность ППВ-23, в том числе влияние на активность АС и ПсА по динамике индексов BASDAI и DAPSA.

Результаты. Через 1, 3 и 12 месяцев после вакцинации концентрация пневмококковых АТ была значимо выше по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует о достаточной иммуногенности ППВ-23. Клиническая эффективность ППВ-23 у больных АС и ПсА составила 98,7%. В целом негативного влияния вакцинации на активность основного заболевания не отмечено. Частота поствакцинальных реакций у больных и в КГ была сопоставима.

Выводы. Полученные результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и безопасности ППВ-23 у больных АС и ПсА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пневмококковые инфекции, пневмония, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, вакцинация, эффективность, иммуногенность, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Experience with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

M. M. Baranova, N. V. Muravyeva, B. S. Belov, Zh. G. Verizhnikova

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

SUMMARY

Pneumococcus plays a primary role as a causative agent of pneumonia both in the general population and in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IVRS), including spondylarthritis (SpA). However, data on the immunogenicity, efficacy and safety of pneumococcal vaccines in patients with SpA are limited.

The aim of the study. To study the immunogenicity, efficacy and safety of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), observed at the V. A. Nasonova Research Institute (Moscow, Russia).

Materials and methods. 145 people were included in the study: 51 patients with AS, 25 with PsA, 69 in control group (CG) without IVR. The majority of patients (65.8%) received immunosuppressive therapy. PPV-23 was administered in an amount of one dose (0.5 ml) subcutaneously against the background of antirheumatic therapy, regardless of the activity of the main IVR. The level of antibodies (AT) to pneumococcal capsular polysaccharide was determined using the EIA PCP IgG kit (TestLine Clinical Diagnostics, Czech Republic) before vaccination and 1, 3 and 12 months after it. The clinical efficacy and safety of PPV-23 were also evaluated, including the effect on the activity of AS and PsA according to the dynamics of BASDAI and DAPSA indices.

Results. After 1, 3 and 12 months after vaccination, the concentration of pneumococcal AT was significantly higher compared to baseline values, which indicates sufficient immunogenicity of PPV-23. The clinical efficacy of PPV-23 in patients with AS and PsA was 98.7%. In general, there was no negative effect of vaccination on the activity of the underlying disease. The frequency of postvaccinal reactions in patients and in CG was comparable.

Conclusions. The obtained results of the study indicate sufficient immunogenicity, clinical efficacy and safety of PPV-23 in patients with AS and PsA.

KEYWORDS: pneumococcal infections, pneumonia, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, vaccination, efficacy, immunogenicity, safety.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Пневмококковая инфекция – группа антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *Streptococcus pneumoniae* [1]. Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии как у населения в целом [1], так и у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе спондилоартритами (СПА) [2–4]. Вакцинация против пневмококка зарекомендовала себя как эффективный и безопасный метод профилактики инфекционных заболеваний, вызываемых данным возбудителем, а также связанных с ними осложнений среди всего населения. Она же представляется оптимальным инструментом уменьшения бремени инфекционных заболеваний у больных ИВРЗ в целом и СПА, в частности. Однако наши данные свидетельствуют о крайне низком уровне охвата вакцинацией против гриппа и пневмококка среди больных СПА. Так, ежегодную вакцинацию против гриппа получали лишь 27 из 332 опрошенных больных, и только 13 пациентов были привиты против пневмококковой инфекции [5]. Сходные результаты продемонстрированы в зарубежных работах. В исследовании COMOSPA авторы констатировали субоптимальную частоту вакцинации больных СПА, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), показав, что только 17,3 % были вакцинированы против пневмококка в течение последних 5 лет [6]. Наличие рекомендаций со стороны медицинских работников способно увеличить число пациентов, готовых сделать прививку [7]. Тем не менее очевидно, что как врачебное сообщество, так и больные СПА испытывают недостаток объективных данных, свидетельствующих об эффективности (иммунологической и клинической) и безопасности пневмококковых вакцин. Изложенное выше подчеркивает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить иммуногенность, эффективность и безопасность ППВ-23 у больных АС и ПсА.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных АС и ПсА, вакцинированных ППВ-23

Параметры	Всего, n = 76	АС, n = 51	ПсА, n = 25
Пол (м/ж), n (%)	55 (72,4) 21 (27,6)	36 (70,6) 15 (29,4)	19 (76,0) 6 (24,0)
Длительность заболевания, лет, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 16]	11 [6; 19] ^a	7 [5; 9] ^a
Активность заболевания на визите I, М ± σ	–	BASDAI = 4,3 ± 2,0	DAPSA = 23,8 ± 17,9

Примечание: a – $p < 0,009$ (парное сравнение значений).

Таблица 2
Терапия, проводимая на визите I у больных АС и ПсА, вакцинированных ППВ-23

Терапия на момент вакцинации	АС и ПсА (в общем), n = 76	АС, n = 51	ПсА, n = 25
ГИБП, n (%)	32 (42,1)	23 (45,1)	9 (36,0)
иФНО-α, n (%)	12 (15,8)	10 (19,6)	2 (8,0)
иИЛ-17, n (%)	6 (7,9)	3 (5,9)	3 (12,0)
иФНО-α + МТ, n (%)	5 (6,6)	4 (7,8)	1 (4,0)
иФНО-α + ЛЕФ, n (%)	2 (2,6)	1 (1,96)	1 (4,0)
иФНО-α + СУЛЬФ, n (%)	2 (2,6)	2 (3,92)	0
иИЛ-17 + МТ, n (%)	1 (1,3)	0	1 (4,0)
иИЛ-17 + ЛЕФ, n (%)	1 (1,3)	0	1 (4,0)
иИЛ-17 + СУЛЬФ, n (%)	3 (3,9)	3 (5,9)	0
тофациитиниб, n (%)	1 (1,3)	0	1 (4,0)
МТ, n (%)	15 (19,7)	9 (17,2)	6 (24,0)
ЛЕФ, n (%)	2 (2,6)	0	2 (8,0)
СУЛЬФ, n (%)	10 (13,2)	7 (13,7)	3 (12,0)
Монотерапия НПВП, n (%)	16 (21,1)	11 (21,6)	5 (20,0)

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли α, иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17, МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 145 человек: 76 больных СПА, в том числе 51 – АС, 25 – ПсА, а также 69 лиц КГ без ИВРЗ. Клиническая характеристика больных АС и ПсА на исходном визите представлена в таблице 1. Диагноз АС был установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), ПсА – в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006). С целью оценки активности ревматического заболевания у больных АС использовали индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности АС), у больных ПсА – индекс DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, индекс активности ПсА), у пациентов с ПсА дополнительно оценивалась площадь поражения кожи псориазом – BSA (Body Surface Area, %), при распространенном псориазе ($BSA \geq 3\%$) рассчитывался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести псориаза). Данные индексы были выбраны в соответствии с российскими и международными рекомендациями по оценке активности соответствующих заболеваний [8, 9]. Активность АС считалась низкой при BASDAI < 4, ПсА – при DAPSA ≤ 14.

На момент включения в исследование низкая активность заболевания наблюдалась лишь у 28 (36,8 %) пациентов с АС и ПсА, 11 больных ПсА имели распространенный псориаз, значения индекса PASI колебались от 2,7 до 16,0.

В таблице 2 представлена терапия, проводимая на визите I у больных АС и ПсА, вакцинированных ППВ-23.

Как видно из таблицы 2, большинство (65,8 %) пациентов на момент включения в исследование получали иммуносупрессивную терапию – ГИБП, МТ/ЛЕФ, а также комбинированную терапию ГИБП ± МТ/ЛЕФ. Терапию глюкокортикоидами (ГК) получали 11 человек (в том числе в виде монотерапии – 1), у всех пациентов доза ГК не превышала 7,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон. Статистически значимых отличий в проводимой терапии между пациентами с АС и ПсА получено не было.

Среди участников КГ достоверно больше было женщин (71,01%; $p = 0,000001$), средний возраст составил 45,8 ± 14,7 года. Значимых различий в возрасте между группами не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» (протокол № 20 от 17.12.2020). У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печеночной и (или) почечной недостаточности, предшествовавшей вакцинацией от пневмококка в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличием текущего инфекционного заболевания, а также беременных и кормящих грудью женщин.

Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся антиревматической терапии вне зависимости от активности основного заболевания. ППВ-23 вводили в количестве одной дозы (0,5 мл) в дельтовидную мышцу. Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 месяцев после вакцинации) проводили клинический осмотр больного с заполнением соответствующих опросников, а также лабораторные методы обследования. Уровень АТ к пневмококковому капсульному полисахариду определяли с помощью набора EIA PCP IgG (TestLine Clinical Diagnostics, Czech Republic). Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Иммуногенность и клиническая эффективность

Через 1, 3 и 12 месяцев после вакцинации наблюдалось значимое повышение концентрации АТ к пневмококковому капсульному полисахариду по сравнению с исходными показателями (рис. 1), при этом спустя год после введения ППВ-23 уровень АТ у больных АС и ПсА оставался значимо (более чем в 2 раза) выше исходного.

Количество «ответчиков», то есть пациентов, достигших в процессе наблюдения прироста АТ к пневмококковому капсульному полисахариду в два и более раза по сравнению с исходным уровнем, среди больных АС и ПсА составило 39 (66,1%) человек, что значимо не отличалось от КГ (67,4%; 29 человек), $p = 0,89$.

Согласно полученным данным, проводимая терапия не оказывала существенного влияния на динамику поствакцинальных АТ (табл. 3).

В течение месяца после введения ППВ-23 у 11 пациентов иммуносупрессивная терапия была усилена за счет добавления ГИБП (8 человек), у 2 – за счет добавления МТ, у 1 – ЛЕФ, у 1 пациента иИЛ-17 был заменен на иФНО-α. В течение 2-го и 3-го месяцев после вакцинации у 4 пациентов к терапии добавлен ГИБП. В течение последующих 9 месяцев у 4 пациентов терапия была усилена за счет добавления ГИБП, у 4 была произведена замена одного класса ГИБП на другой. Значимых отличий в динамике концентрации поствакцинальных АТ у больных с усилением иммуносупрессивной терапии и без такового выявлено не было.

У 98,7% (75 из 76 человек) пациентов за время наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии, а также случаев инфекций нижних дыха-

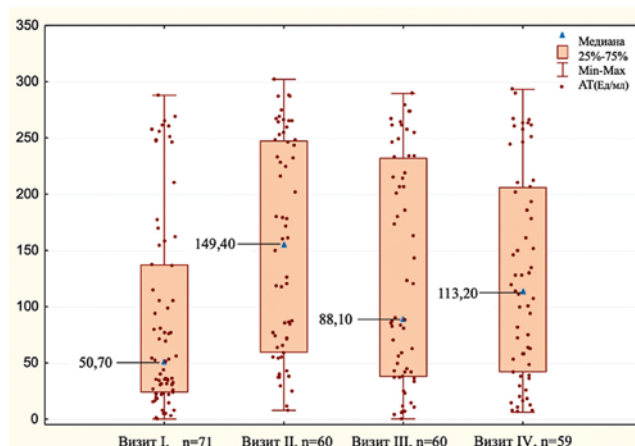


Рисунок 1. Динамика АТ (ЕД/мл) к пневмококку у больных АС и ПсА на протяжении периода наблюдения

Примечание: p_{I-II} p_{I-III} $p_{I-IV} \leq 0,002$.

Таблица 3

Динамика АТ (ЕД/мл) у больных АС и ПсА в зависимости от наличия иммуносупрессивной терапии на исходном визите. Ме [25-й, 75-й перцентили]

	Визит I, n = 71	Визит 2, n = 60	Визит III, n = 60	Визит IV, n = 59
НПВП ± СУЛЬФ	35,2 [18,7; 169,7]	170,7 [63,6; 264,0]	49,1 [22,6; 185,4]	127,5 [38,6; 260,0]
иФНО-α	114,0 [36,1; 162,0]	179,9 [149,4; 245,7]	173,3 [80,1; 233,6]	107,1 [47,7; 185,5]
иИЛ-17	51,8 [17,8; 76,4]	73,5 [39,4; 228,0]	69,5 [61,9; 206,6]	99,8 [11,9; 149,4]
иФНО-α + МТ/ЛЕФ	34,7 [31,4; 104,7]	179,1 [37,2; 254,9]	218,9 [206,0; 257,0]	192,8 [160,9; 201,9]
иИЛ-17 + МТ/ЛЕФ	30,3 [30,3; 70,8]	59,0	37,0 [37,0; 37,1]	58,0 [58,0; 93,9]
МТ	36,0 [34,0; 137,5]	85,3 [54,4; 252,6]	88,1 [41,2; 254,6]	113,2 [24,9; 209,9]
ЛЕФ	1,0 [1,0; 53,4]	36,4 [36,4; 65,4]	6,3 [6,3; 82,9]	29,0 [29,0; 41,6]

Примечание: $p \geq 0,05$.

тельных путей зарегистрировано не было. У 1 больного ПсА, 37 лет, получающего терапию МТ 20 мг/нед, через 3 недели после вакцинации ППВ-23 документировано развитие двусторонней полисегментарной пневмонии, подтвержденной методом компьютерной томографии. Результат ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 был отрицательным. Бактериологическое исследование мокроты, а также бронхоальвеолярной жидкости на бактериальную инфекцию не проводились. Больной был госпитализирован. На фоне антибактериальной терапии (амоксциллин + клавулановая кислота) отмечено разрешение пневмонии. Среди лиц КГ подтвержденных случаев инфекций нижних дыхательных путей выявлено не было.

Безопасность

В целом переносимость вакцинации была хорошей. Большинство поствакцинальных реакций (ПВР) у больных СпА и в КГ были местными (69%), носили легкий или умеренный характер (76%). У 3 больных ПсА и 1 больного АС наблюдалось развитие выраженной местной реакции в виде боли в руке, инфильтрата и гиперемии кожи от 8 до 15 см в диаметре, сопровождавшихся у 2 пациентов субфебрилитетом в течение 2 дней, у 2 других

(оба с ПсА) – фебрильной лихорадкой в течение 3 дней. Аналогичная выраженная местная реакция, сопровождающаяся фебрильной лихорадкой в течение 3 дней, наблюдалась у двух человек в КГ. В 5 из 6 указанных случаев симптомы были полностью купированы после назначения парацетамола и антигистаминных препаратов, 1 участник КГ с целью уменьшения выраженности симптоматики на 3-и сутки принимал метилпреднизолон 8 мг без предварительного согласования с врачом-исследователем. Один пациент с ПсА в течение суток после введения ППВ-23 отмечал диарею (до 4 раз), сопровождающуюся общей слабостью и повышением температуры до 37,2 °С, которые купировались самостоятельно. У одной пациентки 62 лет с АС, находящейся в безмедикаментозной ремиссии, на 5-е сутки после введения ППВ-23 зафиксировано развитие синовита правого коленного сустава (подтвержденного данными ультразвукового исследования), купированного внутрисуставным введением бетаметазона 1 мл, в течение последующих 12 месяцев наблюдения рецидивов синовита не отмечалось. Статистически значимых отличий в частоте ПВР (как местных, так и общих) между пациентами с АС и ПсА и участниками КГ не наблюдалось ($p \geq 0,3$).

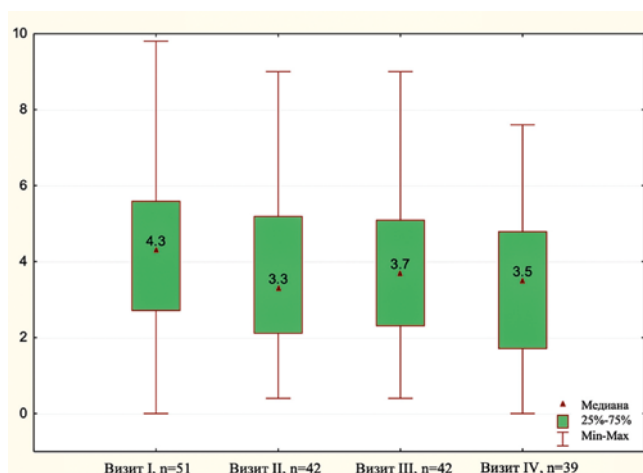


Рисунок 2. Динамика индекса BASDAI у больных АС на протяжении периода наблюдения
Примечание: p_{I-II} , p_{I-III} , $p_{I-IV} \geq 0,050$.

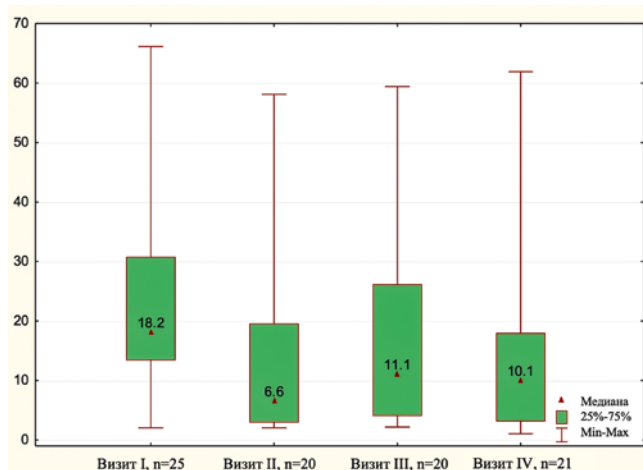


Рисунок 3. Динамика индекса DAPSA у больных ПсА на протяжении периода наблюдения
Примечание: $p_{I-II} = 0,030$; p_{I-III} , $p_{I-IV} \geq 0,050$.

Динамика показателей активности АС и ПсА отражена на рисунках 2 и 3.

В 97,4% случаев нами не было отмечено какого-либо значимого негативного влияния вакцинации ППВ-23 на активность АС и ПсА. Увеличение площади поражения кожи псориазом, а также тяжести псориаза не зарегистрировано ни у одного больного. Тем не менее в течение месяца после введения ППВ-23 обострение заболевания наблюдалось у 2 (2,6%) больных АС 28 и 25 лет. В клинической картине заболевания первой больной доминировали симптомы артрита периферических суставов. На момент включения в исследование пациентка получала монотерапию НПВП (СУЛЬФ был отменен за 2 месяца до вакцинации в связи с развитием аллергической реакции). При первичном осмотре диагностирован артрит правого коленного сустава, а значение индекса BASDAI составило 2,7 (низкая активность), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) были в норме (17 мм/ч по Вестергрену и 4,4 мг/л соответственно). Больной была проведена пункция правого коленного сустава с эвакуацией синовиальной жидкости и последующим внутрисуставным введением бетаметазона 1 мл, назначен прием ЛЕФ в дозе 20 мг в день. Через 3 недели после вакцинации – рецидив артрита коленных суставов, повышение температуры тела до 38 °С, общая слабость, СОЭ – 46 мм/ч по Вестергрену, СРБ – 20,1 мг/л. Обследована терапевтом по месту жительства, состояние расценено как обострение АС, к терапии добавлен метилпреднизолон в дозе 8 мг в день, на фоне которого лихорадка и артриты коленных суставов полностью купированы, отмечена нормализация лабораторных показателей воспаления. К третьему визиту значение индекса BASDAI у данной больной составило 0,8 (низкая активность), периферические артриты полностью отсутствовали. У другого пациента, имеющего низкую активность АС (BASDAI = 1,6) и нормальные острофазовые воспалительные показатели (СОЭ – 11 мм/ч по Вестергрену, СРБ – 4 мг/л), получавшего терапию СУЛЬФ 2 г в день в комбинации с НПВП, через 3 недели после введения ППВ-23 отмечено обострение хронического левостороннего иридоциклита, купированное ретробульбарным введением бетаметазона. Из анамнеза известно, что впервые острый левосторонний иридоциклит возник в 2019 году, был купирован ретробульбарным введением бетаметазона. В течение года до вакцинации обострения иридоциклита отсутствовали. За период наблюдения отмечен однократный рецидив иридоциклита через 11 месяцев после вакцинации ППВ-23. Учитывая развитие осложнений (макулярный отек, снижение зрения на левый глаз), больной был госпитализирован в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», где ему была инициирована терапия ГИБП (цертализумаба пэгол).

Обсуждение

Пневмококковая вакцинация у пациентов с ИВРЗ снижает риск тяжелых пневмококковых инфекций [10]. Тем не менее исследования клинической эффективности вакцинации от пневмококковой инфекции требуют сложного дизайна, больших когорт и длительных периодов наблюдения. Поэтому в качестве «суррогатного» маркера эффективности может быть использовано понятие «иммуногенность» вакцины. Иммуногенность вакцин против пневмококковой

инфекции обычно определяется по постиммунизационным титрам АТ против серотипов, имеющихся в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве «защитного», может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен [11].

Согласно полученным данным, у больных АС и ПсА в целом имела место достаточная иммуногенность ППВ-23, что выражалось в значимом повышении уровня пневмококковых антител через 1, 3 и 12 месяцев после вакцинации по сравнению с исходным уровнем. По данным литературы, МТ и ИФНО-α могут снижать гуморальный ответ на вакцину против пневмококковой инфекции, причем для МТ ингибирующий эффект в отношении выработки поствакцинальных АТ выражен в большей степени [12]. Однако в нашем исследовании прием указанных препаратов не оказывал значимого влияния на иммуногенность ППВ-23. Таким образом, мы разделяем мнение об отсутствии необходимости отмены МТ при угрозе обострения ИВРЗ [13].

В нашем исследовании продемонстрирована высокая профилактическая эффективность ППВ-23. Пневмококковая этиология единственного случая двусторонней полисегментарной пневмонии в отсутствие микробиологической верификации возбудителя, с нашей точки зрения, носит вероятный характер, хотя полностью не исключается. В связи с этим необходимо отметить следующее. Хорошо известно, что до 90% случаев пневмококковых инфекций вызывают бактерии 20–25 наиболее распространенных серотипов, основные из которых входят в состав ППВ-23. Однако набор серотипов пневмококковых популяций в различных географических регионах, как правило, существенно различается и изменяется со временем, что не исключает развитие инфекций, ассоциированных со штаммами, не входящими в состав ППВ-23. Кроме того, высокая эффективность ППВ-23 в отношении инвазивных пневмококковых инфекций полностью не исключает развитие пневмонии как таковой среди привитых [14].

В нашем исследовании частота местных ПВР у больных АС и ПсА составила 21%, что сходно с описанной в литературе для взрослого населения без аутоиммунных воспалительных заболеваний [15]. Мы наблюдали четыре случая выраженной местной гиперергической реакции по типу феномена Артюса, сопровождающейся фебрильной лихорадкой, которые имели место у 2 пациентов основной группы (оба – больные ПсА) и 2 человек в КГ. Развитие данной ПВР относится к редким поствакцинальным явлениям. Примечательно, что в нашем исследовании частота развития ПВР была сопоставима между основной и контрольной группами, а все имевшие место ПВР претерпели полное обратное развитие в течение нескольких дней без каких-либо последствий.

Несмотря на преобладание пациентов с умеренной и высокой активностью СпА на момент включения в исследование, негативного влияния вакцинации на течение заболевания не отмечено. Более того, не зарегистрированы новые клинически манифестные аутоиммунные феномены как у больных СпА, так у лиц без ИВРЗ. Полученные данные совпадают с мнением экспертов из Швейцарии, которые подчеркивают, что вакцинация ППВ-23 не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [16]. Вместе с тем нами описаны случаи рецидива

артрита коленных суставов, сопровождающегося повышением температуры тела, развившегося у больной АС на фоне изменения схемы лечения, а также обострения внескелетных проявлений АС (левосторонний иридоциклит) у другого пациента, получающего терапию НПВП и СУЛЬФ, возникшие спустя 3 недели после введения ППВ-23. Согласно национальному руководству по вакцинопрофилактике, развитие симптомов системного заболевания соединительной ткани, а также хронического артрита в течение 30 дней с момента введения инактивированной вакцины требует рассмотрения на предмет взаимосвязи с указанной вакциной [17]. Вместе с тем мы не располагаем достаточными данными для подтверждения взаимосвязи указанных событий и введением ППВ-23. С нашей точки зрения, принципиально важным положением для дифференциальной диагностики ПВР и истинного обострения ИВРЗ является наличие адекватной противовоспалительной терапии на момент вакцинации, которая в двух приведенных случаях отсутствовала.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о достаточной эффективности, иммуногенности (в том числе на фоне продолжающейся иммуносупрессивной терапии) и высокой безопасности ППВ-23 у больных АС и ПсА. Данная вакцина может быть рекомендована для широкого внедрения в практику курации указанных пациентов.

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

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Государственное задание № 1021051503137–7.

Список литературы / References

1. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; 29 (1): 19–34.
2. Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. Pulmonology. 2019; 29 (1): 19–34. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
3. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, et al. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Oct 13; 12: 1759720x20962618. DOI: 10.1177/1759720x20962618. PMID: 33133244; PMCID: PMC7576917.
4. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. J Adv Res. 2018 Sep 19; 15: 87–93. DOI: 10.1016/j.jare.2018.09.003. PMID: 30581616; PMCID: PMC6300460.
5. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. J Epidemiol Community Health. 2012 Dec; 66 (12): 1177–81. DOI: 10.1136/jech-2011-200168. Epub 2012 Apr 6. PMID: 22493476.
6. Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., и др. Коморбидные инфекции у больных спондилоартритами: частота, структура, факторы риска. Современная ревматология. 2023; 17 (4): 64–70.
7. Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., et al. Comorbid infections in patients with spondyloarthritis: Frequency, structure and risk factors. Modern Rheumatology Journal. 2023; 17 (4): 64–70. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-4-64-70
8. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Ann Rheum Dis. 2016 Jun; 75 (6): 1016–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208174. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26489703.
9. Moltó A, Gossec L, Poiradeau S, et al. Evaluation of the impact of a nurse-led program of systematic screening of comorbidities in patients with axial spondyloarthritis: The results of the COMEDSPA prospective, controlled, one-year randomized trial. Semin Arthritis Rheum. 2020 Aug; 50 (4): 701–708. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.012. Epub 2020 May 27. PMID: 32521324.
10. Дубинина Т.В., Гайдуклова И.З., Годзенко А.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (4): 344–350.
11. Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A., et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2017; 55 (4): 344–350. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350

9. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 22–35.
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. Modern Rheumatology Journal. 2018; 12 (2): 22–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-22-35>
10. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. Arthritis Res Ther. 2015; 17 (1): 151. DOI: 10.1186/s13075-015-0663-9. PMID: 26048579; PMCID: PMC4481118.
11. Rasmussen S.L., Fuursted K., Nielsen K.A., et al. Pneumococcal Antibody Protection in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases with Varying Vaccination Status. Scand J Rheumatol. 2020; 49 (5): 353–360. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1732459>
12. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2018; 36 (39): 5832–5845. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.039.
13. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar; 75 (3): 449–464. DOI: 10.1002/acr.25045. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36597813; PMCID: PMC10291822.
14. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, et al. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: A review of available evidence. Expert Rev Vaccines. 2021; 20 (3): 243–256. DOI: 10.1080/14760584.2021.1880328.
15. Козлов РС. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4 (1): 61–9.
Kozlov RS. Modern possibilities of specific prevention of pneumococcal infections. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2002; 4 (1): 61–9. (In Russ.)
16. Bühler S, Eperon G, Ribi C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14159. DOI: 10.4414/sm.w.2015.14159.
17. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
Vaccines and vaccination. National Guidelines. Brief edition. Ed. V. V. Zverev, R.M. Khaitov. M.: GEOTAR-Media, 2014. 640 p.

Статья поступила / Received 29.09.23
Получена после рецензирования / Revised 09.10.23
Принята к публикации / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Баранова Марина Михайловна, м.н.с. лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. E-mail: baranovamarina103@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-5264-337x

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0003-4327-6720

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Верижникова Жанна Григорьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний. ORCID: 0000-0002-4829-5210

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

Автор для переписки: Баранова Марина Михайловна.
E-mail: baranovamarina103@gmail.com

About authors

Baranova Marina M., Researcher at Laboratory for Studying Comorbid Infections and Vaccination Prevention. E-mail: baranovamarina103@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-4829-5210

Muravyeva Natalia V., PhD Med., senior researcher at Laboratory for Studying Comorbid Infections and Vaccination Prevention. ORCID: 0000-0003-4327-6720

Belov Boris S., DM Sci (habil.), head of Laboratory for Studying Comorbid Infections and Vaccination Prevention. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Verizhnikova Zhanna G., researcher at Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases. ORCID: 0000-0002-4829-5210

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

Corresponding author: Baranova Marina M. E-mail: baranovamarina103@gmail.com

Для цитирования: Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Верижникова Ж.Г. Опыт применения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных анкилозирующим спондилитом и псориазическим артритом. Медицинский алфавит. 2023; (31): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>.

For citation: Baranova M.M., Muravyeva N.V., Belov B.S., Verizhnikova Zh.G. Experience with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Medical alphabet. 2023; (31): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-15-20>.



Определение антинуклеарных антител: рекомендации EFLM, EASI, ICAP и РАМЛД

А. А. Новиков¹, Е. Н. Александрова¹, Г. В. Лукина¹, С. П. Казаков²

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

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

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных международных и российских рекомендаций исследования антинуклеарных антител (АНА) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП), включающий описание наиболее важных методических аспектов, отобранных на основе накопленной к настоящему моменту доказательной базы. Основная цель лабораторной диагностики ИВРЗ и АИЗП – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии. Положительные результаты определения АНА являются одним из основных лабораторных маркеров ИВРЗ и АИЗП, входя в число диагностических критериев этих заболеваний. «Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови служит непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ). В качестве подтверждающих тестов используются антиген-специфичные методы твердофазного иммуноанализа. В отечественной литературе АНА, тестируемые методом НРИФ, традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Стандартизация исследования АНА создает предпосылки для снижения внутри- и межлабораторной вариабельности полученных результатов, способствует оптимизации взаимодействия между специалистами лаборатории и врачами-клиницистами в вопросах назначения и клинической интерпретации лабораторных тестов. Решение проблемы стандартизации определения АНА становится особенно важным в связи с ростом числа лабораторий, выполняющих данный тест, и увеличением количества его определений, назначаемых не только ревматологами, но и врачами других специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обзор, антинуклеарные антитела, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунные заболевания печени.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансирования.

Methodological aspects of antinuclear antibodies detection: EFLM, EASI, ICAP AND RAMLD recommendations

A. A. Novikov¹, E. N. Aleksandrova¹, G. V. Lukina¹, S. P. Kazakov²

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

²Academic Educational Centre for Translational and Fundamental Medicine of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

This is a review of international and Russian recommendation for the study of antinuclear antibodies (ANA) in autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIRD) and autoimmune liver diseases (ALD), including a description of the most important methodological aspects. The main purpose of laboratory diagnostics of AIRD and ALD is to obtain objective information about the presence and immunopathological changes, which is an important tool for early diagnosis, assessment of activity, severity, prognosis of the disease and the effectiveness of therapy. The positive results of ANA determination are the main laboratory markers of AIRD and ALD, being among the diagnostic criteria for diseases. The 'gold standard' and primary screening method for determining ANA in serum is the indirect immunofluorescence assay (IFA). Antigen-specific solid phase assays methods are used as confirmatory tests. Standardization of the ANA determination contributes for reducing the intra- and inter-laboratory variability of the results, helps to optimize the interaction between laboratory specialists and clinicians in matters of prescribing and clinical interpretation of ANA tests. Solving the problem of ANA detection standardization is important because of the growing number of laboratories performing these tests and an increased referring for this investigation from rheumatologists and another medical specialist.

KEYWORDS: antinuclear antibodies, autoimmune inflammatory rheumatic diseases, autoimmune liver diseases, literature review.

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

Funding. The authors declare no funding for the study.

Методология

При создании международных рекомендаций использовался метод Delphi, целью которого является получение достоверной информации в процессе обмена экспертными мнениями. На первом этапе положениям, сформированным рабочей группой по диагностике аутоиммунных заболеваний Европейской организации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM), были присвоены сте-

пени доказательности: А – согласно экспериментальным данным или литературным источникам, В – мнение эксперта. Вторым этапом являлась открытая оценка этих положений участниками Европейской инициативной группы по стандартизации лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний (EASI) и Международного консенсуса по паттернам антинуклеарных антител (АНА) (ICAP) с присвоением баллов от 1 до 5, где 1 – полное

несогласие, а 5 – абсолютное одобрение. На финальной стадии 149 анонимных экспертов, привлеченных EASI из разных стран, оценивали положения рекомендаций по шкале от 0 (абсолютное согласие) до 9 (максимальная поддержка). Для каждого положения были рассчитаны медиана и процент высоких баллов при двух различных пороговых значениях (оценка ≥ 8 или ≥ 7 по 9-балльной шкале) (см. табл.) [1].

АНА при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ)

Уже более 60 лет определение АНА занимает центральное место в лабораторной диагностике ИВРЗ. АНА являются ключевым иммунологическим маркером системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена (СШ), системной склеродермии (ССД), смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСД), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) [2]. АНА могут выявляться методом непрямой иммунофлюоресценции (так называемый анти-нуклеарный фактор – АНФ) с использованием клеток линии HEp-2 (НРИФ-HEp-2) или SSA/Ro60-трансфицированных клеток HEp-2000 (НРИФ-HEp-2000). Методы твердофазного иммуноанализа (МТИ) – иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот (ИБ), мультиплексный иммунный анализ позволяют определить множество АНА, включая классификационные маркеры СКВ (антитела к dsDNA, Sm-антигену), СШ (антитела к SSA/Ro), ССД (антитела к топоизомеразе-I/Sc170, CENP-B, PPK-полимеразе III), СЗСД (антитела к U1-RNP) и ИВМ (антитела к Jo1), как одиночно, так и группами [2].

НРИФ-HEp-2 обладает высокой диагностической чувствительностью (ДЧ), но низкой диагностической специфичностью (ДС). Высокая ДЧ позволяет считать данный метод «золотым стандартом» первичного, скринингового определения АНА [3, 4].

Диагностическая точность МТИ варьирует в зависимости от фирмы-производителя тест-систем, при этом данные методы показывают высокую ДС и низкую ДС по сравнению с НРИФ-HEp-2. Диагностические характеристики определения АНА зависят и от диагностируемого заболевания, например определение АНФ обладает более высокой ДЧ по сравнению с МТИ при ССД, чем при СШ [5–7]. Важно отметить, что вероятность наличия ИВРЗ возрастает вместе со степенью позитивности результатов выявления АНА любым из методов [8–11]. Поскольку ни один из методов не обладает идеальными диагностическими характеристиками, наиболее эффективным подходом к определению АНА становится сочетание НРИФ-HEp-2 и МТИ, так как при этом достигается практически идеальный баланс ДЧ и ДС [2].

В новые классификационные критерии раннего АНА-позитивного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), принятые Международной организацией клинических исследований в детской ревматологии (PRINTO), вошла позитивность по АНФ в титре $\geq 1:160$, выявленная дважды с интервалом 3 месяца [12]. Ранний возраст и наличие АНФ в титрах $1:80$ – $1:320$ может являться предиктором развития офтальмологических осложнений у пациентов с этим заболеванием [13–15].

АНА при аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП)

Серопозитивность по АНФ включена в классификационные критерии аутоиммунного гепатита (АИГ), разработанные в 1999 году Международной группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG), наряду с необходимостью выявления антител к гладкой мускулатуре (ASMA), микросомам печени и почек (LKM-1). Аутоантитела рекомендуются определять методом НРИФ с использованием в качестве субстрата печени крысы или HEp-2 клеток в случае выявления АНФ. Диагностическим является титр $1:80$ [16]. В 2008 году IAIHG приняты упрощенные диагностические критерии АИГ, где позитивность по АНФ или ASMA в титре $1:40$ дает 1 балл, а обнаружение АНФ или ASMA $1:80$ или анти-LKM-1 $1:40$ или наличие антител к растворимому антигену печени (SLA/LP), выявленных МТИ, вносит 2 балла (проверить по тексту в первоисточнике). В связи с тем, что при НРИФ-HEp-2 интенсивность свечения АНА выше, чем при использовании в качестве субстрата печени крысы, рекомендуется результат, полученный данным методом, разделить на 2 [17]. Согласно мнению IAIHG, выявление АНА, ASMA, анти-LKM-1, антимитохондриальных антител (АМА) и антител к цитоплазматическому антигену печени первого типа (анти-LC1) методом НРИФ должно проводиться на тройном тканевом субстрате (ТТС), включающем криосрезы печени, почек и желудка грызунов. Клинически значимый титр в данном случае составляет $1:40$. Для пациентов до 18 лет диагностическими являются титры $1:20$ для АНА и ASMA, а также $1:10$ для анти-LKM-1. В случае обнаружения АНА, следует повторить исследование методом НРИФ-HEp-2 для конкретизации типов свечения [18]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) подчеркивается важность использования ТТС, так как именно он позволяет надежно дифференцировать АИГ первого типа, характеризующийся наличием АНА и ASMA, от АИГ второго типа, при котором присутствуют анти-LKM-1 и анти-LC1. Подчеркивается, что для взрослых положительным результатом является титр $\geq 1:40$, а для детей – $\geq 1:20$ [19].

Для выявления первичного билиарного холангита (ПБХ) среди пациентов с хроническим внутрипеченочным холестазом EASL рекомендует определение АМА, выявляющихся у более чем 90% лиц, страдающих этим заболеванием. Стандартом определения АМА является НРИФ с использованием ТТС, несмотря на существование данных о неидеальной ДС данного метода. Еще одним способом обнаружения АМА служит НРИФ-HEp-2. Наличие этих аутоантител можно предположить при присутствии митохондриального свечения AC-21, согласно Международному консенсусу о классификации типов свечения антинуклеарных антител (ICAP). Однако окончательно об обнаружении АМА можно говорить только после подтверждения с помощью антиген-специфичных МТИ. Обнаружение АМА на ТТС и ИБ является высокоспецифичными методами, они хорошо коррелируют между собой, тогда как ДЧ НРИФ-HEp-2 составляет всего лишь около 25% [20, 21].

Антитела к Sp100, а также к gp210, о присутствии которых могут свидетельствовать такие типы свечения при НРИФ-HEp-2, как множественные точки в ядре (AC-6)

и ядерное мембранное точечное (АС-12), также часто выявляются при ПБХ. Антиген-специфичными методами для их определения служат ИФА и ИБ [22, 23].

АНА у здоровых лиц

Для верной интерпретации тестов по определению АНФ важно иметь представление о его распространенности среди здорового населения. По данным китайских и американских авторов, обследовавших 20 970 и 4754 человек соответственно, положительные результаты встречались у 14% при использовании верхней границы позитивности (cut-off) 1 : 100 / 1 : 80 или у 6% (cut-off 1 : 320). С примерно такой же частотой – 12,9% (cut-off 1 : 80) – выявляли АНФ и бразильские исследователи [24]. При изучении немецкой ($n = 1199$) и бельгийской ($n = 279$) групп здоровых лиц показано больше случаев обнаружения слабоположительных результатов определения АНФ ($\approx 33,5\%$). Встречаемость АНФ была более частой у женщин и в целом возрастала с возрастом. В целом, по данным метаанализа, опубликованном к настоящему моменту, ДС при cut-off 1 : 80 составляет 91,3%, при 1 : 40 – 79,2% [25].

Исследования ряда авторов посвящены частоте обнаружения АНФ у здоровых детей, которая варьирует от 12 до 15%. Наиболее часто он выявляется у девочек в пубертатном периоде [26–28].

Интересно отметить, что у 33,1% здоровых лиц с положительным АНФ присутствует ядерный плотный мелкокрапчатый тип (или паттерн) свечения DFS-70 (АС-2), обычно (за исключением нескольких случаев у больных с СКВ) не встречающийся у пациентов с ИВРЗ, у которых наиболее часто выявляются такие характерные ядерные типы свечения, как крупнокрапчатое (АС-5), гомогенное (АС-1), центромерное (АС-3) [25, 29].

АНА при неаутоиммунных заболеваниях

АНФ может выявляться и при таких неаутоиммунных заболеваниях, как гипертония, дислипидемия, подагра с частотой около 12% (cut-off 1 : 80), солидные опухоли и онкогематологические заболевания – у 20% пациентов с преобладанием ядерного мелкокрапчатого (АС-4) и АС-2 – типов свечения [30–32].

Выбор оптимальной границы нормы при определении АНФ

Одним из важных вопросов стандартизации определения АНА НРИФ-НЕР-2 является выбор оптимального cut-off. Согласно совместному предложению Института клинической и лабораторной стандартизации (CLSI), EASI и Международного союза иммунологических сообществ (IUIS) аномальным следует считать титр АНФ выше значения 95-го перцентиля в здоровой местной популяции. EASI/IUIS и методические рекомендации Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛД) предлагают считать базовым скрининговым разведением сыворотки для взрослых пациентов 1 : 160, как оптимально отражающее соотношение ДЧ и ДС метода определения АНФ с помощью НРИФ-НЕР2 [33–36]. Полагают, что данный исходный титр также приемлем и при иммунологическом обследовании детей с ревматологическими заболеваниями [9].

Дифференциация типов (паттернов) свечения АНА

Важную роль в стандартизации тестирования АНФ на НЕР2 клетках при САРЗ играет разработанная ICAP номенклатура типов ядерного, цитоплазматического и митотического свечения, включающая 30 вариантов «антиклеточных» (anti-cell, AC) паттернов с описанием их клинического значения (Россия, Нидерланды и Бразилия выпустили собственные адаптации номенклатуры ICAP) [36–41]. Выделены типы свечений, которые могут быть правильно определены только экспертами, специализирующимися на диагностике аутоиммунных заболеваний, так как в рутинных лабораториях в связи с отсутствием должного опыта зачастую неверно интерпретируют результаты определения АНФ, в особенности цитоплазматические и митотические паттерны.

Среди ядерных свечений наибольшим диагностическим значением обладают паттерны АС-3 и ядерное гомогенное (АС-1), наименьшим – АС-2 (DFS-70). Из редких ядерных свечений стоит выделить АС-6 – множественные точки в ядре, АС-11 – ядерное мембранное гладкое и ядерное мембранное точечное – АС-12, высокая ассоциация которых с АИЗП подтверждена в широкомасштабных ретроспективных исследованиях [42–44]. Часто встречаются и комбинации нескольких паттернов. Например, совместное определение двух и более таких типов свечения, как АС-3, -12, -6 и -21, позволяет заподозрить наличие у пациента ПБХ [45].

Наибольшим диагностическим значением при ИВРЗ обладают такие типы свечения ядра, как центромерный (АС-3), гомогенный (АС-1), мелкокрапчатый (АС-4), крупнокрапчатый (АС-5), нуклеолярный гомогенный, нуклеолярный глыбчатый, нуклеолярный точечный (АС-8, -9, -10), множественные точки в ядре (АС-6), а из цитоплазматических паттернов – это плотный мелкокрапчатый (АС-19) и мелкокрапчатый (АС-20). При диагностике ПБХ важно обращать внимание на присутствие АС-6, -11, -12 ядерных паттернов и цитоплазматического митохондриального АС-21. При АИГ в ядре часто обнаруживаются АС-1, -4, -5 типы свечения, в цитоплазме – АС-15 (фибрилярное линейное). Все типы свечения, кроме центромерного (АС-3), нуждаются в подтверждении антиген-специфичными МТИ [1]. Отдельное внимание следует уделять паттерну АС-2 плотное мелкокрапчатое (DFS-70) свечение в связи с крайней сложностью его визуальной верификации при НРИФ-НЕР-2. Определение антител к DFS-70 должно в обязательном порядке включать в себя подтверждающий антиген-специфичный тест [29, 46].

Автоматизация определения АНФ

В последнее время в лабораторную практику все больше входят автоматизированные диагностические платформы (АДП) для определения АНА методом НРИФ. АДП показывают хорошую согласованность ($\approx 94\%$) с визуальной интерпретацией результатов НРИФ-НЕР-2. Эти системы достаточно стабильно определяют простые паттерны при высокой интенсивности свечения препарата, но низкая флюоресценция АНФ заметно ухудшает качество их работы. Также АДП плохо распознают некоторые ядерные паттерны, например АС-6, -7, митотические типы свечения

АС-24, -25, практически все цитоплазматические и смешанные типы свечения. В связи с этим на данном этапе технологического развития АДП целесообразно использовать на первичном этапе сортировки результатов определения АНФ на отрицательные и положительные [47].

Форма отчета о выявлении АНФ

Отчет о результатах исследования АНА-НРИФ-НЕР-2 в обязательном порядке должен включать информацию о титре и типе свечения АНФ в соответствии с номенклатурой ICAP. Отечественная модель подобного отчета

Таблица
Основные методические положения современных рекомендаций
по определению АНА-НРИФ-НЕР2

Определение АНА-НРИФ-НЕР-2	Уровень достоверности	Delphi (баллы)		
		Медиана	Процент высоких значений	
			≥ 8	≥ 7
Отчет о результатах исследования АНА-НРИФ-НЕР-2 должен включать информацию о титре и типе свечения АНФ	A	9	96	97
Значение титров АНФ				
Увеличение титра прямо пропорционально вероятности наличия ИВРЗ или АИЗП	A	8	83	92
Не существует титра, обладающего оптимальными ДЧ и ДС при ИВРЗ	A/B	8	89	92
Учет титра полезен при интерпретации результатов теста	B	8	82	95
АНА у здоровых лиц				
АНА обнаруживаются у довольно большого количества здоровых лиц, в частности частота их обнаружения возрастает с возрастом. Это следует принимать во внимание при интерпретации результатов теста	A/B	9	95	99
АНА при детских ревматологических заболеваниях				
Значение учета низких титров для скрининга ревматологических заболеваний у детей не доказано	A	8	78	91
Типы свечения (паттерны)				
Описание типов свечения может нести полезную клиническую информацию и служить основанием для назначения антиген-специфических подтверждающих тестов	A	9	93	97
Клиническая значимость теста зависит от правильности определения паттерна	A	8	82	93
Совпадение результатов АНА-НРИФ-НЕР-2 и МТИ антиген-зависимых подтверждающих тестов повышает клиническую информативность результатов, полученных обоими методами	A	9	94	99
Наибольшим клиническим значением обладают: ядерные типы свечения – АС-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -9, -10, -11, -12; цитоплазматические паттерны – АС-15, -19, -20, -21	A/B	8	86	96
Автоматизированные диагностические платформы (АДП)				
Могут применяться для первичного разделения результатов на положительные и отрицательные, при этом окончательное решение должно оставаться за экспертом	A/B	9	81	93
Все результаты о титрах и типах свечения полученные с использованием АДП, должны быть подтверждены экспертом	A	9	93	99
МТИ для скринингового выявления АНА				
Диагностические характеристики МТИ для скрининга / диагностики ИВРЗ зависят от заболевания и качества тест-систем	A	9	91	100
Не существует МТИ для диагностики ИВРЗ, обладающих идеальными ДЧ и ДС	A	9	93	98
Сочетания МТИ и АНА-НРИФ-НЕР-2 значительно повышает диагностическую эффективность и клиническую значимость определения АНА при ИВРЗ	A	9	88	98

разработана на основе межлабораторного консенсуса с учетом рекомендаций ICAP и требований ГОСТ Р ИСО 15189:2015 и содержится в методических рекомендациях РАМЛД «Современные стандарты исследования антинуклеарного фактора при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях» 2023 года [36, 37, 49].

Заключение

В настоящее время происходит значительный рост количества исследований АНА-НРИФ-НЕР2, назначаемых ревматологами и врачами других специальностей в качестве «золотого стандарта» при скрининге ИВРЗ, включая СКВ, ССД, БШ/СШ и ИВМ, а также АИЗП. Для обеспечения качественного взаимодействия клинко-диагностических и иммунологических лабораторий с клиническими подразделениями медицинских учреждений необходимо внедрение в рутинную практику современных стандартов определения АНФ, разработанных на основе клинических рекомендаций и межлабораторного консенсуса, по вопросам, касающимся скрининговых и конечных титров АНФ, АС-номенклатуры типов ядерного, цитоплазматического и митотического свечения, порядка выполнения и перечня подтверждающих антиген-специфических тестов, создания унифицированной формы отчета о результатах исследования АНФ.

Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.

Список литературы/ References

- Bonroy C, Vercammen M, Fierz et. al. European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) Working Group 'Autoimmunity Testing', the European Autoimmune Standardization Initiative (EASI) and International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP). Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. Clin Chem Lab Med. 2023 Mar 29; 61 (7): 1167–1198. DOI: 10.1515/cclm-2023-0209.
- Bossuyt X, De Langhe E, Borghi MO, Meroni PL. Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2020; 16: 715–26.
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1420–2.
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis 2014; 73: 17–23.
- Bossuyt X, Fieus S. Detection of antinuclear antibodies: Added value of solid phase assay? Ann Rheum Dis 2014; 73: e10.
- Orme ME, Andalucia C, Sjoglander S, Bossuyt X. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay vs. indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018; 32: 521–34.

7. Bizzaro N. Can solid-phase assays replace immunofluorescence for ANA screening? *Ann Rheum Dis* 2020; 79: e32.
8. Willems P, De Langhe E, Claessens J, Westhovens R, Van Hoeyveld E, Poesen K, et al. Screening for connective tissue disease-associated antibodies by automated immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 909–18.
9. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Marien G, Blockmans D, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 801–8.
10. Claessens J, Belmondo T, De Langhe E, Westhovens R, Poesen K, Hue S, et al. Solid phase assays vs. automated indirect immunofluorescence for detection of antinuclear antibodies. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 533–40.
11. Bossuyt X, Claessens J, De Langhe E, Belmondo T, Westhovens R, Hue S, et al. Antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and solid phase assays. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: e65.
12. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric Rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol* 2019; 46: 190–7.
13. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 66.
14. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1824–8.
15. Nordal EB, Songstad NT, Bernstrom L, Moen T, Straume B, Rygg M. Biomarkers of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis: Predictive value of antihistone antibodies and antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 2009; 36: 1737–43.
16. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929–38.
17. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169–76.
18. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: A consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004; 41: 677–83.
19. Miel-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 345–60.
20. Porcelli B, Terzuoli L, Bacarelli MR, Cinci F, Bizzaro N. How reliable is the detection of anti-mitochondrial antibodies on murine triple tissue? *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: e142–3.
21. Florin L, Rubben K, Vanhaecke A, Devreese K, De Keyser F, Smith V, et al. Evaluation of the primary biliary cholangitis-related serologic profile in a large cohort of Belgian systemic sclerosis patients. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 416–23.
22. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145–72.
23. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 202368 (8): 464–474.
24. Alexandrova E.N., Dorofeev A.S., Novikov A.A., Sandler Yu. G. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (literature review). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 202368 (8): 464–474.
25. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-Hep-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 191–200.
26. Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, Hutchinson K. Antinuclear antibody quantitation: Calibration and harmonization adjustment via population interrogation. *J Appl Lab Med* 2022; 7: 46–56.
27. Sperotto F, Cuffaro G, Brachi S, Seguso M, Zulian F. Prevalence of antinuclear antibodies in schoolchildren during puberty and possible relationship with musculoskeletal pain: A longitudinal study. *J Rheumatol* 2014; 41: 1405–8.
28. Hilario MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LE. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr* 2004; 43: 637–42.
29. Somers EC, Monrad SJ, Warren JS, Solano M, Schnaas L, Hernandez-Avila M, et al. Antinuclear antibody prevalence in a general pediatric cohort from Mexico City: Discordance between immunofluorescence and multiplex assays. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 1–8.
30. Bonroy C, Schouwers S, Berth M, Stubbe M, Piette Y, Hoffman I, et al. The importance of detecting anti-DFS70 in routine clinical practice: Comparison of different care settings. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1090–9.
31. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S, Hongsongkiet S, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 292–8.
32. Mohammed ME, Abdelhazif K. Autoantibodies in the sera of breast cancer patients: Antinuclear and anti-double stranded DNA antibodies as example. *J Cancer Res Therapeut* 2015; 11: 341–4.
33. Agustinelli RA, Rodrigues SH, Mariz HA, Prado MS, Andrade LEC. Distinctive features of positive anti-cell antibody tests (indirect immunofluorescence on Hep-2 cells) in patients with nonautoimmune diseases. *Lupus* 2019; 28: 629–34.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI I/LA2-A. Quality assurance for the indirect immunofluorescence test for autoantibodies to nuclear antigen (IF-ANA). Approved guideline. USA: CLSI; 1996.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI I/LA02-A2. Quality assurance of laboratory tests for autoantibodies to nuclear antigens: (1) indirect fluorescence assay for microscopy and (2) microtiter enzyme immunoassay methods. Wayne, PA, USA: CLSI; 2006.
36. Damoiseaux J, Agmon-Levin N, Van Berk M, Chopyak V, Eriksson C, Heijnen I, et al. From ANA-screening to antigen-specificity: An EASI-survey on the daily practice in European countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 539–46.
37. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Ключкина Н.Г., Васильев В.И., Казаков С.П. Современные стандарты исследования антинуклеарного фактора при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях. Методические рекомендации. Москва, 2023.
38. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Klyukvina N.G., Vasiliev V.I., Kazakov S.P. Modern standards for the study of antinuclear factor in systemic autoimmune rheumatic diseases. Guidelines. Moscow, 2023.
39. Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, et al. ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021 – the 6th workshop and current perspectives. *J Appl Lab Med* 2022; 7: 322–30.
40. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody Hep-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol* 2015; 6: 412.
41. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of Hep-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 879–89.
42. Cruvinel WM, Andrade LEC, von Mühlen CA, Dellavance A, Ximenes AC, Bichara CD, et al. V Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on Hep-2 cells. *Adv Rheumatol* 2019; 59: 28.
43. van Beek AA, Schreurs MWJ, Offen HG, Bergkamp FJM, Damoiseaux JGMC. The updated Dutch guideline for laboratory diagnostics of ANA-associated autoimmune diseases. *Paper Nederland Van Beek et al. Nederlandsche Tijdschr Allerg Klin Immunol* 2021; 2: 58–64.
44. Van Hooves L, Broeders S, Chan EKL, Andrade L, de Melo Cruvinel W, Damoiseaux J, et al. Current laboratory and clinical practices in reporting and interpreting anti-nuclear antibody indirect immunofluorescence (ANA IIF) patterns: Results of an international survey. *Auto Immun Highlights* 2020; 11: 17.
45. Tebo AE, Schmidt RL, Kadkhoda K, Peterson LK, Chan EKL, Fritzler MJ, et al. The antinuclear antibody Hep-2 indirect immunofluorescence assay: A survey of laboratory performance, pattern recognition and interpretation. *Auto Immun Highlights* 2021; 12: 4.
46. Vermeersch P, Van den Bergh K, Blockmans D, Westhovens R, Bossuyt X. Anti-Golgi autoantibodies are not clinically associated with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 234–5.
47. Dellavance A, Cancado EL, Abrantes-Lemos CP, Hariz M, Marville V, Andrade LE. Humoral autoimmune response heterogeneity in the spectrum of primary biliary cirrhosis. *Hepatal Int* 2012; 7: 775–84.
48. Choi MY, Clarke E, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2017; 26: 1051–9.
49. Kim J, Lee W, Kim GT, Kim HS, Ock S, Kim IS, et al. Diagnostic utility of automated indirect immunofluorescence compared to manual indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies in patients with systemic rheumatic diseases: A systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48: 728–35.
50. von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on Hep-2 cells: Guidelines from the ICAP initiative. *Immunol Res* 2021; 69: 594–608.

Статья поступила / Received 16.10.23

Получена после рецензирования / Revised 20.10.23

Принята к публикации / Accepted 21.10.23

Сведения об авторах

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Казakov Сергей Петрович, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра трансляционной и фундаментальной медицины². ORCID: 0000-0001-6528-1059

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

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

Автор для переписки: Новиков Александр Александрович. E-mail: a.novikov@mknc.ru

Для цитирования: Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В., Казakov С.П. Определение антинуклеарных антител: рекомендации EFLM, EASI, ICAP и RAMLД. Медицинский алфавит. 2023; (31): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-21-25>.

About authors

Novikov Alexander A., DBio Sci (habil.), leading researcher at Clinical Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Aleksandrova Elena N., DM Sci (habil.), head of Clinical Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Lukina Galina V., DM Sci (habil.), professor, head of Rheumatology Dept¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Kazakov Sergei P., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Biochemistry and Immunopathology of Academic Educational Centre for Translational and Fundamental Medicine². ORCID: 0000-0001-6528-1059

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

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Novikov Alexander A. E-mail: a.novikov@mknc.ru

For citation: Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Lukina G.V., Kazakov S.P. Methodological aspects of antinuclear antibodies detection: EFLM, EASI, ICAP AND RAMLД recommendations. Medical alphabet. 2023; (31): 21–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-21-25>.

Статус питания и его связь с саркопеническим фенотипом состава тела и ожирением у женщин с ревматоидным артритом

Н. В. Торопцова, О. В. Добровольская, Н. В. Демин, М. В. Козырева

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить связь статуса питания с наличием саркопенического фенотипа состава тела и ожирения у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В исследование включена 121 женщина в постменопаузе с РА (средний возраст $62,1 \pm 7,9$ года). Нутритивный статус определяли по русскоязычной версии опросника Mini Nutritional Assessment (MNA). Композиционный состав тела изучали с помощью двуэнергетической рентгеновской денситометрии (программа «Все тело»). Также проведены клиническое и лабораторное обследование.

Результаты. У 42,1 % пациенток выявлен сниженный нутритивный статус. Лица со сниженным статусом питания имели более высокий показатель СОЭ и более высокую активность заболевания, оцененную по индексу DAS28 ($p = 0,024$ и $p = 0,003$ соответственно), большую 10-летнюю вероятность остеопоротических переломов всех основных локализаций ($p = 0,029$) и переломов бедра ($p = 0,016$). Установлены корреляции между состоянием питания, по опроснику MNA, и аппендикулярной мышечной массой ($r = 0,21$; $p = 0,044$), окружностью талии ($r = 0,32$; $p = 0,001$) и отношением окружностей талии и бедер ($r = 0,29$; $p = 0,006$), отрицательная ассоциация обнаружена с DAS28 ($r = -0,26$; $p = 0,009$). Однофакторный логистический регрессионный анализ показал взаимосвязь саркопенического фенотипа с потреблением кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут (отношение шансов [ОШ] = 7,55; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 3,09–18,44; $p < 0,001$), окружностью плеча недоминантной руки менее 25 см (ОШ = 6,51; 95% ДИ: 2,21–19,12; $p = 0,001$). Фенотип ожирения ассоциировался с окружностью плеча более 25 см (ОШ = 8,28; 95% ДИ: 2,78–24,66; $p < 0,001$) и недостаточностью витамина D в сыворотке крови (ОШ = 1,04; 95% ДИ: 1,00–1,07; $p = 0,043$).

Заключение. Частота сниженного статуса питания у женщин с РА в постменопаузальном периоде по MNA составила 42,1 %. Выявлена ассоциация между статусом питания по MNA, суточным потреблением кальция и саркопеническим фенотипом. Для фенотипа ожирения связи со статусом питания получено не было.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, композиционный состав тела, саркопения, ожирение, мальнутриция, постменопауза, статус питания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой». Государственное задание № 1021051403074–2.

Nutritional status and its association with sarcopenic body composition phenotype and obesity in women with rheumatoid arthritis

N. V. Toroptsova, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Demin, M. V. Kozyreva

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

SUMMARY

Purpose of the study. To evaluate the association of nutritional status with the presence of a sarcopenic body composition phenotype and obesity in postmenopausal women with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The study included 121 postmenopausal women with RA (mean age 62.1 ± 7.9 years). Nutritional status was determined using the Russian version of the Mini Nutritional Assessment (MNA) questionnaire. Body composition was studied using dual-energy X-ray densitometry ('Whole Body' program). Clinical and laboratory examinations were also carried out.

Results. Reduced nutritional status was detected in 42.1 % of patients. Individuals with reduced nutritional status had a higher ESR and higher disease activity as assessed by the DAS28 index ($p = 0.024$ and $p = 0.003$, respectively), a greater 10-year likelihood of osteoporotic fractures of all major sites ($p = 0.029$) and hip fractures ($p = 0.016$). Correlations were established between nutritional status, according to the MNA questionnaire, and appendicular muscle mass ($r = 0.21$; $p = 0.044$), waist circumference ($r = 0.32$; $p = 0.001$) and waist-to-hip ratio ($r = 0.29$; $p = 0.006$), a negative association was found with DAS28 ($r = -0.26$; $p = 0.009$). Univariate logistic regression analysis showed an association of the sarcopenic phenotype with dietary calcium intake less than 500 mg/day (odds ratio [OR] = 7.55; 95% confidence interval [CI]: 3.09–18.44; $p < 0.001$), the shoulder circumference of the non-dominant arm is less than 25 cm (OR = 6.51; 95% CI: 2.21–19.12; $p = 0.001$). Obesity phenotype was associated with upper arm circumference greater than 25 cm (OR = 8.28; 95% CI: 2.78–24.66; $p < 0.001$) and serum vitamin D deficiency (OR = 1.04; 95% CI: 1.00–1.07; $p = 0.043$).

Conclusions. The incidence of reduced nutritional status in postmenopausal women with RA according to MNA was 42.1 %. An association was found between MNA nutritional status, daily calcium intake and the sarcopenic phenotype. No association with nutritional status was found for the obesity phenotype.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, body composition, sarcopenia, obesity, malnutrition, postmenopause, nutritional status.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the content of this article.

Funding. The study was carried out as part of the research work of the Research Institute for Rheumatology n.a. V. A. Nasonova (Moscow, Russia). State assignment No. 1021051403074–2.

Нутритивный статус – это совокупность клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих соотношение мышечной и жировой ткани в составе тела пациента. Синонимичными являются термины «мальнутриция», «питательный статус», «состояние питания», «статус питания». Ранее статус питания изучался в основном для разработки нутритивной поддержки пациентов, проходящих лечение в хирургических, онкологических и реанимационных отделениях. Однако обнаружение связи между мальнутрицией и патогенезом различных терапевтических заболеваний привело к тому, что все больше исследований статуса питания проводится у пациентов в клиниках внутренних болезней [1–3]. Р. Tian с соавт. изучили результаты, полученные в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), у взрослых пациентов с ревматоидным артритом (РА) ($n = 1976$). На основании проведенного анализа обнаружена связь между мальнутрицией и повышением риска смертности от любых причин в выборке больных РА и был сделан вывод о необходимости проведения скрининга для выявления недостаточности питания [4]. Однако к настоящему моменту в России результатов исследований нутритивного статуса у пациентов с РА недостаточно.

К причинам, способствующим дисбалансу композиционного состава тела, как элемента состояния питания, у пациентов с РА могут быть отнесены высокая активность провоспалительных цитокинов, снижение физической активности из-за поражения суставов, гормональные нарушения, в том числе вызванные терапевтическим применением глюкокортикоидов (ГК) [5, 6]. Указанные факторы негативно влияют на мышечную и костную ткань, способствуя развитию вторичной саркопении (СП) и остеопороза. Кроме того, уменьшение количества мышечной массы, в свою очередь, может быть основной причиной ограничения двигательной активности и способствовать развитию ожирения у больных РА. Терапия ГК также вызывает ухудшение белкового и энергетического обмена у пациентов, так как вызывает поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся нарушениями всасывания и переваривания пищи [7, 8].

Представленные нами ранее результаты показали, что сниженный статус питания ассоциировался с повышенным риском переломов бедра по FRAX и наличием остеопоротического фенотипа состава тела [9].

Целью настоящей работы явилась оценка связи статуса питания с наличием саркопенического фенотипа состава тела и ожирения у женщин в постменопаузе с РА.

Материал и методы

В исследование включали женщин от 40 до 75 лет в постменопаузе с достоверным РА, установленным на основании критериев ACR/EULAR (2010) с функциональной недостаточностью суставов I–II класса, подписавших информированное согласие. Критериями не включения были: нарушения памяти и психические расстройства; миопатии; асептические некрозы костей, образующих крупные суставы конечностей; имплантированные металлоконструкции позвоночника, тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых суставов; заболевания

с возможным отрицательным воздействием на костную ткань (например, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, хронический гепатит). Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» (протокол № 02 от 27 января 2022 года).

На каждую участницу исследования была заполнена индивидуальная карта, включавшая демографические, анамнестические данные и результаты проведенных исследований. С помощью русскоязычной версии опросника Mini Nutritional Assessment (MNA) проведена оценка статуса питания. Анкета MNA содержит 18 пунктов, касающихся соматического и психического состояния человека, его пищевых привычек, самооценки питания, некоторых антропометрических показателей. Ответы анкетированного переводятся в баллы и ранжируются следующим образом: 24,0–30,0 балла – нормальный пищевой статус, 17,0–23,5 балла – риск мальнутриции, менее 17,0 балла – мальнутриция. Опросник MNA доступен в открытом доступе на сайте www.mna-elderly.com [10]. Кроме того, у лиц, включенных в исследование, определяли суточное поступление кальция с продуктами питания на основании заполнения анкеты недельного потребления молочных продуктов.

Антропометрические показатели включали расчет индекса массы тела (ИМТ) на основании определения роста и веса, измерение окружностей недоминантных конечностей (голень и плечо), талии и бедер.

Помимо рутинных лабораторных показателей (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], С-реактивного белка [СРБ], определяемого высокочувствительным методом, биохимических параметров – общий белок, альбумин, общий холестерин), оценивали содержание 25(OH)D в сыворотке крови.

Всем женщинам проведена двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual X-ray Absorptiometry, DXA) (Lunar, GE, США), включавшая сканирование по программе «Все тело» и определение минеральной плотности кости (МПК) в стандартных областях измерения. Для анализа использовали абсолютные показатели общей и аппендикулярной мышечной массы (ОММ и АММ соответственно), общей и аппендикулярной жировой массы (ОЖМ и АЖМ соответственно) и относительные – аппендикулярный мышечный и жировой индексы (АМИ и АЖИ соответственно). Эти индексы определяли как отношение АММ и АЖМ к квадрату роста. АММ меньше 15,0 кг или АМИ меньше 5,5 кг/м² свидетельствовали о наличии саркопенического фенотипа. Критерием фенотипического ожирения по данным денситометрии являлась ОЖМ $\geq 35\%$.

Полученные данные проанализированы с помощью программного обеспечения Statistica (Data Analysis Software System v. 12; www.statsoft.com). Результаты описательной статистики представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm CO$) при соответствии данных закону нормального распределения или медианы и интервала 25-й, 75-й процентиля ($Me [Q25; Q75]$) при отсутствии нормального распределения. Сравнительный анализ выполнен с использованием U-тест Манна – Уитни и критерия χ^2 (хи-квадрат). Для установления взаимосвязей между показателями использовались корреляционный анализ (r – коэффициент корреляции) по Спирмену и логистический регрессионный

Таблица 1
Характеристика обследованной группы

Параметр	n = 121
Возраст, лет, M ± CO	62,1 ± 7,9
Рост, м; Me [Q25; Q75]	1,60 [1,56; 1,65]
Вес, кг; Me [Q25; Q75]	66,0 [58,6; 73,7]
ИМТ, кг/м ² ; M ± CO	26,0 ± 4,9
Продолжительность постменопаузы, лет; Me [Q25; Q75]	13,0 [6,0; 18,0]
Потребление кальция с пищей, мг/сут; Me [Q25; Q75]	613,4 [454,0; 831,0]
Сопутствующие заболевания органов ЖКТ, n (%):	
• заболевания пищевода*, n (%)	54 (44,6)
• язвенная болезнь, n (%)	13 (10,7)
• желчекаменная болезнь, n (%)	20 (16,5)
Наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе, n (%):	
• позвонков, n (%)	21 (17,4)
• периферических костей, n (%)	39 (32,2)
Длительность РА, лет, Me [Q25; Q75]	12 (9,9)
РФ**, n (%)	27 (22,3)
АЦЦП+***, n (%)	9,0 [5,0; 15,0]
СОЭ, мм/ч; Me [Q25; Q75]	103 (85,1)
СРБ, мг/л; Me [Q25; Q75]	100 (82,6)
DAS28, баллов; M ± CO	23,0 [13,0; 50,0]
Остеопороз, n (%)	7,4 [1,4; 19,2]
Остеопения, n (%)	5,06 ± 1,15
Фенотип ожирения по DXA, n (%)	55 (45,4)
Саркопенический фенотип, n (%)	45 (37,2)
Прием базисных противовоспалительных препаратов, n (%)	85 (70,2)
Прием ГИБП, n (%)	40 (33,1)
Прием глюкокортикоидов (ГК) более 3 месяцев, n (%)	101 (83,5)
Длительность приема ГК, лет; Me [Q25; Q75]	44 (36,4)
Кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте); Me [Q25; Q75]	70 (57,9)
	3,0 [1,7; 8,0]
	6114 [2794; 16881]

Примечание: * – эзофагиты, гастроэзофагеальный рефлюкс; ** – РФ – ревматоидный фактор, РФ+ – позитивность по РФ; *** – АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, АЦЦП+ – позитивность по АЦЦП.

Таблица 2
Характеристика женщин с РА со сниженным и нормальным нутритивным статусом по MNA

Показатель	Сниженный нутритивный статус, n = 51	Нормальный нутритивный статус, n = 70	p
Возраст, лет; M ± CO	62,3 ± 8,9	61,8 ± 7,0	> 0,05
ИМТ, кг/м ² ; M ± CO	25,2 ± 4,8	26,7 ± 4,9	> 0,05
Длительность постменопаузы, лет; Me [Q25; Q75]	14 [6; 19]	11 [5; 18]	> 0,05
Длительность РА, лет; Me [Q25; Q75]	10 [4; 20]	8 [5; 15]	> 0,05
СОЭ, мм/ч; Me [Q25; Q75]	30 [18; 54]	19 [13; 42]	0,024
СРБ, мг/л; Me [Q25; Q75]	9,5 [1,4; 29,6]	6,3 [1,3; 12,0]	0,076
25(OH)D, нг/мл; Me [Q25; Q75]	25,8 [17,0; 36,0]	30,0 [23,5; 37,0]	> 0,05
DAS28, баллов; M ± CO	5,44 ± 1,10	4,81 ± 1,10	0,003
Общий белок, г/л; Me [Q25; Q75]	72,6 [70,3; 77,9]	72,7 [68,9; 75,1]	> 0,05
Альбумин, г/л; Me [Q25; Q75]	44,8 [40,5; 46,9]	44,0 [41,6; 46,4]	> 0,05
Общий холестерин, ммоль/л; Me [Q25; Q75]	5,6 [4,8; 6,2]	5,5 [4,9; 5,9]	> 0,05
Эзофагит, n (%)	5 (9,8)	8 (11,4)	> 0,05
Язвенная болезнь, n (%)	10 (19,6)	10 (14,3)	> 0,05
Желчекаменная болезнь, n (%)	7 (13,7)	14 (20,0)	> 0,05
Потребление кальция с пищей, мг/сут; Me [Q25; Q75]	571,5 [435,4; 833,6]	668,2 [463,1; 635,4]	> 0,05
Потребление кальция менее 500 мг/сут; n (%)	20 (39,2)	23 (32,9)	0,069
10-летняя вероятность переломов по FRAX* (%); Me [Q25; Q75]:			
• основных локализаций	21,0 [14,0; 29,0]	15,0 [12,0; 21,0]	0,029
• бедра	4,9 [1,9; 7,5]	2,6 [1,3; 4,5]	0,016
Остеопороз, n (%)	26 (51,0)	29 (41,4)	> 0,05
Остеопения, n (%)	19 (37,3)	26 (37,1)	> 0,05
ОММ, кг; Me [Q25; Q75]	37,8 [33,9; 40,7]	38,5 [34,9; 42,0]	> 0,05
АММ, кг; Me [Q25; Q75]	15,5 [14,0; 17,4]	16,0 [14,5; 17,8]	> 0,05
АМИ, кг/м ² ; Me [Q25; Q75]	6,1 [5,6; 6,8]	6,3 [5,7; 7,0]	> 0,05
АЖМ, кг; Me [Q25; Q75]	11,9 [9,1; 14,7]	12,3 [9,4; 15,1]	> 0,05
АЖИ, кг/м ² ; Me [Q25; Q75]	4,7 [3,3; 5,9]	4,9 [4,0; 6,1]	> 0,05
ОЖМ (%); Me [Q25; Q75]	38,8 [34,3; 43,7]	40,4 [35,0; 46,2]	> 0,05

анализ, результаты которого представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 %-ный доверительный интервал ОШ (95 % ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,050$.

Результаты

С учетом критериев включения и не-включения в анализ включены результаты обследования 121 женщины (средний возраст – 62,1 ± 7,9 года). По величине ИМТ избыточную массу тела или ожирение имели 43 (35,5 %) и 24 (19,8 %) женщины соответственно. У 9 (7,4 %) пациенток менопауза была преждевременная, у 4 (3,3 %) – ранняя, а у 3 (2,5 %) – поздняя. Отмечено сниженное потребление кальция с продуктами питания по группе в целом, в том числе у 36 (29,8 %) женщин оно составляло менее 500 мг/сут. У 100 (82,6 %) обследованных лиц обнаружено снижение МПК, при этом остеопороз диагностирован у 55 (45,4 %) пациенток (табл. 1).

В соответствии с результатами заполнения опросника MNA сниженный нутритивный статус отмечен у 51 (42,1 %) женщины, при этом мальнотриция выявлена только у 2 (1,6 %) пациенток. В сравнительном анализе проанализированы данные в зависимости от нутритивного статуса (табл. 2).

Выявлены различия между группами по величине СОЭ и DAS28, они были значимо больше у лиц со сниженным статусом питания. Также у этих пациенток была выше 10-летняя вероятность остеопоротических переломов как всех основных локализаций, так и переломов бедра ($p = 0,029$ и $p = 0,016$ соответственно). Кроме того, у женщин с нормальным статусом питания медианы ОТ и отношения ОТ/ОБ были значимо больше, чем у пациенток с мальнотрицией и риском мальнотриции (табл. 2).

Установлены прямые корреляционные связи между оценкой нутритивного статуса по опроснику MNA и АММ ($r = 0,21$; $p = 0,044$), ОТ ($r = 0,32$; $p = 0,001$) и отношением ОТ/ОБ ($r = 0,29$; $p = 0,006$), отрицательная ассоциация обнаружена с DAS28 ($r = -0,26$; $p = 0,009$). Общий балл опросника MNA не коррелировал с показателями состояния жировой ткани. Выявлены отрицательные взаимосвязи между ИМТ и СОЭ ($r = -0,19$; $p = 0,036$), уровнем 25(OH)D ($r = -0,23$; $p = 0,044$) и общего белка

($r = -0,23$; $p = 0,210$), положительные корреляции установлены между ИМТ и АММ ($r = 0,59$; $p < 0,001$) и АМИ ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Суточное потребление кальция было ассоциировано с АММ и АМИ ($r = 0,25$, $p = 0,008$ и $r = 0,19$, $p = 0,039$ соответственно), а отрицательная связь этого показателя выявлена с DAS28 ($r = -0,20$; $p = 0,044$).

Не было корреляционной связи между показателями мышечной и жировой ткани и уровнем общего белка, альбумина, общего холестерина и 25(OH)D в сыворотке крови.

В корреляционном анализе не установлено ассоциации показателя FRAX с параметрами состояния питания, несмотря на выявленные различия между группами пациенток со сниженным и нормальным нутритивным статусом.

Для определения факторов статуса питания, ассоциированных с наличием того или иного фенотипа состава тела, проведен однофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

В ходе проведения однофакторного анализа установлены ассоциации саркопенического фенотипа с потреблением кальция с продуктами питания менее 500 мг/сут, ИМТ и окружностью плеча недоминантной руки менее 25 см ($p < 0,001$). Не обнаружено связи с оценкой статуса питания по опроснику MNA, заболеваниями ЖКТ, частотой потребления продуктов, богатых белком и лабораторными показателями.

Фенотип ожирения был ассоциирован с окружностью недоминантного плеча более 25 см и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ($p < 0,001$ и $p = 0,043$ соответственно). Не выявлено ассоциации фенотипа ожирения с нутритивным статусом по опроснику MNA, суточным поступлением кальция с пищей, частотой потребления белковых продуктов и биохимическими параметрами (табл. 4).

Обсуждение

РА наряду с поражением суставов часто сопровождается развитием системных проявлений, к которым относят пониженный аппетит, усталость, повышенную утомляемость, слабость. Общая симптоматика может быть обусловлена не только хроническим воспалительным процессом, но и нарушением состояния питания, которое

Продолжение таблицы 2

Окружности недоминантных конечностей, см; Ме [Q25; Q75]:			
• плечо	29,0 [24,0; 31,0]	29,0 [27,2; 32,0]	> 0,05
• голень	34,0 [31,8; 37,0]	35,0 [33,0; 37,0]	> 0,05
Окружность талии (ОТ), см; Ме [Q25; Q75]	83,0 [76,0; 94,0]	89,3 [82,0; 97,0]	0,027
Окружность бедер (ОБ), см; Ме [Q25; Q75]	101,0 [97,0; 105,0]	101,0 [95,0; 107,0]	> 0,05
Отношение ОТ/ОБ; Ме [Q25; Q75]	0,83 [0,77; 0,89]	0,87 [0,83; 0,95]	0,011

Примечание: * – приведены результаты определения риска по FRAX без включения МПК ШБ.

Таблица 3
Взаимосвязь саркопенического фенотипа с параметрами статуса питания у пациентов с РА

Показатели	Саркопения	
	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,99 (0,95–1,05)	0,864
ИМТ	0,77 (0,68–0,87)	< 0,001
Заболевания пищевода	1,85 (0,57–6,05)	0,304
Язвенная болезнь	0,48 (0,14–1,60)	0,233
Желчекаменная болезнь	0,40 (0,12–1,31)	0,128
Нутритивный статус по MNA ниже 24 баллов	1,61 (0,74–3,49)	0,223
Потребление кальция менее 500 мг/сут	7,55 (3,09–18,44)	< 0,001
Общий белок	1,00 (0,92–1,09)	0,995
Альбумин	1,02 (0,92–1,13)	0,648
Общий холестерин	1,04 (0,70–1,55)	0,850
25(OH)D	1,03 (0,99–1,06)	0,115
Окружность плеча менее 25 см	6,51 (2,21–19,12)	< 0,001

Таблица 4
Взаимосвязь фенотипа ожирения с параметрами статуса питания у пациентов с РА

Показатели	Ожирение	
	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	0,99 (0,95–1,05)	0,982
Заболевания пищевода	0,18 (0,02–1,49)	0,110
Язвенная болезнь	1,19 (0,40–3,50)	0,751
Желчекаменная болезнь	1,02 (0,35–2,97)	0,965
Нутритивный статус по MNA ниже 24 баллов	1,34 (0,61–2,97)	0,464
Потребление кальция менее 500 мг/сут	1,46 (0,62–3,42)	0,375
25(OH)D ниже 30 нг/мл	1,04 (1,00–1,07)	0,043
Общий белок	1,07 (0,98–1,17)	0,121
Общий холестерин	1,26 (0,83–1,91)	0,269
Окружность плеча менее 25 см	8,28 (2,78–24,66)	< 0,001

часто определяется в клинической практике с помощью различных опросников. Такая объективизация нутритивного статуса широко распространена вследствие повсеместной доступности и отсутствия значительных временных затрат.

В нашем исследовании в качестве основного опросника использовалась анкета MNA, по результатам оценки которой 42,1 % постменопаузальных женщин с РА имели сниженный статус питания. В ряде исследований лиц с РА, в которых мальнутриция и риск мальнутриции тоже определялись с применением опросника MNA, частота сниженного статуса питания была сходной с полученными нами результатами (33,8 и 42,8 %), причем количество пациентов в этих работах также было сопоставимым с нашей группой [11, 12]. Статус питания по MNA в нашей работе умеренно коррелировал с АММ и отношением ОТ/ОБ ($p < 0,050$), в то же время не выявлено корреляции с показателями состояния жировой ткани (ОЖМ, АЖМ, АЖИ).

В группах, сформированных нами в зависимости от статуса питания, оказалось, что частота сопутствующих заболеваний органов ЖКТ не различалась. В то же время при первичном подсчете 10-летней вероятности переломов по FRAX без учета данных денситометрии она оказалась больше у женщин в постменопаузе со сниженным статусом питания как для основных остеопоротических переломов, так и для переломов бедра ($p < 0,005$).

В работах F. Petermann-Rocha с соавт. [13] и М.Н. Seo с соавт. [14] была установлена ассоциация между потреблением кальция и наличием саркопенического

фенотипа. Наши результаты как в сравнительном, так и в регрессионном анализе соотносятся с результатами этих исследований. В то же время в других работах такая взаимосвязь не была установлена [15, 16]. Однако в этих исследованиях потребление кальция составило более 800 мг/сут. В нашей группе в целом суточное потребление кальция было около 600 мг, а у лиц с саркопеническим фенотипом оно было значительно меньше (460 мг/сут). Еще меньшее потребление кальция отмечено М.Н. Seo *et al.*: у пациентов с СП – 316 мг/сут, с нормальной мышечной массой – 415 мг/сут [14]. Данные факты позволяют предположить, что назначение препаратов кальция в группах лиц с РА с низким его потреблением с пищей может оказаться профилактической мерой для предупреждения СП.

Обращает на себя внимание разница между числом пациенток в нашем исследовании, имевших ожирение по ИМТ (19,8 %) и по данным DXA (70,2 %). Это подтверждает мнение о том, что ИМТ сам по себе не отражает вклад жировой и мышечной массы в общий вес тела [17]. Систематический обзор 2021 года обобщил результаты семи проспективных исследований с общей численностью обследованных лиц почти 16 тысяч человек, продемонстрировал связь между избыточной жировой массой и повышенным риском смертности, на основании чего был сделан вывод о важности изучения композиционного состава тела, который обладает большей прогностической значимостью, чем определение только ИМТ [18].

В нашем исследовании не выявлено различий по потреблению продуктов, богатых белком, в зависимости от наличия саркопенического фенотипа или ожирения. Также не обнаружено связи между фенотипами состава тела и уровнем общего белка, альбумина в сыворотке крови. Нами получены данные, указывающие на то, что у пациентов с фенотипом ожирения был выше риск гиповитаминоза D.

Ограничениями исследования были следующие факторы: включались только женщины в постменопаузе; оценка состояния питания проводилась лишь с использованием опросника MNA и анкеты по потреблению кальция с молочными продуктами за неделю, предшествовавшую опросу. Использовались пороговые значения низких АММ и АМИ, разработанные для пожилых людей, а для диагностики ожирения по DXA использовался единый критерий (ОЖМ более 35 %), независимо от возраста обследованных лиц.

Сведения об авторах

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза.
Researcher ID: AAF-2921–2021. Scopus Author ID: 57197823569.
eLibrary SPIN: 1477–8189. ORCID: 0000–0002–2809–0197

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза.
Researcher ID: I-9030–2017. Scopus Author ID: 6507457856. eLibrary SPIN: 5650–2058.
ORCID: 0000–0003–4739–4302

Демин Николай Викторович, м.н.с. лаборатории остеопороза.
Researcher ID: AAF-3400–2021. Scopus Author ID: 7006802179.
ORCID: 0000–0003–0961–978

Козырева Мария Витальевна, м.н.с. лаборатории остеопороза.
Researcher ID: HHZ-3451–2022. ORCID: 0000–0003–0560–3495

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

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

Для цитирования: Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Демин Н.В., Козырева М.В. Статус питания и его связь с саркопеническим фенотипом состава тела и ожирением у женщин с ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2023; (31): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-26-30>.

Заключение

Среди обследованных женщин в постменопаузе с РА 42,1 % имели сниженный статус питания. Выявлена ассоциация между статусом питания, по опроснику MNA, и саркопеническим фенотипом. Кроме того, обнаружена связь потребления кальция с этим фенотипом. Для фенотипа ожирения связи со статусом питания получено не было.

Список литературы / References

- Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, et al. Malnutrition and Cachexia in Heart Failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (4): 475–486. DOI: 10.1177/0148607114566854.
- Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, et al. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 215–226. DOI: 10.2147/copd.S181322.
- Montagut-Martínez P, Pérez-Cruzado D, García-Arenas JJ. Nutritional Status Measurement Instruments for Diabetes: A Systematic Psychometric Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (16): 5719. DOI: 10.3390/ijerph17165719.
- Tian P, Xiong J, Wu W, et al. Impact of the malnutrition on mortality in Rheumatoid arthritis patients: A cohort study from NHANES 1999–2014. *Front Nutr.* 2023; 9: 993061. Published 2023 Jan 4. DOI: 10.3389/fnut.2022.993061.
- Güler-Yüksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102 (5): 592–606. DOI: 10.1007/s00223-017-0335-7.
- Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2018; 203: 1–5. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.09.002.
- dos Santos AT, Queiroz Assunção AA, Foschetti DA, et al. Assessment of nutritional and biochemical status in patients with rheumatoid arthritis undergoing pharmacological treatment. A pilot study. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9 (2): 4282–4290. www.ijcem.com. ISSN: 1940–5901/IIJCEM0015789
- Markaki AG, Gkiouras K, Papakitsos C, et al. Disease Activity, Functional Ability and Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study in Greece. *Mediterr J Rheumatol.* 2020; 31 (4): 406–411. Published 2020 Dec 28. DOI: 10.31138/mjr.31.4.406.
- Торопцова 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>
- Toroptsova 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. [In Russ.] <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-15-31-35>
- www.mna-elderly.com. Ссылка активна на 12.10.2023.
- Doubek JGC, Kahlow BS, Nishihara R, Skare TL. Rheumatoid arthritis and nutritional profile: A study in Brazilian females. *Int J Rheum Dis.* 2022; 25 (10): 1145–1151. DOI: 10.1111/1756-185x.14394
- Tariski W, Wójciga J, Jankowska-Palarko B. Association between Malnutrition and Quality of Life in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1259. Published 2021 Apr 12. DOI: 10.3390/nu13041259.
- Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas.* 2020; 133: 60–67. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.004.
- Seo MH, Kim MK, Park SE, et al. The association between daily calcium intake and sarcopenia in older, non-obese Korean adults: The fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV) 2009. *Endocr J.* 2013; 60 (5): 679–686. DOI: 10.1507/endocr.ej12-0395.
- ter Borg S, de Groot LC, Mijnders DM, et al. Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults: Results from the Maastricht Sarcopenia Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17 (5): 393–401. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.12.015.
- Verlaan S, Spray TJ, Bauer JM, et al. Nutritional status, body composition, and quality of life in community-dwelling sarcopenic and non-sarcopenic older adults: A case-control study. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 267–274. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.013.
- Kyle UG, Schutz Y, Dupont YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition.* 2003; 19 (7–8): 597–604. DOI: 10.1016/S0899-9007(03)00061-3.
- Sedlmeier AM, Baumeister SE, Weber A, et al. Relation of body fat mass and fat-free mass to total mortality: Results from 7 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113 (3): 639–646. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa339.

Статья поступила / Received 12.10.23
Получена после рецензирования / Revised 16.10.23
Принята к публикации / Accepted 18.10.23

About authors

Dobrovolskaya Olga V., PhD Med, researcher at Laboratory of Osteoporosis.
Researcher ID: AAF-2921–2021. Scopus Author ID: 57197823569.
eLibrary SPIN: 1477–8189. ORCID: 0000–0002–2809–0197

Toroptsova Natalia V., DM Sci (habil.), head of Laboratory of Osteoporosis.
Researcher ID: I-9030–2017. Scopus Author ID: 6507457856.
eLibrary SPIN: 5650–2058. ORCID: 0000–0003–4739–4302

Demin Nikolay V., junior researcher at Laboratory of Osteoporosis.
Researcher ID: AAF-3400–2021. Scopus Author ID: 7006802179.
ORCID: 0000–0003–0961–978

Kozyreva Maria V., junior researcher at Laboratory of Osteoporosis.
Researcher ID: HHZ-3451–2022. ORCID: 0000–0003–0560–3495

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

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

For citation: Toroptsova N.V., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Kozyreva M.V. Nutritional status and its association with sarcopenic body composition phenotype and obesity in women with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2023; (31): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-26-30>.



Сравнительный анализ течения COVID-19 и постковидного синдрома, вызванных ранними штаммами и штаммом омикрон, у пациентов с ревматическими заболеваниями

В. Н. Мухамадиева, Н. Г. Шамсутдинова, Т. Ю. Нуриахметова, Д. И. Абдулганиева

Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) и постковидного синдрома (ПКС), вызванных штаммом омикрон и более ранними штаммами, у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материалы и методы. В исследование был включен 271 пациент с НКИ. Для сравнительного анализа течения COVID-19 и ПКС были определены два периода: с марта 2020 по декабрь 2021 года – ранние штаммы, затем с ноября 2021 года – времени появления штамма омикрон. В анализируемой группе перенесших ранние штаммы COVID-19 было 214 (79%), омикрон – 57 (21%). Сравнительная оценка наличия ПКС и его особенностей проводилась через 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного COVID-19.

Результаты. Среди пациентов, перенесших НКИ, вызванную ранними штаммами, КТ-верифицированное поражение легких регистрировалось чаще, что определяло более высокую частоту госпитализаций. При этом в дебюте COVID-19 преобладали такие жалобы, как общая слабость, отсутствие вкуса и обоняния; пациентов чаще беспокоили периодическое ощущение жара, повышение температуры тела, а также одышка. В группе пациентов с НКИ, вызванной штаммом омикрон, чаще наблюдалась коморбидная патология. ПКС в группах пациентов с НКИ, вызванной ранними штаммами и штаммом омикрон, встречался с частотой 50,8 и 33,3% соответственно. В обеих группах скелетно-мышечные проявления оставались наиболее распространенным, депрессия чаще наблюдалась в группе НКИ, вызванной ранними штаммами. Частота жалоб, характерных для ПКС, сохранялась на высоком уровне на протяжении 6 месяцев, тенденция к снижению была отмечена к 9-му месяцу после перенесенного COVID-19. Обнаружено нарастание активности РЗ через 3 месяца после перенесенной НКИ в обеих группах.

Выводы. При НКИ, вызванной ранними штаммами, чаще имело место среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, а также развитие ПКС в течение 12 месяцев. Симптомы ПКС были наиболее выраженными в период от 3 до 6 месяцев и уменьшались к 9-му месяцу наблюдения. Активность РЗ нарастала и чаще наблюдалась через 3 месяца после COVID-19 вне зависимости от перенесенного штамма с тенденцией к снижению активности через 9 месяцев после перенесенной НКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция, ранние штаммы, штамм омикрон, ревматические заболевания, постковидный синдром.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of Covid-19 course and post-covid syndrome caused by early strains and omicron strain in patients with rheumatic diseases

V. N. Mukhamadiev, N. G. Shamsutdinova, T. Yu. Nuriakhmetova, D. I. Abdulganieva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

SUMMARY

Aim. To conduct a comparative analysis of the course of a new coronavirus infection (NCI) and post-Covid syndrome (PCS) caused by the Omicron strain and earlier strains in patients with rheumatic diseases (RD).

Materials and methods. 271 patients with NCI were included in the study. For a comparative analysis of the course of Covid-19 and PCS, two periods were defined: the first period was from March 2020 to December 2021 – early strains, the 2nd period was the appearance of the Omicron strain. In the analysed group, there were 214 (79%) people who had early strains of Covid-19 and 57 (21%) of Omicron. A comparative assessment of the presence of PCS and its characteristics was carried out 3, 6, 9, 12 months after Covid-19.

Results. Among patients who underwent NCI caused by early strains, CT-verified lung damage was recorded more often, which determined a higher frequency of hospitalizations. At the same time, the onset of Covid-19 presented with such symptoms as general weakness, lack of taste and smell; patients oftener bothered by periodic sensations of heat, increased body temperature, and shortness of breath. In the group of patients with NCI caused by the Omicron strain, comorbid pathology was determined oftener. PCS in groups of patients with NCI caused by early strains and the Omicron strain occurred with a frequency of 50.8% and 33.3%, respectively. In both groups, musculoskeletal manifestations remained the most common, with depression being commoner in the NCI group caused by early strains. The frequency of complaints characteristic of PCS remained at a high level for 6 months, a downward trend was noted by the 9th month after Covid-19. An increase in RD activity was found 3 months after the NCI in both groups.

Conclusions. In NCI caused by early strains, a moderate and severe course of the disease, as well as the development of PCD within 12 months, was more common. PCS symptoms were most severe between 3 and 6 months and decreased by the 9th month of follow-up. RD activity increased and oftener observed 3 months after Covid-19, regardless of the transferred strain, with a tendency to decrease activity 9 months after the NCI.

KEYWORDS: new coronavirus infection, early strains, Omicron strain, rheumatic diseases, post-Covid syndrome.

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

Актуальность

За три года, прошедших с тех пор как COVID-19 был признан глобальной пандемией, были достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении COVID-19 [1].

У пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) повышен риск госпитализаций и неблагоприятных исходов COVID-19. Это объясняется сложным сочетанием врожденных и приобретенных дефектов («дисбаланс») (иммуно)регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [2], иммуносупрессивной терапией, способствующей приглушению реакций как на естественную инфекцию, так и на вакцинацию, а также повреждением органов и систем в результате длительного течения РЗ [3, 4].

На сегодняшний день известно, что волна инфекции, вызванная вариантом омикрон, вызывает менее тяжелые исходы в общей популяции по сравнению с предыдущими волнами [5, 6]. Однако наблюдались ли такие улучшенные исходы также у людей с РЗ, остается малоизученным [1].

В предыдущих исследованиях изучались временные тенденции в исходах Covid-19 среди пациентов с РЗ до волны омикрона. По данным Y. Kawano и соавт. (2022), исходы COVID-19 у пациентов с РЗ улучшились с начала пандемии, в частности в эпоху омикрона выявлено снижение риска госпитализации на 71 % по сравнению с ранними штаммами. Несмотря на полученные данные, абсолютное число случаев тяжелой формы COVID-19 было таким же, как и при других волнах инфекции [1]. Исследование (2021), проведенное примерно через 6 месяцев после начала пандемии, выявило снижение количества госпитализаций, поступлений в отделение интенсивной терапии и летальных исходов среди пациентов зараженных более поздними штаммами [7]. Напротив, небольшое когортное исследование в Ирландии, проведенное R. Conway и соавт. (2022), не выявило улучшения показателей госпитализации или смертности в течение первых трех волн пандемии [8]. По результатам обзора греческого реестра COVID-19, C. Papagoras (2023), приобретение широкомасштабного иммунитета против SARS-CoV-2, особенно в результате вакцинации, а также доминирование штамма омикрон были определяющими факторами сокращения числа госпитализаций и смертей у пациентов с РЗ, как и среди населения в целом [9].

Таким образом, отмечаются различия в течениях и исходах COVID-19 среди пациентов с РЗ в разные волны COVID-19. Помимо этого, на данный момент нет исследований, оценивающих течение постковидного синдрома (ПКС) у пациентов с РЗ, перенесших штамм омикрон и сравнение с более ранними штаммами.

Цель работы: провести сравнительный анализ течения COVID-19 и ПКС у пациентов с РЗ, вызванного штаммом омикрон и более ранними штаммами.

Материалы и методы

В исследование был включен 271 пациент, наблюдавшийся в двух временных инфекционных госпиталях г. Казани (ГАУЗ «РКБ Минздрава РТ» и ГАУЗ

«ГКБ № 7») и амбулаторно с апреля 2020 по сентябрь 2022 года. Исследование получило одобрение локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ (выписка из протокола № 5 от 24 мая 2022 года). Все пациенты подписывали информированное согласие.

С ревматоидным артритом было включено 185 (68,2%) пациентов, со спондилоартритами (СпА) – 86 (31,8%). В группу СпА входили две нозологии: анкилозирующий спондилит (АС) – 47 (54,7%) и псориатический артрит (ПсА) – 39 (45,3%) человек.

Для сравнительного анализа течения COVID-19 и ПКС у пациентов, перенесших COVID-19, были определены два периода: с марта 2020 по декабрь 2021 года (доминирующие штаммы: альфа [Alpha, B.1.1.7], бета [Beta, B.1.351], гамма [Gamma, P. 1], дельта [Delta, B.1.617.2]) и с ноября 2021 года – времени появления штамма омикрон (Omicron, B.1.1.529) [10]. Согласно данным Роспотребнадзора Республики Татарстан, COVID-19 был вызван соответствующими штаммами в анализируемые периоды.

Среди пациентов, включенных в наше исследование, перенесших ранние штаммы COVID-19 было 214 (79%), омикрон – 57 (21%).

Каждый второй пациент имел хотя одну сопутствующую патологию. Распределение между пациентами, перенесшими ранние штаммы и штамм омикрон выглядело следующим образом: гипертоническая болезнь (ГБ) – 126 (58,9%) и 35 (61,4%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 40 (18,7%) и 14 (24,5%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 61 (28,5%) и 20 (35,1%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе – 6 (2,8%) и 4 (7,0%) соответственно.

Всем пациентам были проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр и клиническое обследование. Оценка характера течения, определение активности РЗ, а также наличия ПКС проводились через 3, 6, 9, 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Для выявления клинических симптомов, характерных для ПКС, нами применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19 [11]. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [12]. Для оценки депрессии – шкала Гамильтона (HDRS) [13]. Для диагностики астенического состояния использовалась шкала астенического состояния (ШАС) [14]. Для исследования выраженности когнитивных нарушений использовалась краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [15].

Математическая и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты. Нормальность распределения подтверждали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Если распределение было нормальным, то результаты представлены в виде $M \pm SD$,

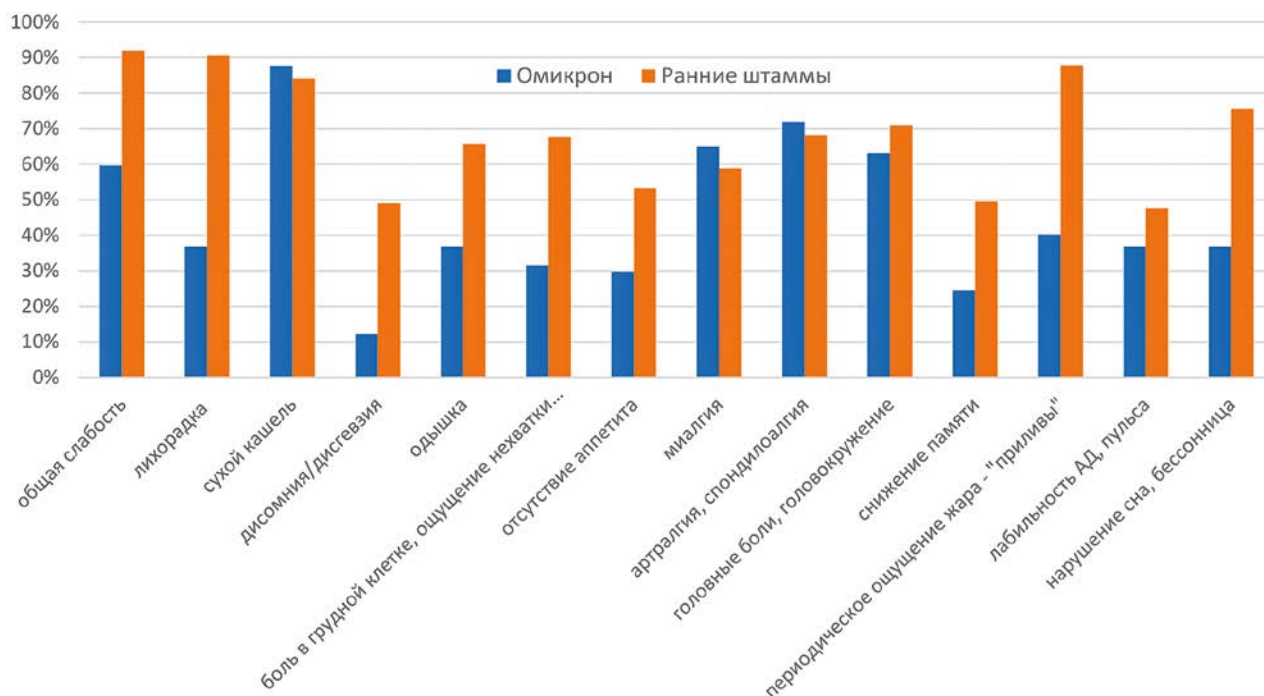


Рисунок 1. Симптомы дебюта COVID-19 у пациентов с РЗ, перенесших штамм омикрон и ранние штаммы COVID-19

Таблица 1
Характеристика пациентов с РА и СпА в период COVID-19, вызванного штаммом омикрон и более ранними штаммами

Характеристика пациентов		Ранние штаммы COVID-19, n = 214		Штамм омикрон COVID-19, n = 57	
		РА, n = 141	СпА, n = 73	РА, n = 44	СпА, n = 13
Пол	Мужчины	19 (34,1%)	40 (54,8%)	4 (9,0%)	5 (38,4%)
	Женщины	122 (86,5%)	33 (45,2%)	40 (91,0%)	8 (61,5%)
Возраст, лет		59,4 ± 9,7	46,8 ± 10,8	61,3 ± 9,3	52,6 ± 12,1
Продолжительность заболевания РЗ до COVID-19, лет		11,05 ± 7,00	11,4 ± 5,7	10,09 ± 6,10	7,07 ± 3,9
Обострение РЗ до COVID-19		76 (54,0%)*	45 (31,6%)	37 (84,0%)*	3 (23,0%)
ИМТ, кг/м ²		27,2 ± 4,1	23,5 ± 4,1	26,0 ± 6,1	26,5 ± 4,0
Коморбидность		115 (81,5%)	34 (46,5%)*	37 (84,0%)	11 (84,6%)*
КТ-верифицированное поражение легких		99 (46,2%)	37 (50,6%)	14 (31,8%)	4 (30,7%)
Госпитализация в ВИГ		63 (29,4%)*	16 (22,0%)	8 (18,1%)*	2 (15,3%)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении ранних штаммов и штамма омикрон. ИМТ – индекс массы тела, КТ – компьютерная томография, ВИГ – временный инфекционный госпиталь.

где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение. В этом случае для сравнения групп по количественным признакам использовался параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для независимых групп (в предположении равенства дисперсий в группах). Если распределение отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3], где Q1–25-й квартиль, Q3–75-й квартиль. В этом случае о достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна – Уитни, а при парных измерениях – критерию Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления различий симптомов в дебюте COVID-19,

сравнения признаков пациентов между нозологиями и в зависимости от перенесенного штамма использовался критерий χ^2 . В случае, когда частоты в таблице 2×2 представляли зависимые выборки, использовался χ^2 критерий Макнемара. Использовался метод одномерной логистической регрессии для оценки отношения шансов (ОШ) с указанием 95 %-ного доверительного интервала (95 %-ный ДИ).

Работа выполнялась в рамках гранта президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» [НШ-4321.2022.3]).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с РЗ и COVID-19, вызванным штаммом омикрон и более ранними штаммами

Характеристика пациентов		Ранние штаммы COVID-19, n = 214	Штамм омикрон COVID-19, n = 57	χ^2 p
Пол	Мужчины	59 (27,5%)	9 (15,7%)	–
	Женщины	155 (72,4%)	48 (84,2%)	–
РА		141 (65,8%)	44 (77,2%)	–
СпА		73 (34,1%)	13 (22,8%)	–
Возраст, лет		55,1 ± 11,5	59,3 ± 10,3	–
Продолжительность заболевания РЗ до COVID-19, лет		11,5 ± 6,5	9,4 ± 5,6	–
Обострение РЗ до COVID-19		154 (72,0%)	40 (70,1%)	$\chi^2 = 3,61$ $p > 0,050$
ИМТ, кг/м ²		26,30 ± 4,38	26,10 ± 5,58	–
Коморбидность		149 (69,6%)*	48 (84,2%)*	$\chi^2 = 2,27$ $p < 0,010$
КТ-верифицированное поражение легких		136 (63,5%)**	18 (31,5%)**	$\chi^2 = 36,26$ $p < 0,001$
Госпитализация в ВИГ		79 (36,7%)*	10 (17,5%)*	$\chi^2 = 106,04$ $p < 0,010$
Терапия ГКС до COVID-19		67 (31,3%)**	43 (45,6%)**	$\chi^2 = 55,84$ $p < 0,001$
Терапия МТХ до COVID-19		92 (43,0%)	23 (40,3%)	$\chi^2 = 66,23$ $p > 0,050$
Терапия СФ до COVID-19		18 (8,4%)	4 (7,0%)	$\chi^2 = 182,40$ $p > 0,050$
Терапия НПВП до COVID-19		139 (64,9%)	43 (75,4%)	$\chi^2 = 8,14$ $p > 0,050$
Терапия ГИБП до COVID-19		31 (14,4%)	0	–

Примечание: * – $p < 0,010$; ** – $p < 0,001$. РА – ревматоидный артрит, СпА – спондилоартрит, ИМТ – индекс массы тела, КТ – компьютерная томография, ГКС – глюкокортикостероиды, МТХ – метотрексат, СФ – сульфасалазин, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Результаты

При сопоставлении ранних штаммов и штамма омикрон было выявлено, что среди пациентов с ранними штаммами достоверно чаще в дебюте COVID-19 преобладали такие жалобы, как общая слабость – 197 (92,0%) против 34 (59,6%) ($\chi^2 = 5,02$; $p < 0,05$), отсутствие вкуса и обоняния – 105 (49,0%) против 7 (12,2%) ($\chi^2 = 87,94$; $p < 0,05$), пациентов чаще беспокоило периодическое ощущение жара – 188 (87,8%) против 23 (40,3%) ($\chi^2 = 0,08$; $p < 0,05$), повышение температуры тела – 194 (90,6%) против 21 (36,8%) ($\chi^2 = 0,00$; $p < 0,05$), а также одышка – 141 (65,8%) против 21 (36,8%) ($\chi^2 = 27,67$; $p < 0,05$) (рис. 1).

У пациентов с РА, по сравнению с пациентами со СпА, чаще наблюдалось обострение основного заболевания до дебюта COVID-19, вне зависимости от перенесенного штамма. Различий между возрастом, продолжительностью заболевания РЗ до COVID-19 и ИМТ между пациентами РА и СпА не было отмечено (табл. 1).

Среди пациентов, перенесших ранние штаммы, КТ-верифицированное поражение легких регистрировалось чаще по сравнению с штаммом омикрон (136 [63,5%] и 18 [31,5%] соответственно; $\chi^2 = 36,26$; $p < 0,001$), что потребовало большего числа госпитализаций пациентов в ВИГ (79 [36,7%] против 10 [17,5%] соответственно; $\chi^2 = 106,04$; $p < 0,010$). Однако пациенты с коморбидной патологией преобладали в группе перенесших штамм омикрон (48 [84,2%] против 149 [69,6%] $\chi^2 = 2,27$; $p < 0,01$) (табл. 2).

При анализе результатов опросника углубленной диспансеризации было выявлено, что ПКС среди пациентов с ранними штаммами и штаммом омикрон встречался с частотой 50,8 и 33,3% соответственно через 3 месяца после перенесенного COVID-19. В обеих группах скелетно-мышечные проявления оставались наиболее распространенными. Так, у пациентов, перенесших ранние штаммы, боль в суставах встречалась с частотой 40 (93,0%), а у пациентов, перенесших штамм омикрон, – 35 (77,7%) (ОШ = 0,204; 95% ДИ: 0,084–0,495). Вторая по частоте встречаемости жалоба – это усталость, и (или) мышечные боли, и (или) головная боль, и (или) дизавтономия, и (или) когнитивные нарушения. У пациентов, перенесших ранние штаммы, зафиксировано у 60 (86,0%), у перенесших штамм омикрон – 35 (77,7%).

Частота жалоб, характерных для ПКС, сохранялась на высоком уровне на протяжении 6 месяцев. Одышка и снижение переносимости физической нагрузки и (или) хронический кашель через полгода беспокоили почти половину опрошенных пациентов, перенесших ранние штаммы – 27 (47,1%), намного реже данная жалоба фиксировалась у пациентов, перенесших штамм омикрон – 13 (18,9%) (ОШ = 0,204; 95% ДИ: 0,084–0,495) (рис. 2).

Тенденция к снижению жалоб была отмечена к 9-му месяцу после перенесенного COVID-19. Так, было определено снижение частоты встречаемости усталости, и (или)

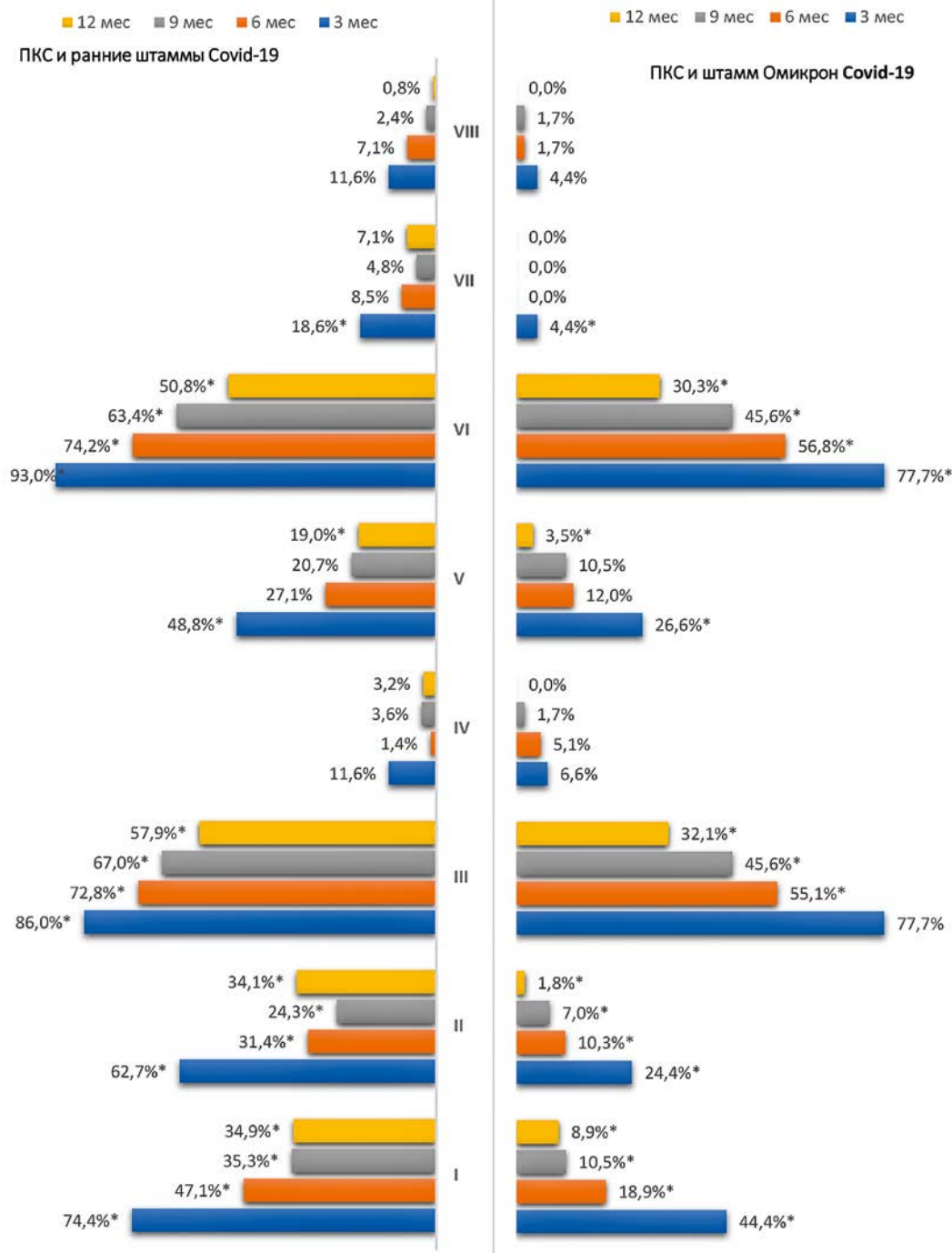


Рисунок 2. ПКС в динамике среди пациентов с РЗ, перенесших НКИ, вызванную ранними штаммами и штаммом омикрон

Примечание: * – $p < 0,05$. I – одышка и снижение переносимости физической нагрузки и (или) хронический кашель; II – боли в груди, и (или) сердцебиение, и (или) отеки нижних конечностей; III – усталость, и (или) мышечные боли, и (или) головная боль, и (или) дизавтономия, и (или) когнитивные нарушения; IV – нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19; V – выпадение волос или появление кожной сыпи; VI – боль в суставах; VII – потеря вкуса и (или) обоняния; VIII – сохранение повышенной температуры с момента выздоровления коронавирусной инфекции (COVID-19).

мышечной боли, и (или) головной боли, и (или) дизавтономии, и (или) когнитивных нарушений на 19% у пациентов, перенесших ранние штаммы ($p < 0,050$; χ^2 -критерий Макнемара), на 32% – штамм омикрон ($p < 0,001$; χ^2 -критерий Макнемара) на 9-й месяц визита по сравнению с 3-м месяцем. Аналогично боль в суставах снизилась на 29,6% у пациентов, перенесших ранние штаммы ($p < 0,001$; χ^2 -критерий Макнемара), на 32% – штамм омикрон ($p < 0,001$; χ^2 -критерий Макнемара).

Через год среди пациентов, перенесших ранние штаммы и штамм омикрон, боль в суставах встречалась в 50,8 и 30,3% случаев соответственно (ОШ = 0,422; 95% ДИ: 0,216–0,824), усталость, и (или) мышечные боли, и (или) головная боль, и (или) дизавтономия, и (или) когнитивные нарушения – в 57,9 и 32,1% случаев соответственно (ОШ = 0,344; 95% ДИ: 0,177–0,667), одышка и снижение переносимости физической нагрузки и (или) хронический кашель – в 34,1 и 8,9% случаев соответственно (ОШ = 0,183; 95% ДИ: 0,068–0,491).

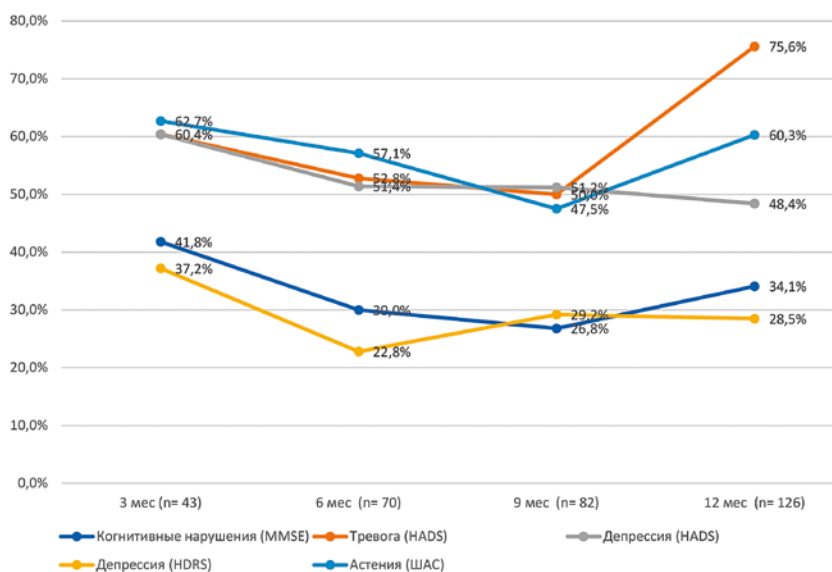


Рисунок 3. Наличие астении, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с РЗ, перенесших НКИ, вызванную ранними штаммами и штаммом омикрон

Для детализации астении, тревоги, депрессии и когнитивных нарушений мы применяли опросники HADS, HDRS, MMSE. У пациентов с РЗ, перенесших ранние штаммы, достоверно чаще регистрировалась депрессия (HADS) по сравнению со штаммом омикрон – 16 (37,2 %) против 5 (11,1 %) на 3-й месяц после НКИ ($p < 0,05$). Когнитивные нарушения (MMSE) достоверно чаще регистрировались у пациентов, перенесших ранние штаммы, по сравнению со штаммом омикрон – 43 (34,1 %) против 10 (17,8 %) соответственно на 12-й месяц ($p < 0,05$). Пациенты, как правило, испытывали трудности с заданиями на внимание и счет (рис. 3).

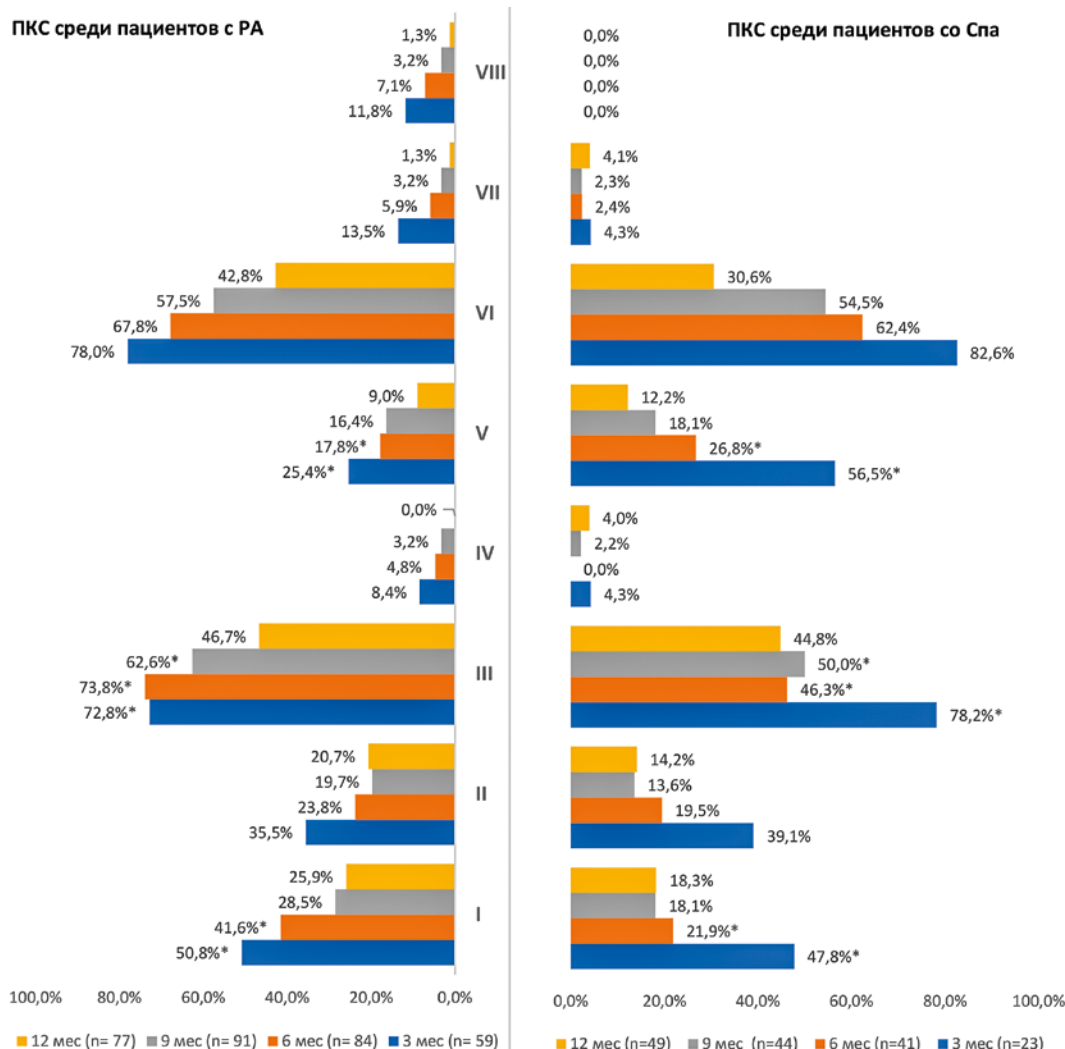


Рисунок 4. Сравнительный анализ ПКС, согласно опроснику углубленной диспансеризации, среди пациентов с РА и СПА в динамике. Примечание: * – $p < 0,05$. I – одышка и снижение переносимости физической нагрузки и (или) хронический кашель; II – боли в груди, и (или) сердцебиение, и (или) отеки нижних конечностей; III – усталость, и (или) мышечные боли, и (или) головная боль, и (или) дисавтономия, и (или) когнитивные нарушения; IV – нестабильное течение сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19; V – выпадение волос или появление кожной сыпи; VI – боль в суставах; VII – потеря вкуса и (или) обоняния; VIII – сохранение повышенной температуры с момента выздоровления коронавирусной инфекции (COVID-19).

При разделении на нозологии среди пациентов с РА, по сравнению с пациентами со СПА, преобладали жалобы на одышку и снижение переносимости физической нагрузки и (или) хронического кашля на протяжении полугода – 30 (50,8%) и 35 (41,6%) против 11 (41,8%) и 9 (21,9%) соответственно ($p < 0,05$); усталости, и (или) мышечных болей, и (или) головной боли, и (или) дизавтономии, и (или) когнитивных нарушений 62 (73,8%) и 57 (62,6%) против 19 (46,3%) и 20 (50,0%) на 6-й, 9-й месяцы соответственно ($p < 0,05$). Однако выпадение волос и появление кожной сыпи чаще отмечали у пациентов со СПА – 13 (56,5%) и 11 (26,8%) против 15 (25,4%) и 15 (17,8%) на 3-й, 6-й месяцы соответственно ($p < 0,05$), особый вклад в распространении данных симптомов внесли пациенты с псориатическим артритом. Стоит отметить, что жалобы на усиление болей в суставах, согласно опроснику, являлись ведущими и наиболее распространенными симптомами ПКС. Достоверно значимых отличий между нозологиями получено не было, но в динамике отмечается тенденция к снижению частоты встречаемости данной симптоматики через 9 месяцев (рис. 4).

Далее мы оценили активность РЗ до инфицирования COVID-19. В целом пациенты обеих групп были сопоставимы по активности РЗ, за исключением высокой степени активности, которая преобладала среди лиц, перенесших ранние штаммы, по сравнению со штаммом омикрон – 33 (15,5%) против 4 (6,2%); $p < 0,031$ (рис. 5).

Оценивая активность РЗ в динамике, мы выявили, что максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ, было зафиксировано через 3 месяца вне зависимости от перенесенного штамма COVID-19 (рис. 6). В динамике в обеих группах отмечается тенденция к снижению активности заболевания к 9-му месяцу после перенесенной НКИ с увеличением количества пациентов с низкой степенью активности на 12-й месяц вне зависимости от перенесенного штамма. Так, было выявлено среди пациентов, пере-



Рисунок 5. Активность РЗ до COVID-19 в зависимости от перенесенного штамма

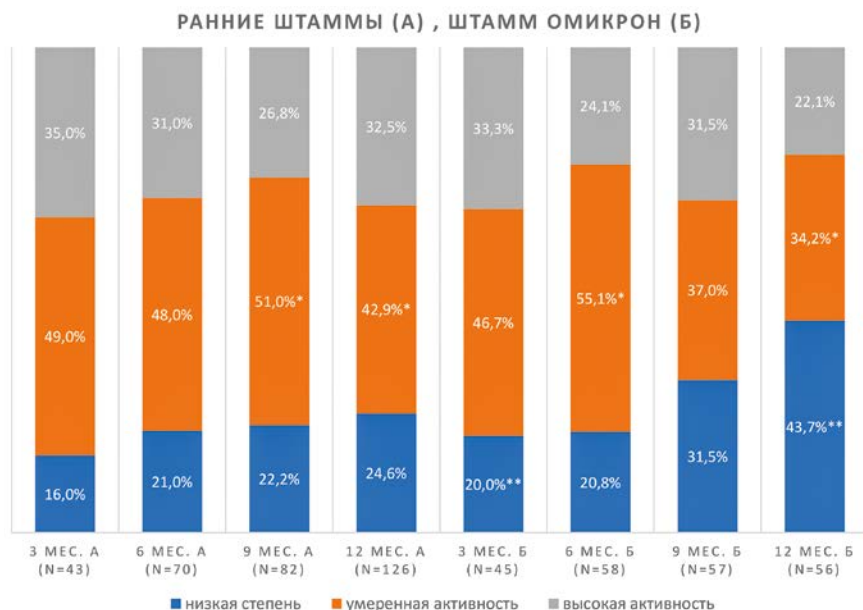


Рисунок 6. Активность РЗ в динамике после перенесенного COVID-19
Примечание: * – $p < 0,050$; ** – $p < 0,005$.

несших ранние штаммы, снижение умеренной степени активности: с 9-го месяца – 42 (51,0%) на 12-й месяц – 54 (42,9%), а также среди пациентов, перенесших штамм омикрон, с 6-го месяца – 32 (55,1%) на 12-й месяц – 19 (34,2%). Низкая степень активности преобладала среди пациентов, перенесших штамм омикрон, на 12-й месяц – 24 (43,7%) по сравнению с 3-м месяцем – 9 (20,0%) после перенесенной НКИ.

Выводы

1. Среднетяжелое и тяжелое течение НКИ чаще регистрировалось среди пациентов, перенесших ранние штаммы COVID-19, по сравнению со штаммом омикрон, что потребовало большего числа госпитализаций пациентов в ВИГ. Пациенты с коморбидной патологией преобладали в группе пациентов, перенесших штамм омикрон по сравнению с ранними штаммами.
2. Среди пациентов с НКИ, вызванной ранними штаммами, достоверно чаще в дебюте COVID-19 преобладали такие жалобы, как общая слабость, отсутствие вкуса и обоняния; пациентов чаще беспокоили периодическое ощущение жара, повышение температуры тела, а также одышка по сравнению с НКИ, вызванной штаммом омикрон.
3. У пациентов с РЗ, перенесших НКИ, вызванную ранними штаммами и штаммом омикрон, ПКС встречался с частотой 50,8 и 33,3% соответственно через 3 месяца после перенесенного COVID-19. В обеих группах скелетно-мышечные проявления оставались наиболее распространенными: боль в суставах у пациентов с НКИ, вызванной ранними штаммами, встречалась с частотой 40 (93,0%), а у пациентов, перенесших НКИ штамма

омикрон, – в 35 случаях (77,7%). Усталость, и (или) мышечные боли, и (или) головная боль, и (или) дисавтономия, и (или) когнитивные нарушения у пациентов с НКИ, вызванной ранними штаммами, отмечены у 60 (86,0%), штаммом омикрон – у 35 (77,7%) человек.

4. Частота жалоб, характерных для ПКС, сохранялась на высоком уровне на протяжении полугода, тенденция к снижению была отмечена к 9-му месяцу после перенесенного COVID-19 вне зависимости от вида штамма.
5. Максимальное количество пациентов, находящихся в обострении РЗ после перенесенного COVID-19, было через 3 месяца вне зависимости от перенесенного штамма, снижение активности заболевания отмечено к 9-му месяцу после перенесенного COVID-19.

Работа выполнена в рамках гранта президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ (тема «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (ИШ-4321.2022.3))

Список литературы / References

1. Kawano Y, Patel NJ, Wang X, Cook CE, Vanni KMM, Kowalski EN, Banasiak EP, Qian G, Dilorio M, Hsu TYT, Weinblatt ME, Todd DJ, Wallace ZS, Sparks JA. medRxiv. 2022 Jun 20: 2022.06.19.22276599. DOI: 10.1101/2022.06.19.22276599.
2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 169–182. DOI: 10.15690/vramn.v70i.
3. Nasonov E. L., Aleksandrova E. N., Novikov A. A. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (2): 169–182. DOI: 10.15690/vramn.v70i.
4. Conway R, Grimshaw AA, Konig MF, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Arthritis Rheumatol 2022; 74 (5): 766–75.
5. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US 'hot spot'. Ann Rheum Dis 2020; 79 (9): 1156–62.
6. Madhi SA, Kwatra G, Myers JE, Jassat W, Dhar N, Mukendi CK, Nana AJ, Blumberg L, Welch R, Ngorima-Mabheba N, Mutevedzi PC. Population Immunity and Covid-19 Severity with Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med. 2022 Apr 7; 386 (14): 1314–1326. DOI: 10.1056/nejmoa2119658. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35196424; PMCID: PMC8908853.
7. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: A cohort study. Lancet 2022; 399 (10332): 1303–12.
8. Jorge A, D'Silva KM, Cohen A, et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: A cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3 (2): e131–e37.
9. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, et al. Temporal Trends in COVID-19 outcomes in People with Rheumatic Diseases in Ireland: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance registry. Rheumatology (Oxford) 2022.
10. Papagoras C, Zioga N, Papadopoulos V, Gerolymatou N, Kalavri E, Bounos C, Simopoulou T, Fragoulis GE, Panopoulos S, Fragiadaki K, Evangelatos G, Bour-nia VK, Arida A, Karamanakis A, Pappa M, Kravvariti E, Deftereou K, Koungas N, Zampeli E, Kataxaki E, Melissaropoulos K, Barouta G, Panagiotopoulos A, Koutsianas C, Liossis SN, Georgiou P, Dimitroulas T, Tektonidou MG, Bogdanos DP, Elezoglou A, Voulgaris PV, Sfikakis PP, Vassilopoulos D. Omicron variant dominance and anti-SARS-CoV-2 vaccination are key determinants for a milder course of COVID-19 in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. Clin Rheumatol. 2023 Sep 21. DOI: 10.1007/s10067-023-06769-4. Epub ahead of print. PMID: 37731083.
11. Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., Проценко Д.Н., Глазковская Л.С., Гостищев Р.В., Салтыкова Т.С., Чернышова О.П., Поздняков А.А., Лабанович В.В., Канеев А.И. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-osobennosti-patsientov-gospitalizirovannyh-s-covid-19-v-razlichnye-periody-pandemii-v-moskve> (дата обращения: 28.11.2022).
12. Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., Protsenko D.N., Glazovskaya L.S., Gostishchev R.V., Saltykova T.S., Chernyavskaya O.P., Pozdnyakov A.A., Labanovich V.V., Kaneev A.I. Clinical and epidemiological features of patients hospitalized with COVID-19 during various periods of the pandemic in Moscow. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2022. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-osobennosti-patsientov-gospitalizirovannyh-s-covid-19-v-razlichnye-periody-pandemii-v-moskve> (access date: November 28, 2022).
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке». (Зарегистрирован 07.07.2021 № 64157).
14. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 1, 2021 No. 698n 'On approval of the Procedure for referring citizens to undergo in-depth medical examination, including categories of citizens undergoing in-depth medical examination as a matter of priority.' (Registered 07/07/2021 No. 64157).
15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960; 23 (1): 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
17. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (4): 25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
18. Zolotovskaya I.A., Shatskaya P.R., Davydin I.L., Shavlovskaya O.A. Asthenic syndrome in patients who have had COVID-19. Journal of Neuropathology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov. 2021; 121 (4): 25–30. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
19. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [электронный ресурс.] URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (дата обращения: 23.01.2022).
20. Mini-Mental State Examination (MMSE) (electronic resource.) URL: <https://memini.ru/tests/23789/> (access date: 01/23/2022).
21. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Москва, Россия. Современная терапия психических расстройств, 2021. № 3. С. 2–23. УДК 159.9. DOI: 10.21265/psyp.2021.31.25.001.
22. Mosolov S.N. Long-term mental disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2. Moscow, Russia. Modern Therapy of Mental Disorders, 2021. No. 3. P. 2–23. UDC 159.9. DOI: 10.21265/psyp.2021.31.25.001.

Статья поступила / Received 12.11.23

Получена после рецензирования / Revised 21.11.23

Принята к публикации / Accepted 23.11.23

Сведения об авторах

Мухамадиева Венера Назиповна, аспирант кафедры.
ORCID: 0000-0002-2731-104x

Шамсутдинова Наиля Гумеровна, к.м.н., доцент кафедры.
ORCID: 0000-0001-7320-0861

Нуриахметова Татьяна Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры.
ORCID: 0000-0002-1902-4964

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., проф. кафедры.
ORCID: 0000-0001-7069-2725

Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Автор для переписки: Мухамадиева Венера Назиповна.
E-mail: venera.mukhamadieva@yandex.ru

About authors

Mukhamadieva Venera N., graduate student of Dept of Hospital Therapy.
ORCID: 0000-0002-2731-104x

Shamsutdinova Nailiya G., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy. ORCID: 0000-0001-7320-0861

Nuriakhmetova Tatyana Yu., PhD Med, assistant at Dept of Hospital Therapy. ORCID: 0000-0002-1902-4964

Abdulganieva Diana I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Therapy. ORCID: 0000-0001-7069-2725

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author: Mukhamadieva Venera N.
E-mail: venera.mukhamadieva@yandex.ru

Для цитирования: Мухамадиева В.Н., Шамсутдинова Н.Г., Нуриахметова Т.Ю., Абдулганиева Д.И. Сравнительный анализ течения COVID 19 и постковидного синдрома, вызванных ранними штаммами и штаммом омикрон, у пациентов с ревматическими заболеваниями. Медицинский алфавит. 2023; (31): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-31-38>.

For citation: Mukhamadieva V.N., Shamsutdinova N.G., Nuriakhmetova T. Yu., Abdulganieva D.I. Comparative analysis of Covid19 course and post-covid syndrome caused by early strains and omicron strain in patients with rheumatic diseases. Medical alphabet. 2023; (31): 31–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-31-38>.



Изменение показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом

П. С. Коваленко, И. С. Дыдыкина, А. В. Смирнов, Е. Л. Насонов

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ассоциированы с прогрессированием суставных эрозий при РА. В настоящее время обсуждается возможность применения антиостеопоротической терапии для профилактики эрозивного артрита.

Цель исследования. Оценить влияние деносумаба на показатель счета эрозий у пациентов с РА и ОП с учетом активности заболевания и позитивности по РФ или АЦЦП.

Материалы и методы. В исследование включено 66 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА и ОП. Неэрозивный артрит был у 23 (35%) пациенток, эрозивный – у 21 (32%), анкилоз суставов диагностирован у 22 (33%) человек. РФ (+) был выявлен у 47 (72%), АЦЦП (+) – у 48 (74%) человек. Деносумаб 60 мг вводили подкожно раз в 6 месяцев (две инъекции). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Активность РА оценивали по индексу DAS28. Счет эрозий осуществляли по методике Sharp / van der Heijde (SVH).

Результаты. Больные РА были распределены в четыре группы: РФ (+) и РФ (–), АЦЦП (+) и АЦЦП (–), сопоставимые по основным клиническим показателям. Вместе с тем в группе РФ (+) длительность РА, частота анкилоза суставов и показатель счета эрозий исходно были выше по сравнению с РФ (–). Через 12 месяцев терапии у 7 (14,9%) пациентов в группе РФ (+) и у 8 (16,7%) пациентов в группе АЦЦП (+) число эрозий увеличилось. В группах РФ (–) и АЦЦП (–) роста числа эрозий не отмечено. В анализируемых группах изменения счета эрозий в зависимости от активности РА не отмечено.

Выводы. Установлено увеличение показателя счета эрозий в группах РФ (+) и АЦЦП (+). В группах РФ (–) и АЦЦП (–) этот показатель не изменился. Включение деносумаба в комплексную терапию РА и ОП обосновано для профилактики прогрессирования ОП и суставных эрозий у пациенток с серонегативным РА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, деносумаб, активность ревматоидного артрита, костные эрозии, показатель счета костных эрозий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Changes in erosion count scores during denosumab therapy in patients with rheumatoid arthritis

P. S. Kovalenko, I. S. Dydykina, A. V. Smirnov, E. L. Nasonov

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

SUMMARY

Background. Rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) are associated with the progression of joint erosions in RA. Currently, the efficacy of anti-osteoporotic therapy for the prevention of erosive arthritis is discussing.

The aim of the study. To evaluate the effect of denosumab on the erosion score progression in patients with RA and OP, taking into account the activity of the disease and RF or ACCP positivity.

Materials and methods. The study included 66 postmenopausal women with determined diagnosis of RA and OP. Non-erosive arthritis was in 23 (35%) patients, erosive – in 21 (32%), ankylosis of the joints was diagnosed in 22 (33%) people. RF (+) was detected in 47 (72%) people, ACCP (+) – in 48 (74%) people. Denosumab 60 mg was injected subcutaneously once every 6 months (two injections). The duration of follow-up was 12 months. RA activity was assessed by the DAS28 index. The erosion was calculated according to the Sharp / van der Heijde (SVH) method.

Results. RA patients were divided into four groups: RF (+) and RF (–), ACCP (+) and ACCP (–), comparable in basic clinical features. At the same time, in the RF (+) group, the duration of RA, the frequency of ankylosis of the joints and the erosion count were initially higher compared to the RF (–). After 12 months of therapy, 7 (14.9%) patients in the RF (+) group and 8 (16.7%) patients in the ACCP (+) group the number of erosions has increased. There was no increase in the number of erosions in the RF (–) and ACCP (–) groups. In the analyzed groups, there were no changes in the erosion count depending on RA activity.

Conclusions. An increase in the erosion score was found in the RF (+) and ACCP (+) groups despite the treatment with denosumab. In the RF (–) and ACCP (–) groups this indicator did not change. The inclusion of denosumab in the complex therapy of RA and OP is reasonable for prevention of OP and erosions progression in women with seronegative RA.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide, denosumab, activity of rheumatoid arthritis, bone erosions, bone erosion count index.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Для ревматоидного артрита (РА) – хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) – характерны прогрессирующая деструкция суставов, системное воспаление с поражением внутренних органов и, как следствие, возникновение различных коморбидных заболеваний [1, 2]. Деструкция суставов при РА проявляется сужением щели суставов, возникнове-

нием и прогрессированием числа эрозий костной ткани, деформаций суставов, анкилозом костей. Предпосылки для деструкции суставов создает образование провоспалительных цитокинов, продуцируемых макрофагами и иммунокомпетентными клетками синовиальной оболочки пораженного сустава и активированными остеокластами [2]. В последние годы при оценке рентгенологического прогрессирования РА широко обсуждается негативная

роль иммунологических маркеров, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ) [3–7].

При этом центральным регулятором дифференцировки и активации остеокластов для всего спектра патологических изменений костной ткани при РА считается система RANK/RANKL/OPG (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B / Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand / Osteoprotegerin; рецептор активатора ядерного фактора каппа-В / лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В / остеопротегерин) [8]. Внедрение в терапию остеопороза (ОП) моноклональных антител к RANKL (деносумаб) в качестве антирезорбтивного средства открыло перспективы лечения не только ОП у больных РА, но и предупреждения прогрессирования эрозивно-деструктивных изменений в суставах [5, 9].

Цель исследования: оценить влияние терапии деносумабом на показатель счета эрозий у пациентов с РА и ОП с учетом активности заболевания и позитивности по РФ или АЦЦП в сыворотке крови.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное проспективное исследование длительностью 12 месяцев было включено 66 женщин в постменопаузе с длительностью не менее года, с достоверным диагнозом РА и ОП. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2010 года [10]; диагноз ОП – в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 года [11]. В исследование не включались пациенты, получавшие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), антиостеопорозные препараты в течение года до включения в исследование, имеющие сопутствующие болезни, ассоциированные со снижением минеральной плотности кости (МПК) (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет и др.). Все пациенты до включения в исследование и в динамике подписали информированное согласие. Локальный этический комитет НИИР имени В. А. Насоновой одобрил проведение исследования в рамках фундаментальной темы № 1021051503137–7.

Всем пациентам подкожно вводился деносумаб 60 мг. Инъекции производились раз в 6 месяцев (всего две инъекции). Счет эрозий и деструктивных изменений в суставах кистей и дистальных отделов стоп осуществлялся по методике Sharp / van der Heijde (SVH) исходно и через 12 месяцев терапии.

Концентрацию СРБ и IgM РФ в сыворотке измеряли на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) иммунонефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ принята концентрация 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield [Великобритания], верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл; Orgentec [Германия], верхняя граница нормы – 20,0 Ед/мл).

При включении в исследование возраст больных составил $59,4 \pm 7,5$ года, длительность РА – $17,8 \pm 10,6$ года. Неэрозивный артрит с рентгенологическими изменениями, соответствующими I или II стадии, был выявлен у 23 (35%) человек, эрозивный артрит (рентгенологическая стадия III) – у 21 (32%) человека, анкилоз суставов (рентгенологическая стадия IV) – у 22 (33%) человек.

Позитивный тест на РФ в сыворотке крови выявлен у 47 (72%) больных РА, позитивный АЦЦП – у 48 (74%) человек. Исходно при оценке степени активности РА по DAS 28 у 5 (8%) человек была ремиссия, у 7 (11%) человек – низкая активность, у 45 (68%) человек – умеренная, а у 9 (13%) человек – высокая активность РА. Среднее значение показателя СРБ исходно составило 7,3 [2,2; 20,0] мг/мл. При включении в исследование терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) получали 57 (86%) пациентов, в том числе метотрексат – 33 (50%), лефлуномид – 13 (19%), гидроксихлорохин – 6 (9%), сульфасалазин или другие препараты – 5 (8%) человек. Терапию глюкокортикоидами (ГК) получали 34 (52%) человека.

При статистической обработке использовался пакет статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft, США) с применением общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (М) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей – парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения влияния терапии деносумабом на динамику показателя счета эрозий с учетом характеристики иммунологических маркеров больные РА были распределены в четыре подгруппы: РФ (+) и РФ (–), АЦЦП (+) и АЦЦП (–). В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов в подгруппах с исходными показателями счета эрозий.

Больные РА в изучаемых группах были сопоставимы по основным клиническим показателям. Длительность РА, частота анкилоза суставов (рентгенологическая стадия IV) и показатель счета эрозий были достоверно выше в группе пациентов РФ (+) по сравнению с РФ (–). В группе пациентов АЦЦП (+) и АЦЦП (–) различий не выявлено.

Через 12 месяцев наблюдения в группе РФ (+) у 7 (14,9%) пациентов показатель счета эрозий увеличился с 46,4 (2,0; 103,0) до 52,4 (4,0; 109,0) ($p = 0,017$), а в группе АЦЦП (+) этот показатель увеличился у 8 (16,7%) человек с 41,1 (2,0; 103,0) до 46,5 (4,0; 109,0) эрозий ($p = 0,011$). В группах пациентов, негативных по РФ или АЦЦП, до-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов РА при включении в исследование с учетом характеристики основных иммунологических маркеров РА

Изучаемый показатель	РФ (+), n = 47	РФ (-), n = 19	p	АЦЦП (+), n = 48	АЦЦП (-), n = 18	p
Возраст, лет (M ± s)	59,6 ± 5,7	58,9 ± 10,9	>0,050	58,9 ± 6,4	60,6 ± 10,0	>0,050
Длительность болезни, лет (M ± s)	19,8 ± 11,0	13,0 ± 7,8	0,038	18,3 ± 10,9	16,6 ± 10,0	>0,050
Рентгенологическая стадия РА, n (%)						
I	2 (4)	0 (0)	>0,050	1 (3)	1 (6)	>0,050
II	12 (26)	9 (47)	>0,050	13 (27)	8 (44)	>0,050
III	13 (28)	8 (42)	>0,050	15 (31)	6 (33)	>0,050
IV	20 (42)	2 (11)	0,047	19 (39)	3 (17)	>0,050
Активность РА по DAS28, n (%)						
– ремиссия	3 (6)	2 (10)	>0,050	3 (6)	2 (11)	>0,050
– низкая	5 (11)	2 (10)	>0,050	4 (8)	3 (17)	>0,050
– умеренная	33 (70)	12 (64)	>0,050	36 (75)	9 (50)	>0,050
– высокая	6 (13)	3 (16)	>0,050	5 (11)	4 (22)	>0,050
Терапия БПВП, n (%)	41 (87)	16 (84)	>0,050	42 (87)	15 (83)	>0,050
Прием ГК, n (%)	24 (51)	10 (53)	>0,050	24 (51)	10 (53)	>0,050
СРБ, мг/л Ме [25%; 75%]	7,9 [1,9; 18,8]	6,3 [3,0; 28,4]	>0,050	7,9 [1,9; 20,8]	5,9 [3,6; 10,3]	>0,050
Счет эрозий, Ме [25%; 75%] M (min; max)	39,0 [13,0; 02,0] 57,7 [0,0; 203,0]	12,0 [0,0; 25,0] 13,7 [0,0; 34,0]	0,001	30,5 [9,5; 90,5] 53,1 [0,0; 203,0]	20,0 [0,0; 32,0] 23,6 [0,0; 122,0]	>0,050

Таблица 2

Динамика показателя счета эрозий с учетом степени активности РА у пациентов, позитивных / негативных по РФ или АЦЦП

Показатель	Степень активности РА по DAS28							
	0 (ремиссия)		I (низкая)		II (умеренная)		III (высокая)	
	РФ (+), n = 3	РФ (-), n = 2	РФ (+), n = 5	РФ (-), n = 2	РФ (+), n = 33	РФ (-), n = 12	РФ (+), n = 6	РФ (-), n = 3
Счет эрозий, баллов Ме [25%; 75%] (min; max)								
Исходно	51,0 [39,0; 129,0] (39,0; 129,0)	2,5 [0,0; 5,0] (0,0; 5,0)	30,0 [13,0; 70,0] (2,0; 122,0)	20,0 [12,0; 28,0] (12,0; 28,0)	43,0* [8,0; 102,0] (0,0; 203,0)	16,5* [6,0; 22,5] (0,0; 32,0)	29,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0)	0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0)
Через 12 мес	51,0 [39,0; 129,0] (39,0; 129,0)	2,5 [0,0; 5,0] (0,0; 5,0)	30,0 [13,0; 77,0] (4,0; 122,0)	20,0 [12,0; 28,0] (12,0; 28,0)	43,0* [10,0; 102,0] (0,0; 203,0)	16,5* [6,5; 22,5] (0,0; 32,0)	32,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0)	0,0 [0,0; 34,0] (0,0; 34,0)
Исходно	АЦЦП (+), n = 3	АЦЦП (-), n = 2	АЦЦП (+), n = 4	АЦЦП (-), n = 3	АЦЦП (+), n = 36	АЦЦП (-), n = 9	АЦЦП (+), n = 5	АЦЦП (-), n = 4
	51,0 [0,0; 129,0] (0,0; 129,0)	22,0 [5,0; 39,0] (5,0; 39,0)	29,0 [15,0; 50,0] (2,0; 70,0)	13,0 [12,0; 122,0] (12,0; 122,0)	29,5 [8,0; 100,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 50,0)	33,0 [16,0; 56,0] (13,0; 103,0)	12,5 [0,0; 29,5] (0,0; 34,0)
	51,0 [0,0; 129,0] (0,0; 129,0)	22,0 [5,0; 39,0] (5,0; 39,0)	29,0 [16,0; 53,5] (4,0; 77,0)	13,0 [12,0; 122,0] (12,0; 122,0)	30,0 [9,0; 100,0] (0,0; 203,0)	20,0 [0,0; 28,0] (0,0; 50,0)	39,0 [16,0; 56,0] (13,0; 109,0)	12,5 [0,0; 29,5] (0,0; 34,0)

Примечание: * – при сравнении показателей между группами $p < 0,050$.

стоверного роста числа эрозий не отмечено: в группе РФ (–) показатель счета эрозий увеличился у 1 (5,2%) пациента, в группе АЦЦП (–) таких пациентов не было.

Не было установлено изменения показателя счета эрозий в группах пациентов с учетом степени активности РА по DAS-28 и позитивности / негативности по РФ или АЦЦП. Отмечено, что как исходно, так и в динамике показатель счета эрозий в группе пациентов с умеренной активностью и РФ (+) был выше, чем в группе РФ (–). Результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

В диагностике РА большое значение имеет определение специфичных биомаркеров, таких как РФ и АЦЦП, которые входят в критерии РА (ACR/EULAR 2010) и определяют течение заболевания. Увеличение числа эрозий у женщин с РА ассоциируется с хроническим воспалением и длительным течением РА, эстрогенодефицитом, пожилым возрастом, с генерализованной потерей МПК, [2, 12–14]. Некоторые авторы считают, что увеличение числа эрозий

происходит у пациентов, не достигших ремиссии РА [15], кроме того, широко обсуждается негативное влияние позитивности по РФ или АЦЦП на рост числа эрозий [2–7]. При этом у пациентов негативных по РФ и (или) АЦЦП, получающих монотерапию метотрексатом, также отмечается быстрое рентгенологическое прогрессирование [16].

Антиостеопорозные препараты, в частности деносумаб, рассматриваются как перспективные средства контроля роста числа эрозий в суставах у больных РА [17–19]. Однако N. Ishiguro и соавт. [5] установили, что РФ (+) или АЦЦП (+) являются фактором риска роста числа эрозий на фоне терапии деносумабом, но увеличение кратности назначения препарата (60 мг раз в 2, или 3, или 6 месяцев) способствует его замедлению, в том числе у больных РА с РФ (+) и (или) АЦЦП (+). Значимое уменьшение показателя счета эрозий у больных РА РФ (–) отмечено среди тех, кто получал деносумаб 60 мг каждые 2 месяца по сравнению с плацебо. Среди больных АЦЦП (–) различий между группами плацебо и деносумаба не было. В нашем исследовании у больных РА РФ (+) или АЦЦП (+) также отмечен рост числа эрозий на фоне терапии

деносумабом 60 мг раз в 6 месяцев, в то время как в группе РФ (–) или АЦЦП (–) этот показатель остался без изменений.

Y. Tanaka и соавт. [20] опубликовали объединенный анализ применения деносуаба в течение года в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях DRIVE (II фаза) и DESIRABLE (III фаза). Авторы сообщили, что через 12 месяцев деносуаба у всех больных РА, независимо от схемы применения (60 мг раз в 3 или 6 месяцев), по сравнению с плацебо, достоверно уменьшал прогрессирование общего счета Шарпа и показатель счета эрозий. Препарат был особенно эффективен в группе АЦЦП (+), в связи с чем был сделан вывод о том, что деносуаба замедляет прогрессирование эрозий у пациентов РА с АЦЦП (+) и рекомендуется таким пациентам.

Ранее, изучая факторы положительного ответа на терапию деносумабом у пациентов с РА, мы установили, что динамика показателя счета эрозий у «ответчиков» и «не ответчиков» не зависела от РФ и АЦЦП [21]. В настоящем анализе, выполненном на той же популяции больных, без учета ответа на терапию, мы установили, что позитивность по РФ или АЦЦП негативно влияет на динамику показателя счета эрозий.

Небольшое число больных, включенных в исследование, не позволило нам подтвердить рост числа эрозий в зависимости от степени активности РА с учетом характеристики изучаемых иммунологических маркеров. Нам удалось показать, что исходная степень активности не оказала влияния на динамику показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом.

Выводы

В результате открытого нерандомизированного проспективного 12-месячного исследования по изучению влияния терапии деносумабом на показатель счета эрозий у больных РА и ОП установлено увеличение этого показателя как в группе РФ (+), так и в группе АЦЦП (+). В группе пациентов, негативных по РФ или АЦЦП, показатель счета эрозий не изменился. Исходная степень активности РА по DAS 28 с учетом характеристики иммунологических показателей по РФ и АЦЦП не оказала влияния на динамику показателя счета эрозий, что, возможно, является следствием недостаточной представительности выборки. Включение деносуаба в комплексную терапию РА и ОП патогенетически оправданно, позволяет предотвратить дальнейшую потерю МПК и рост числа эрозий в суставах у пациентов с серонегативным РА.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» № 1021051503137–7.

Сведения об авторах

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-6076-4374

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., в.н.с. лаборатории эволюции ревматоидного артрита. ORCID: 0000-0002-2985-8831

Смирнов Александр Викторович, д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0001-7418-9369

Насонов Евгений Львович, д.м.н., проф., акад. РАН, научный руководитель. ORCID: 0000-0002-1598-8360

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

Автор для переписки: Коваленко Полина Сергеевна. E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Для цитирования: Коваленко П. С., Дыдыкина И. С., Смирнов А. В., Насонов Е. Л. Изменение показателя счета эрозий на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2023; (31): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-39-42>.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Насонов ЕА, Насонова ВА. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology: National guideline*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p. (In Russ.)
- Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 875–80. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201517.
- Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E et al. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 1693–9. DOI: 10.1007/s00296-015-3271-8.
- Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H et al. Efficacy of denosumab with regard to bone destruction in prognostic subgroups of Japanese rheumatoid arthritis patients from the phase II DRIVE study. *Rheumatology* 2019; 58: 997–1005. DOI: 10.1093/rheumatology/key416.
- Grosse J, Allado E, Roux C et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020; 40 (4): 615–624. DOI: 10.1007/s00296-019-04492-5.
- Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Sep; 38 (9): 2423–2432. DOI: 10.1007/s10067-019-04554-w.
- Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: Mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19 (6): 1065–79. DOI: 10.1016/j.berh.2005.06.008. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Lesnyak O.M. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера. 2012. Lesnyak O.M. *Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis*. Yaroslavl: Litera. 2012.
- Jensen T, Hansen M, Jensen KE, Podenphant J, Hansen TM, Hyldstrup L. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; 34 (1): 27–33. DOI: 10.1080/03009740510017986.
- Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Терапевтический архив*. 2014; 86 (5): 10–17. Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Association between mineral density and erosive-destructive bone tissue changes in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results). *Therapeutic Archive*. 2014; 86 (5): 10–17. (In Russ.)
- Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 5: 13–17. Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2011; 5: 13–17. (In Russ.)
- Molenaar ET, Voskuyl AE, Dinant HJ et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 36–42. DOI: 10.1002/art.11481.
- Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK et al. A matrix risk model for the prediction of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: Post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1333–7. DOI: 10.1136/ard.2009.121160.
- Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносуаба в терапии остеопороза больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 50–57. Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV et al. Experience of using denosumab in the therapy of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. *Modern Rheumatology*. 2018; 12 (2): 50–57. (In Russ.) Doi: 10.14142/1996-7012-2018-2-50-57.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (6): 983–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208052.
- Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (5): 1299–309. DOI: 10.1002/art.23417.
- Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N, et al. Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti-RANKL antibody denosumab to reduce progression of joint destruction. *RMD Open*. 2020; 6 (2): e001249. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001249.
- Коваленко ПС, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносуаба при лечении больных ревматоидным артритом с остеопорозом. *Фарматека* 2017; 7 (340): 25–29. Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, et al. Experience with the use of denosumab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Pharmathea* 2017; 7 (340): 25–29. (In Russ.)

Статья поступила / Received 08.11.23

Получена после рецензирования / Revised 10.11.23

Принята к публикации / Accepted 13.11.23

About authors

Kovalenko Polina S., PhD Med, researcher at Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis. ORCID: 0000-0002-6076-4374

Dydykina Irina S., PhD Med, leading researcher at Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis. ORCID: 0000-0002-2985-8831

Smirnov Alexander V., DM Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Instrumental Diagnostics. ORCID: 0000-0001-7418-9369

Nasonov Evgeniy L., DM Sci (habil.), professor, academican of RAS, scientific director. ORCID: 0000-0002-1598-8360

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

Corresponding author: Kovalenko Polina S. E-mail: polina_dydykina@mail.ru

For citation: Kovalenko P. S., Dydykina I. S., Smirnov A. V., Nasonov E. L. Changes in erosion count scores during denosumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2023; (31): 39–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-39-42>



Поражение суставов и позвоночника у больных воспалительными заболеваниями кишечника

Д. Д. Тарасова, Л. Н. Шилова

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

РЕЗЮМЕ

Поражение суставов и позвоночника является частым внекишечным проявлением (ВКП) воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Исследования показывают генетическую и иммунологическую связь поражения суставов и кишечного воспаления. Могут развиваться олиго- и полиартриты мелких и крупных суставов, артралгии, анкилозирующий спондилит (АС). Артриты при ВЗК являются серонегативными, характеризуются незрозивным и неструктивным поражением. Суставной синдром чаще ассоциирован с тяжелым течением ВЗК и большой протяженностью поражения. Артрит при ВЗК в основном дебютирует одновременно с кишечным воспалением или возникает после, но может предшествовать развитию ВЗК. Поражение суставов может дебютировать с развернутой клинической картиной, также описаны случаи латентного течения, что осложняет своевременную постановку диагноза. Сочетание суставного синдрома и кишечного воспаления требует междисциплинарного подхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, поражение суставов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Joint and spine damage in patients with inflammatory bowel diseases

D. D. Tarasova, L. N. Shilova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Damage to the joints and spine is a frequent extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel diseases (IBD). Studies show a genetic and immunological link between joint damage and intestinal inflammation. Oligo- and polyarthritis of small and large joints, arthralgia, ankylosing spondylitis may develop. Arthritis in IBD is seronegative, characterized by non-erosive and non-destructive lesions. Articular syndrome is more often associated with a severe course of IBD and a large extent of the lesion. Arthritis with IBD, basically, debuts simultaneously with intestinal inflammation or occurs after, but may precede the development of IBD. Joint damage can make its debut with a detailed clinical picture, cases of latent course are also described, which complicates the timely diagnosis. The combination of joint syndrome and intestinal inflammation requires an interdisciplinary approach.

KEYWORDS: ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, extra-intestinal manifestations, joint damage.

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

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) давно вышла за рамки интересов исключительно гастроэнтерологии и стала междисциплинарной. В настоящее время вопросы ведения пациентов с такой патологией волнуют специалистов различных отраслей медицины – терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и т.д. Среди терапевтических специальностей наибольший интерес проблема ВЗК вызывает у гастроэнтерологов, ревматологов, эндокринологов, дерматологов. Это обусловлено высокой частотой развития внекишечных проявлений (ВКП).

Развитие ВКП, в частности поражение суставов и позвоночника, обусловлено особенностями патогенеза, основную роль в этом играет изменение кишечной микробиоты, увеличение проницаемости кишечной стенки и генетических особенностей организма [1]. В настоящий момент основной является теория оси «кишечник – сустав», подразумевающая миграцию лимфоцитов кишечника в сустав и изменения кишечной микробиоты. Имеются исследования, показывающие, что уменьшение количества бифидо-, лакто- и других противовоспалительных бактерий, в частности типа *Firmicutes*, и рост провоспалительных бактерий

могут влиять на увеличение продукции цитокинов (IL-6), что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки, развитию воспаления слизистой оболочки толстой кишки и системного воспаления [2, 3].

ВКП при ВЗК традиционно классифицируются в зависимости от связи с активностью заболевания: аутоиммунные заболевания, связанные и не связанные с активностью заболевания; обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями [4]. К первой группе относят суставные проявления (периферические артриты, артропатии), поражения глаз (увекиты, эписклериты, ириты, иридоциклиты), кожные проявления (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), поражение слизистых оболочек (афтозный стоматит). Вторая группа включает в себя анкилозирующий спондилит (АС) (сacroилеит [СИ]), первичный склерозирующий холангит, остеопороз, псориаз. В третью группу выделяют заболевания, обусловленные метаболическими нарушениями: стеатоз, стеатогепатит, тромбоз, амилоидоз и др. Длительное течение ВЗК и наличие одного ВКП могут увеличивать риск развития других ВКП [5].

Проблема поражения суставов и позвоночника при ВЗК носит междисциплинарный характер. В первую очередь она стоит на стыке научно-практических интересов гастроэнтеролога и ревматолога. Ведение таких пациентов сопряжено с трудностями диагностики, в том числе раннего выявления, а также подбором эффективной терапии. Согласно данным различных исследований, поражение суставов и позвоночника чаще развивается при тяжелом течении ВЗК и большем объеме поражения ЖКТ, однако описаны случаи развития тяжелого суставного синдрома при низкой активности ВЗК [5, 6].

M. Zippi *et al.* исследовали 811 больных ВЗК: 595 (73,4%) с ЯК и 216 (26,6%) с БК. Внекишечные проявления были диагностированы у 40,6% пациентов: 35,3% – у больных ЯК, 55,1% – у пациентов с БК. Из них суставной синдром был диагностирован у 29,6% пациентов: у 72 – с БК и у 168 – с ЯК. У 19,0% больных с БК и у 10,2% больных ЯК был диагностирован артрит I типа. Артрит II типа наблюдался у 11,6% пациентов с БК и у 16,8% – с ЯК [7].

В исследовании 2009 года показано, что развитие артритов может быть ассоциировано с распространенным поражением кишечника (левосторонний и тотальный колит) [6].

При ВЗК описаны различные варианты поражения суставов: олиго- и полиартриты крупных и мелких суставов, АС [8]. Поражение суставов при ВЗК является серонегативным, отличается неэрозивным и неструктурным поражением, что позволяет их дифференцировать от псориатического и ревматоидного артрита, чаще совпадает с возникновением кишечной симптоматики, но может предшествовать или проявиться позже ее дебюта [9].

Спондилоартриты

Спондилоартриты, артриты при ВЗК, АС объединены в группу, в которую также входят псориатический артрит, реактивный артрит и недифференцированный артрит [10]. Заболевания данной группы объединяют воспалительное поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС), развитие периферического олигоартрита (преимущественно нижних конечностей), энтезита, дактилита, воспалительное поражение кишечника, глаз, кожи, а также наличие семейной предрасположенности и частое выявление гена *HLA-B 27* [11].

Результаты метаанализа 2016 года, в котором изучалась распространенность спондилоартритов у пациентов с ВЗК, показали, что частота развития СИ у больных ВЗК составила 10%, а акс-СПА – 13% [12].

Согласно данным Международной рабочей группы по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) 2009 года, СПА разделяют на два вида: с поражением периферических суставов (периферический артрит) и позвоночника (аксиальный спондилоартрит [акс-СПА]) [13].

Периферические артропатии при ВЗК

По данным различных исследований, частота развития периферических артропатий может составлять 10–20% у пациентов с болезнью Крона и 7–16% – у больных ЯК [7, 12, 14].

В зависимости от количества пораженных суставов и связи с активностью ВЗК, выделяют два типа артрита: I тип – олигоартрит с поражением крупных суставов (не менее пяти), чаще нижних конечностей, связанный с обострением ВЗК, характеризуется острым началом, ассиметричным поражением, продолжительностью не менее 10 недель, часто ассоциирован с увеитами, узловой эритемой [15]; II тип – полиартрит с поражением мелких суставов (более пяти) преимущественно верхних конечностей, не зависящий от активности ВЗК, характеризующийся симметричным поражением, длительным течением (от нескольких месяцев до нескольких лет), преимущественно сочетается с поражением глаз (увеиты) [15]. Согласно имеющимся данным, в начале заболевания у большинства пациентов развивается олигоартрит, а по мере прогрессирования заболевания увеличивается вероятность развития полиартрита [9].

Некоторые исследования показывают, что периферический артрит чаще развивается у пациентов с БК (с поражением толстой кишки) [9]. Так, A. Greenstein *et al.* показали в исследовании 700 пациентов с БК, что при локализации воспаления в толстой кишке (илеocolит, колит) достоверно выше вероятность развития периферического артрита, чем при изолированном поражении тонкого кишечника [16].

Аксиальные артропатии при ВЗК

Аксиальные артропатии характеризуются хроническим воспалительным течением и преимущественным поражением аксиального скелета [10]. По результатам различных исследований, частота развития аксиального спондилоартрита при ВЗК составляет от 17 до 39% [17, 18]. Как правило, аксиальное поражение протекает независимо от развития кишечной симптоматики [5].

Аксиальный спондилоартрит подразделяют на АС с развитием структурных изменений в КПС и нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) [10]. Некоторыми учеными нр-аксСПА рассматривается как вариант начальной стадии или легкого течения АС [19]. У ряда пациентов с нр-аксСПА в дальнейшем диагностируется АС, а у части больных заболевание не прогрессирует [19]. У 20–50% больных ВЗК обнаруживаются рентгенологические признаки сакроилиита, но у 1–10% пациентов может в дальнейшем развиться АС [17].

АС чаще развивается после дебюта ВЗК, но также описаны случаи предшествовавшего развития [10, 12]. Течение ВЗК и АС характеризуется периодами обострения и ремиссии, не зависящими от активности основного заболевания. Описаны случаи длительной ремиссии одного заболевания в сочетании с выраженной активностью другого [10, 12].

В 2009 году ASAS были разработаны и внедрены в практику критерии диагностики боли в спине воспалительного характера, которая является ведущим симптомом при АС [20]. Данные критерии включают: 1) дебют болей до 40 лет; 2) постепенное начало; 3) уменьшение интенсивности болей после физических упражнений; 4) отсутствие улучшения в покое; 5) ночную боль (с улучшением при пробуждении). Боль в спине считается воспалительной, когда присутствуют как минимум четыре из пяти признаков.

В 2017 году были представлены результаты двадцатилетнего наблюдения А. Ossum и соавт. [21] Исследование включало в себя наблюдение за 470 пациентами с ВЗК: 314 – с ЯК и 156 – с БК. У 46,8 % больных была выявлена хроническая боль в спине (более 3 месяцев); у 11,5 % диагностирована воспалительная боль в спине; у 7,7 % больных был диагноз аксиальный СпА (согласно критериям ASAS); у 4,5 % больных диагностирован АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям).

Некоторые исследования, посвященные изучению схожих механизмов развития АС и ВЗК, демонстрируют общую генетическую основу этих заболеваний. Так, у больных ВЗК, являющихся носителями HLA-B-27-антигена, достоверно выше вероятность развития АС, чем у здоровых носителей этого антигена [22]. У больных ВЗК без АС частота HLA-B-27 составляет 10 %, а при сочетании ВЗК и АС возрастает до 40–60 % [18]. АС и ВЗК часто диагностируются у близких родственников, что подчеркивает общие генетические основы этих заболеваний. Большое популяционное исследование, посвященное изучению вероятности развития АС и ВЗК у родственников пациентов с данными нозологиями, показало увеличение риска возникновения этих заболеваний у представителей первой и второй линии родства [23]. В исследованиях выявлены перекрестные гены между АС и ВЗК (NOD2, ERAP, IL-23R), наличие которых может увеличивать демонстрировать предрасположенность к развитию кишечного и суставного воспаления [24].

Поражение кишечника при АС может протекать как латентно, так и с развернутой клинической картиной. L. van Praet и соавт. показали, что почти у 50 % молодых пациентов мужского пола с высокой степенью активности АС могут быть выявлены микроскопические признаки кишечного воспаления [25]. А по результатам исследования F. Matzkies, у 41 % больных АС без клинических признаков поражения кишечника был выявлен повышенный уровень фекального кальпротектина и ВЗК-специфичных антител [26].

Оба заболевания имеют много общих генетических, иммунологических, клинических признаков. Болеют в основном лица молодого возраста, заболевания носят хронический рецидивирующий характер. А при совместном течении ухудшается прогноз и может быть затруднен подбор терапии.

В 2018 году профессором Д. И. Абдулганиевой с соавт. был составлен универсальный опросник по выявлению признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориагический артрит, ВЗК) [27]. В частности, для раннего выявления признаков поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА) пациентам предлагается ответить на следующие вопросы (да/нет).

1. Отмечались ли у вас когда-либо боль, и (или) припухлость, и (или) утренняя скованность суставов?
2. Были ли у вас когда-либо покраснение, боль, припухлость всего пальца кисти руки и (или) стопы?
3. Испытывали ли вы когда-либо боль в пятках при ходьбе?
4. Отмечались ли у вас когда-либо боль и (или) скованность в любом отделе позвоночника ночью или утром?

При положительном ответе на один из четырех вопросов пациенту может быть рекомендована консультация ревматолога. При установленном диагнозе ВЗК и отсутствии признаков поражения суставов рекомендовано повторное тестирование через год или при появлении жалоб на поражение ОДА.

Заключение

Поражение суставов и позвоночника является частым ВКП. Развитие ВКП может предшествовать дебюту ВЗК. С увеличением продолжительности ВЗК увеличивается вероятность, и при наличии ВКП увеличивается вероятность развития других ВКП. Длительный период латентного течения суставного синдрома у больных ВЗК может затруднять своевременную диагностику. Поражение суставов при ВЗК сужает терапевтические возможности и требует междисциплинарного наблюдения таких пациентов.

Список литературы / References

1. Fragoulis G.E. et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. V. 25. No. 18. P. 2162.
2. Kuhn K.A. et al. Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Mucosal Immunology*. 2018. V. 11. No. 2. P. 357–368.
3. Frank D.N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2007. V. 104. No. 34. P. 13780–13785.
4. Шельгин Ю. А. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023. Т. 22. № 3. С. 10–49.
5. Shelygin Yu.A., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023; 22 (3): 10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>
5. Vavricka S.R. et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*. ACG. 2011. V. 106. No. 1. P. 110–119.
6. Dorofeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Digestive Diseases*. 2009. V. 27. No. 4. P. 502–510.
7. Zippi M. et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology*. WJG. 2014. V. 20. No. 46. P. 17463.
8. Белоусова Е. А. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 5. С. 445–463.
9. Belousova EA et al. Social and demographic characteristics, Features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: Results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018; 46 (5): 445–63. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
9. The First European Evidence-based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis* – 2016. No. 10 (3). Pp. 239–254.
10. Sieper J. Axial spondyloarthritis. J. Sieper, D. Poddubnyy. *Lancet*. 2017. No. 390 (10089). P. 73–84.
11. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
12. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E. L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.
12. Karreman M.C. et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. T. 11. No. 5. P. 631–642.
13. Sepriano A., Rubio R., Ramiro S., Landewé R., van der Heijde D. Performance of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 886–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210747.
14. Brakenhoff L. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. L. Brakenhoff, D.M. van der Heijde, D.W. Hommes [et al.]. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. No. 4. P. 257–268.
15. Rogler G. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021. V. 161. No. 4. P. 1118–1132.
16. Greenstein A. Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis A. Greenstein, H. Janowitz, D. Sachar. *Medicine*. 1976. No. 55. Pp. 401–412.
17. Salvarani C. Clinical features and epidemiology of spondylarthritis associated with inflammatory bowel disease. C. Salvarani, W. Fries. *World J Gastroenterol*. 2009. No. 15 (20). Alvide M Ossum, et al. P. 2449–2455.
18. Turkcapar N. et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatology International*. 2006. V. 26. P. 663–668.
19. Rudwaleit M. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. M. Rudwaleit, J. Sieper. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. No. 8 (5). P. 262–268.
20. Sieper J. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. V. 68. No. 6. P. 784–788.

21. Alvlide M. Ossum, et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in Patients with Long-term Inflammatory Bowel Disease: Results From 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. Alvlide M Ossum [et al.]. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018. Vol. 12. No. 1. P. 96–104.
22. Elding S. W. Refinement in localization and identification of gene regions associated with Crohn disease. S. W. Elding [et al.]. *American Journal of Human Genetics*. 2013. Vol. 92. No. 1. P. 107–113.
23. Thjodleifsson B. A common genetic background for inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: A genealogic study in Iceland. B. Thjodleifsson [et al.]. *Arthritis and Rheumatism*. 2007. Vol. 56. No. 8. P. 2633–2639.
24. Asquith M. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. M. Asquith, J. T. Rosenbaum. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016. Vol. 28. No. 4. P. 405–412.
25. Van Praet L. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: A multiparametric predictive model. L. Van Praet [et al.]. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. Vol. 72. No. 3. P. 414–417.
26. Matzkies F. G. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. F. G. Matzkies [et al.]. *Arthritis Research and Therapy*. 2012. Vol. 14. No. 6. P. R261.
27. Абдулганиева Д. И. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности воспалительного процесса, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). *Альманах клинической медицины*. 2018. Т. 46. № 5. С. 426–444. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.
- Abdulganieva D. I., et al. A draft of the interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for assessment of the degree of inflammatory activity, therapeutic efficacy, and for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Almanac of Clinical Medicine*. 2018. Vol. 46. No. 5. P. 426–444. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-426-444.

Статья поступила / Received 08.11.23
Получена после рецензирования / Revised 10.11.23
Принята к публикации / Accepted 13.11.23

Сведения об авторах

Тарасова Дарья Дмитриевна, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-8974-836x

Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ. ORCID: 0000-0002-0438-8554

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

Автор для переписки: Тарасова Дарья Дмитриевна. E-mail: bdd_34@mail.ru

About authors

Tarasova Daria D., assistant at Dept of Hospital, Military and Field Therapy. ORCID: 0000-0002-8974-836x

Shilova Lyudmila N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital, Military and Field Therapy. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Tarasova Daria D. E-mail: bdd_34@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Д. Д., Шилова Л. Н. Поражение суставов и позвоночника у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Медицинский алфавит*. 2023; (31): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-43-46>.

For citation: Tarasova D. D., Shilova L. N. Joint and spine damage in patients with inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2023; (31): 43–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-43-46>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-31-46-50

Динамика качества жизни у больных гонартрозом на фоне внутрисуставной терапии биоактивным концентратом мелкой морской рыбы и гиалуронатом натрия отечественного производства

А. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова, Е. В. Папичев, Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Заводовский

Лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение. Качество жизни (КЖ) больных остеоартритом (ОА) в значительной степени зависит от выраженности функциональных нарушений, болевого синдрома и эффективности их фармакологической коррекции.

Цель исследования. Оценить динамику КЖ больных гонартрозом на фоне внутрисуставной терапии гиалуронатом натрия (протезом синовиальной жидкости) либо биоактивным концентратом мелкой морской рыбы (БАКММР).

Материалы и методы. Обследовано 180 больных гонартрозом. Группу исследования составили 50 пациентов, получавших инъекции гиалуроната натрия внутрисуставно. Группа сравнения – 30 больных, получавших БАКММР по 2 мл № 5 внутрисуставно. Группа контроля – 100 пациентов, получавших БАКММР, внутримышечно по 1 мл № 20. Дизайн исследования: длительность 12 месяцев с проспективным контролем качества жизни по SF-36, шесть визитов.

Результаты. При включении в исследование уровень физического и психического компонентов здоровья между группами пациентов отличался статистически незначимо ($p = 0,369$ и $p = 0,089$). По результатам исследования фармакотерапия повышала КЖ во всех группах. Однако группы статистически значимо отличались по скорости достижения обезболивающего эффекта, выраженности снижения боли и длительности сохранения эффекта терапии. Лучшую динамику физического и ментального компонентов здоровья продемонстрировала группа больных гонартрозом на фоне внутрисуставной терапии гиалуронатом натрия.

Выводы. В реальной клинической практике повысить качество жизни больных гонартрозом не всегда представляется возможным. Симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYSADOA) эффективны на ранних стадиях заболевания. Положительный клинический эффект от внутрисуставного введения гиалуроната натрия развивается быстрее и сохраняется дольше, чем при использовании другого препарата из группы SYSADOA (БАКММР).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, гонартроз, качество жизни, шкала SF-36, протез синовиальной жидкости, гиалуронат натрия, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, SYSADOA, биоактивный концентрат мелкой морской рыбы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Quality of life dynamics in patients with knee osteoarthritis on intra-articular therapy with bioactive concentrate of small sea fish and domestically produced sodium hyaluronate

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

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, Volgograd, Russia

SUMMARY

Introduction. The quality of life in patients with osteoarthritis (OA) depends on the severity of functional disorders, pain syndrome and the efficacy of their pharmacological correction.

Purpose of the study. To evaluate the dynamics of the life quality in patients with knee osteoarthritis treated with intra-articular injections of domestically produced sodium hyaluronate (synovial fluid prosthesis) or with bioactive concentrate of small sea fish (BACSSF).

Materials and methods. 180 patients with knee osteoarthritis were examined. The study group consisted of 50 patients who received injections of sodium hyaluronate (prosthesis synovial fluid), intra-articularly. Comparison group included 30 patients treated with BACSSF 2 ml No. 5 intra-articularly. Control group consisted of 100 patients who received BACSSF intramuscularly 1 ml No. 20. Study design: duration 12 months with prospective monitoring of quality of life according to the SF-36 scale, six visits.

Results. When included in the study, the level of physical and mental health components between the groups of patients differed statistically insignificantly ($p = 0.369$ and $p = 0.089$). According to the study results, used pharmacotherapy improved quality of life in all groups. However, the groups differed statistically significantly in the speed of achieving an analgesic effect, the severity of pain reduction and the duration of maintenance of the therapy effect. The best dynamics of the physical and mental components of health was in a group of patients with knee osteoarthritis treated with intra-articular sodium hyaluronate.

Conclusions. In real clinical practice, it is not always possible to improve the quality of life of patients with knee osteoarthritis. Symptomatic delayed-release medications (SYSADOA) are effective in the early stages of the disease. The positive clinical effect of intra-articular therapy with sodium hyaluronate develops earlier and lasts longer than therapy with another SYSADOA (BACSSF).

KEYWORDS: osteoarthritis, gonarthrosis, quality of life, SF-36 scale, synovial fluid prosthesis, sodium hyaluronate, symptomatic delayed-release medications, SYSADOA, bioactive concentrate of small marine fish.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Качество жизни (КЖ) человека – это сложное междисциплинарное понятие, характеризующее параметры всех составляющих его жизни – жизненного потенциала, жизнедеятельности и условий жизнедеятельности (инструментов, ресурсов и среды) по отношению к некоторому объективному или субъективному эталону [1, 2]. В сфере здравоохранения качество жизни пациента определяется психологическим бременем болезни, охватывает эмоциональное, физическое, материальное и социальное благополучие [3].

Хронический болевой синдром у больных остеоартритом (ОА) и его неэффективное лечение способствуют ухудшению качества жизни как на физическом, так и на эмоциональном уровне. Ограничения функции суставов снижают двигательную активность пациентов, вследствие чего ограничивается самостоятельность в быту, развиваются нарушения равновесия, астения и саркопения, склонность к падениям, наблюдается снижение реабилитационного потенциала. Снижение двигательной активности негативно сказывается на работе желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Параллельно развиваются ментальные нарушения: формируются тревожные и депрессивные синдромы, нарушается качество сна. Эмоциональные нарушения могут приводить к потере аппетита, усиливая астению, либо, наоборот, повышая аппетит в сочетании с ограничением подвижности [4], способствовать развитию саркопенического ожирения и прогрессированию метаболических нарушений [5, 6].

При гонартрозе снижение качества жизни отмечают до 80 % пациентов, а инвалидизация составляет от 10 до 21 % наблюдений [7]. Качество жизни таких больных в значительной степени зависит от эффективности купирования болевого синдрома. На начальных стадиях ОА рекомендовано назначение хондроитина сульфата, глюкозамина, их комбинаций, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Терапия НПВП и простыми анальгетиками в большинстве случаев эффективно купирует боль при ОА, но спектр побочных эффектов НПВП не позволяет использовать их неограниченное время, а полиморбидность ОА [8], постоянный прием большого количества лекарственных препаратов и развитие побочных эффектов их применения способствуют полипрагмазии, росту затрат, связанных с лечением и уходом за пациентом, дополнительным нагрузкам на родственников и общество в целом [9].

Эффективность симптоматических лекарственных средств замедленного действия (SYSADOA) на поздних стадиях ОА снижается и рекомендуется внутрисуставное введение протеза синовиальной жидкости на основе гиалуроната натрия. Положительный клинический эффект от внутрисуставного введения растворов гиалуроната натрия составляет 4–6 и более месяцев [2], после этого введение может быть выполнено повторно. Протез синовиальной жидкости, изготовленный в соответствии со стандартами GMP, очищен от гиалуронидаз, расщепляющих гиалуроновую кислоту, благодаря чему сохраняет полезные свойства длительное время. Препарат выпускается в нескольких формах с разной вязкостью, курс

лечения включает от одного до пяти внутрисуставных введений в зависимости от плотности раствора. К достоинствам препарата можно отнести то, что процедура не требует восстановительного или реабилитационного периода.

Цель исследования: сравнить динамику КЖ больных гонартрозом на фоне внутрисуставной терапии гиалуронатом натрия отечественного производства и биоактивным концентратом мелкой морской рыбы.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

Дизайн исследования: проспективное, в течение 12 месяцев, сравнительное рандомизированное методом таблицы случайных чисел одноцентровое исследование на базе НИИ КиЭР имени А. Б. Зборовского (Волгоград).

Ограничения исследования: открытое одноцентровое исследование, отсутствие плацебо-контроля.

Критерии включения: лица обоего пола в возрасте старше 18 лет; установленный гонартроз (по критериям ACR, 2019), стадия ОА по Kellgren-Lawrence I–III; болевой синдром 40 баллов и выше по ВАШ; прием НПВП по требованию; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: неспособность и (или) нежелание участвовать в исследовании; возраст менее 18 лет; ОА IV стадии; болевой синдром ниже 40 баллов по ВАШ; применение ГК менее 6 месяцев до начала исследования; другие заболевания суставов и (или) клинически значимые заболевания, препятствующие участию в исследовании.

Программа исследования включала шесть визитов в течение 12 месяцев с проспективным контролем качества жизни пациентов по шкале SF-36 Health Status Survey в адаптации Института клинико-фармакологических ис-

следований (Санкт-Петербург) [10] на фоне лечения через 1, 2 недели, 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с исходными данными.

С целью выбора метода статистического анализа проводилась оценка нормальности распределения показателей. Статистическая обработка осуществлена с помощью программы Statistica 10.0 для Windows.

Результаты исследования

На первичном амбулаторном приеме ревматолога было отобрано 277 больных гонартрозом, 200 из которых отвечали критериям включения. Добровольное согласие на участие в настоящем исследовании подписали 180 из них. Ответаемость выборки составила 90%: 49 (27,22%) мужчин и 131 (72,78%) женщина в возрасте от 30 до 87 лет (Me 58,5 [46,1; 73,3]), индексом массы тела $34,7 [25,3; 39,1]$ кг/м², индексом ВАШ при движении $61,7 \pm 17,6$ (M $\pm$ m), индексом ВАШ в покое $40,9 \pm 23,7$, длительностью ОА от 2 до 27 (5,2 [3,1; 10,6]) лет.

Рандомизация пациентов на группы осуществлена методом таблицы случайных чисел.

Группу исследования составили 50 пациентов, получавших внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия отечественного производства. Из них 30 пациентов принимали 1 %-ный раствор гиалуроната натрия молекулярной массой 3000 кДа 3 мл, курс лечения – пять инъекций; 10 пациентов – 1,5 %-ный раствор гиалуроната натрия 3 мл, три инъекции; 10 пациентов – 2,0 %-ный раствор 3 мл, одна инъекция.

Группу сравнения составили 30 пациентов, получавших препараты группы SYSADOA – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы внутрисуставно по 2 мл, курс лечения – пять инъекций.

Группу контроля составили 100 пациентов, получавших препараты SYSADOA внутримышечно по 1 мл, курс лечения – 20 инъекций.

По полу, возрасту, клинической характеристике заболевания группы отличались статистически незначимо ($p > 0,05$) и были сопоставимы.

Из 180 больных, включенных в исследование, выполнили все условия участия 172 (95,56%) пациента. Исключены из исследования 8 (4,44%) больных: по причине введения бетаметазона во время исследования – 3 (1,66%) пациента; не явились на повторное введение – 3 (1,66%) больных; аллергическая реакция на введение SYSADOA – 1 (0,55%) пациент.

Повышение качества жизни по опроснику SF-36 и статистически значимое снижение болевого синдрома на фоне лечения отмечались у большинства пациентов всех групп. Однако группы достоверно отличались по скорости достижения клинически значимого эффекта обезболивания, выраженности снижения боли и длительности сохранения клинического эффекта.

На рисунке 1 представлена динамика физического компонента здоровья (physical component of health, PH), по опроснику SF-36, у больных гонартрозом на фоне терапии в течение 12 месяцев.

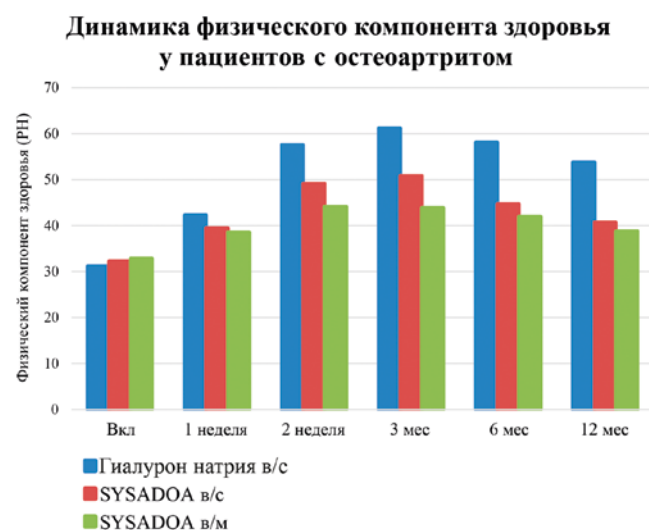


Рисунок 1. Динамика физического компонента здоровья у больных гонартрозом

Динамика ментального компонента здоровья (mental component of health, MH), по опроснику SF-36, у больных гонартрозом на фоне терапии в течение 12 месяцев представлена на *рисунке 2*.

Из рисунков видно, что при включении в исследование пациенты имели сопоставимые уровни физического и ментального здоровья, которые статистически достоверно не различались ($p = 0,369$ и $p = 0,089$ соответственно). Начиная уже со второго визита участники исследования, получавшие гиалуронат натрия, отмечали лучшую динамику физического компонента здоровья, которая сохранялась у них на протяжении всего периода наблюдения. Некоторое снижение эффективности на 6-м месяце наблюдения было наиболее значимым в группах, получавших препарат SYSADOA. В свою очередь, динамика психического здоровья пациентов, получавших внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия, была достоверно лучше, но на 1-й неделе различие с препаратом SYSADOA было сопоставимым ($p = 0,061$), что можно объяснить высокой оценкой пациентов. Общая динамика уровня ментального здоровья соответствовала динамике физического компонента, однако скорость изменений ментального компонента здоровья была более медленной.

Необходимо отметить, что при включении в исследование все пациенты нуждались в приеме НПВП, по этому показателю исходно отличия групп были статистически незначимыми ($p > 0,05$). По результатам исследования показано, что введение гиалуроната натрия обеспечивало достоверное снижение потребности в приеме НПВП: к 3-му месяцу лишь 5 (10%) человек ($p < 0,001$) нуждались в дополнительном обезболивании; 20 (40%) пациентов полностью прекратили прием НПВП и 25 (50%) уменьшили дозу препаратов НПВП в два раза; через 12 месяцев от введения гиалуроната лишь 20% больных продолжали прием НПВП. В то же время среди получавших БАКММП через 12 месяцев дополнительно принимали НПВП 60% в группе внутрисуставного введения и 65% – внутримышечного введения.

Обсуждение

В настоящее время в научных исследованиях с целью анализа качества жизни пациентов применяется опросник SF-36 Health Status Survey [10]. Необходимо учитывать определенную субъективность результатов опроса пациентов, особенно у пациентов с коморбидными состояниями [11]. SF-36 включает восемь шкал, группирующихся в два показателя: физический и ментальный компоненты здоровья. Физический компонент (physical health) содержит следующие шкалы: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Ментальный, или психологический, компонент (mental health) составляют: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность. Результаты регистрируются в баллах от 0 до 100, где низкие показатели свидетельствуют о значительном ограничении того или иного компонента функционирования, а 100 баллов представляют полное здоровье.

Динамика ментального компонента здоровья у больных гонартрозом

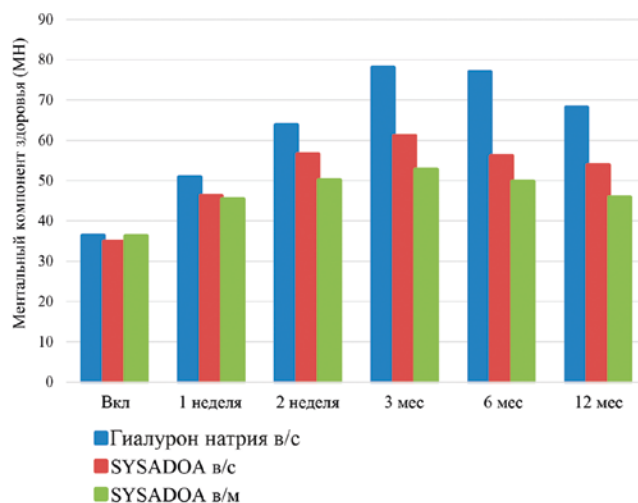


Рисунок 2. Динамика ментального / психического компонента здоровья у больных гонартрозом

Как показывает наша клиническая практика и исследования, проводимые специалистами разных стран, в настоящее время сохраняются проблемы диагностики, маршрутизации, качества лечения пациента с ОА на амбулаторном приеме [9, 12, 13]. Соответственно и КЖ пациентов с ОА остается недостаточным по разным причинам: отсутствие немедикаментозных методов терапии или ограничение их перечня исключительно физиотерапевтическими процедурами; нарушение алгоритмов помощи пациентам с ОА [14, 15].

В нашем исследовании применение высокотехнологичного протеза синовиальной жидкости – гиалуроната натрия отечественного производства – позволило статистически значимо повысить качество жизни больных ОА коленных суставов как по показателям физического, так и ментального здоровья ($p \leq 0,001$). Кроме того, в ходе исследования выявлено, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обеспечивает достоверное снижение потребности в дополнительном обезболивании у 90% пациентов к 3-му месяцу от начала терапии ($p < 0,001$), из них 40% полностью прекратили прием НПВП, 50% снизили их дозу не менее чем в два раза, а через год продолжали прием НПВП лишь 20% больных этой группы. В то же время среди пациентов, получавших внутрисуставно БАКММП SYSADOA, возобновили прием НПВП 60%; а в группе внутримышечного введения SYSADOA – 65% ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что внутрисуставное введение гиалуроната натрия обладает хорошим профилем безопасности и переносимости [16].

Заключение

Таким образом, препарат гиалуроната натрия отечественного производства, изготовленный высокотехнологичным методом биоферментации, очищенный от гиалуронидаз, приближенный по молекулярной массе к синовиальной жидкости здорового человека, обеспечивает высокую клиническую эффективность. Обезболивающий эффект от внутрисуставного введения гиалуроната натрия развивается быстрее и сохраняется дольше, чем при исполь-

зовании БАКММР/SYSADOA. Кроме того, в реальной клинической практике необходимо учитывать, что производство лекарственного препарата на территории России в условиях импортозамещения гарантирует стабильное обеспечение пациентов.

Пациенты предоставили подписанные письменные информированные согласия на участие в исследовании.

Список литературы / References

1. Подузов А. А., Языкова В. С. О возможностях оценки субъективного качества жизни. Проблемы прогнозирования. 2019; 5 (176). <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vozmozhnostyah-otsenki-subektivnogo-kachestva-zhizni>
2. Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В., Папичев Е. В. и соавт. Повышение качества жизни больных гонартрозом при использовании в терапии протеза синовиальной жидкости отечественного производства. Медицинский совет. 2023; 17 (13): 166–174. <https://doi.org/10.21518/ms2023-256>
3. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 13 (4): 11–17. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>
4. Полякова Ю. В., Папичев Е. В., Ахвердян Ю. Р., и соавт. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2021; 6: 164. <http://doi.org/10.17513/spno.31342>
5. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Особенности хронической боли у пожилых. Клиническая геронтология. 2021; 27 (1–2): 64–68. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-hronicheskoy-boli-u-pozhilykh>
6. Полякова Ю. В., Сивордова Л. Е., Ахвердян Ю. Р., и соавт. Коррекция массы тела как эффективный метод лечения остеоартроза. Лечащий врач. 2015; 4: 32. <https://www.lvrach.ru/2015/04/15436199>
7. Матвеев Р. П., Брагина С. В. Социальная характеристика амбулаторных больных остеоартрозом коленного сустава. Экология человека. 2011; 4: 50–5. <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnaya-harakteristika-ambulatornyh-bolnyh-osteoartrozom-kolennogo-sustava>
8. Финагеев С. А., Королик О. Д., Полякова Ю. В. и соавт. Уровни циркулирующего висфатина / Ntprp у пациентов с остеоартрозом и коморбидными заболеваниями. Профилактическая медицина. 2021; 24 (8): 44–48. <http://doi.org/10.17116/profmed20212408144>
9. Гурьянова Е. А., Режапова Э. Э., Сидякина Е. С. Эффективность комплексной гериатрической оценки для улучшения качества жизни пожилых людей и облегчения нагрузки на лиц, осуществляющих уход за ними. Acta Medica Eurasica. 2021; 4: 79–90. <http://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-4-79-90>
10. Ware J. E., Kosinski M., Keller S. D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Health Institute, New England Medical Center. Boston: Mass, 1994. 188. https://www.researchgate.net/publication/292390260_SF-36_Physical_and_Mental_Health_Summary_Scales_a_User's_Manual
11. Зборовская И. А., Александров А. В., Александров В. А. и соавт. Динамика показателей качества жизни при проведении персонализированной реабилитации больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией. Современные проблемы науки и образования. 2021; 6: 146. <http://doi.org/10.17513/spno.31286>
12. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Гонартроз. 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667>
13. Лила А. М., Алексеева Л. И., Таскина Е. М. и соавт. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023; 9, 1 (63): 7–22. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>
14. Pham T., Van der Heijde D., Altman R. D., et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. Osteoarthritis and Cartilage. 2014; 12 (5): 389–399. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>
15. Лушпаева Ю. А. Пациент с остеоартритом на амбулаторном приеме. Нерешенные проблемы. Лечащий врач. 2021; 10 (24): 50–55. <https://doi.org/10.51793/os.2021.24.10.009>
16. Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В., Папичев Е. В., и соавт. Клиническая эффективность и безопасность инновационного протеза синовиальной жидкости при лечении гонартроза. Медицинский совет. 2022; 16 (21): 127–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2022-16-21-127-136>

Статья поступила / Received 26.10.23

Получена после рецензирования / Revised 16.11.23

Принята к публикации / Accepted 17.11.23

Сведения об авторах

Сивордова Лариса Евгеньевна, к.м.н., в.н.с.
SCOPUS: 367822. Researcher ID: E-4103-2016. ORCID: 0000-0002-0965-6060

Полякова Юлия Васильевна, к.м.н., н.с.
SCOPUS: 57193421928. Researcher ID: J-6669-2017. ORCID: 0000-0002-3022-4166

Папичев Евгений Васильевич, к.м.н., н.с. Researcher ID: E-4103-2016.
ORCID: 0000-0002-8799-2991

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., с.н.с. ORCID: 0000-0001-8010-6777

Заводовский Борис Валерьевич, д.м.н., проф., зав. лабораторией.
ORCID: 0000-0002-8864-9570

Лаборатория методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», Волгоград

Автор для переписки: Сивордова Лариса Евгеньевна. E-mail: seeword@mail.ru

About authors

Sivordova Larisa E., PhD Med, head researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases. SCOPUS: 367822.
Researcher ID: E-4103-2016. ORCID: 0000-0002-0965-6060

Polyakova Yulia V., PhD Med, researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases. SCOPUS: 57193421928.
Researcher ID: J-6669-2017. ORCID: 0000-0002-3022-4166

Papichev Eugene V., PhD Med, researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases. Researcher ID: E-4103-2016.
ORCID: 0000-0002-8799-2991

Akhverdyan Yuri R., PhD Med, researcher at Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases. ORCID: 0000-0001-8010-6777

Zavodovskiy Boris V., DM Sci (habil.), professor, head of Laboratory of Methods of Treatment and Prevention of Joint Diseases. ORCID: 0000-0002-8864-9570

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

Corresponding author: Sivordova Larisa E. E-mail: seeword@mail.ru

Для цитирования: Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В., Папичев Е. В., Ахвердян Ю. Р., Заводовский Б. В. Динамика качества жизни у больных гонартрозом на фоне внутрисуставной терапии биоактивным концентратом мелкой морской рыбы и гиалуронатом натрия отечественного производства. Медицинский алфавит. 2023; (31): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-46-50>.

For citation: Sivordova L. E., Polyakova Yu. V., Papichev E. V., Akhverdyan Yu. R., Zavodovskiy B. V. Quality of life dynamics in patients with knee osteoarthritis on intra-articular therapy with bioactive concentrate of small sea fish and domestically produced sodium hyaluronate. Medical alphabet. 2023; (31): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-46-50>



Роль ультразвукового исследования артерий в диагностике гигантоклеточного артериита (обзор литературы и клинический случай)

Л. В. Теплова¹, Д. А. Дорошенко², Д. Н. Байкалов², М. В. Ященко²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является наиболее распространенным первичным системным васкулитом, который обычно возникает у взрослых старше 50 лет. Согласно классификации, ГКА относится к васкулитам с поражением крупных сосудов (аорта и [или] ее главные ветви), однако в процесс могут вовлекаться и средние, и мелкие артерии. Типичным является вовлечение височных, зрительных, затылочных, позвоночных, задних цилиарных артерий. Биопсия височной артерии долго рассматривалась в качестве «золотого стандарта» диагностики ГКА, однако, учитывая инвазивность методики, определенные технические сложности, в условиях реальной клинической практики данная процедура не всегда осуществима. В настоящее время самым дешевым, быстрым и безопасным способом диагностики ГКА является УЗ-исследование артерий (височных артерий, других черепных и внекраниальных артерий), которое включено в новые классификационные критерии ГКА. Благодаря более широкому применению УЗИ артерий за последние несколько лет значительно улучшилась диагностика ГКА, что соответственно позитивно влияет на адекватность терапии и, следовательно, долгосрочный прогноз пациента. Важна стандартизация проведения процедуры обследования, а анализ УЗ-изображений должен осуществляться квалифицированным специалистом, что также требует специальной подготовки. В обзоре представлены необходимые технические требования, характеристики аппаратуры и методика проведения УЗ-исследования, определения УЗ-находок при ГКА. Таким образом, персонализированный подход к диагностике ГКА, основанный на клинических проявлениях, доступных инструментальных методах визуализации (в первую очередь УЗИ), является оптимальным для быстрого установления диагноза ГКА и проведения лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гигантоклеточный артериит, васкулит, ультразвуковое исследование, височная артерия, подмышечная артерия, симптом гало.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of ultrasound in diagnosis of giant cell arteritis (literature review and clinical case)

L. V. Teplova¹, D. A. Doroshenko², D. N. Baykalov², M. V. Yashchenko²

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

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

SUMMARY

Giant cell arteritis (GCA) is the most common primary systemic vasculitis that usually occurs in adults over the age of 50. According to the classification, GCA refers to vasculitis with damage to large vessels (aorta and/or its main branches), however, both medium and small arteries can be involved in the process. Typical is the involvement of the temporal, visual, occipital, vertebrate, posterior ciliary arteries. Temporal artery biopsy has been considered as the 'gold standard' for the diagnosis of GCA for a long time. However, this procedure is not always feasible in real clinical practice, because of the invasiveness of the method and certain technical difficulties. Currently, the cheapest, fastest and safest way to diagnose GCA is ultrasonography (US) examination of arteries (temporal arteries, other cranial and extracranial arteries), which is included in the new classification criteria for GCA. Thanks to the wider use of US of the arteries, over the past few years, the diagnosis of GCA has significantly improved, which affects the adequacy of therapy positively and, therefore, the patient's long-term prognosis. Standardization of the examination procedure is important, and the analysis of US-images should be carried out by a qualified specialist, which also requires special training. The review presents the necessary technical requirements, characteristics of the equipment and the methodology for conducting a US-study, determining US-finds during GCA. Thus, a personalized approach to the diagnosis of GCA, based on clinical manifestations, available instrumental imaging methods (primarily ultrasound), is optimal for the rapid diagnosis of HCA and treatment.

KEYWORDS: giant cell arteritis, vasculitis, ultrasound examination, temporal artery, axillary artery, halo symptom.

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

Гигантоклеточный артериит (ГКА) является наиболее распространенным первичным системным васкулитом, который обычно возникает у взрослых старше 50 лет. Ежегодная частота выявления новых случаев заболевания на 100 тысяч жителей в возрасте от 50 лет колеблется от 15 до 30 случаев и 46 случаев на 100 тысяч жителей среди лиц старше 70 лет. Женщины болеют в 2–6 раз чаще мужчин [1–4]. Имеется четкая закономерность: заболевание преимущественно встречается

в северных широтах. В РФ статистические данные по заболеваемости и распространенности ГКА отсутствуют.

Согласно классификации ГКА относится к васкулитам с поражением крупных сосудов (аорта и [или] ее главные ветви), однако в процесс могут вовлекаться и средние, и мелкие артерии. Типичным является вовлечение височных, зрительных, затылочных, позвоночных, задних цилиарных артерий, что обуславливает возникновение разнообразных клинических проявлений, вызванных ишемическими нару-

Таблица 1
Клинические проявления и лабораторные изменения при ГКА [6]

Клинические проявления и лабораторные изменения при ГКА	Частота, %
Ускорение СОЭ и (или) увеличение СРБ	90–95
Головная боль	70–90
Проявления со стороны слухового и вестибулярного аппаратов (потеря слуха, звон в ушах, головокружение, положительные результаты тестов вестибулярного аппарата и др.)	До 90
Ревматическая полимиалгия	40–60
Общие симптомы (субфебрильная лихорадка, слабость или потеря веса)	30–60
Изменения височной артерии, выявленные при осмотре (напряжение, отсутствие или ослабление пульсации)	30–60
Перебегающая хромота нижней челюсти	40–50
Болезненность кожи волосистой части головы	33–50
Потеря зрения вследствие:	
• передняя ишемическая нейропатия оптического нерва	91
• окклюзия центральной артерии сетчатки	11
• окклюзия цилиоретинальной артерии сетчатки	10
• задняя ишемическая нейропатия оптического нерва	4
Симптомы со стороны дыхательной системы (кашель, боль в горле, охриплость голоса)	≈10
Проявления поражения сосудов головного мозга (транзиторная ишемическая атака, инсульт)	3–7
Некроз волосистой части головы	<5
Некроз языка	<5

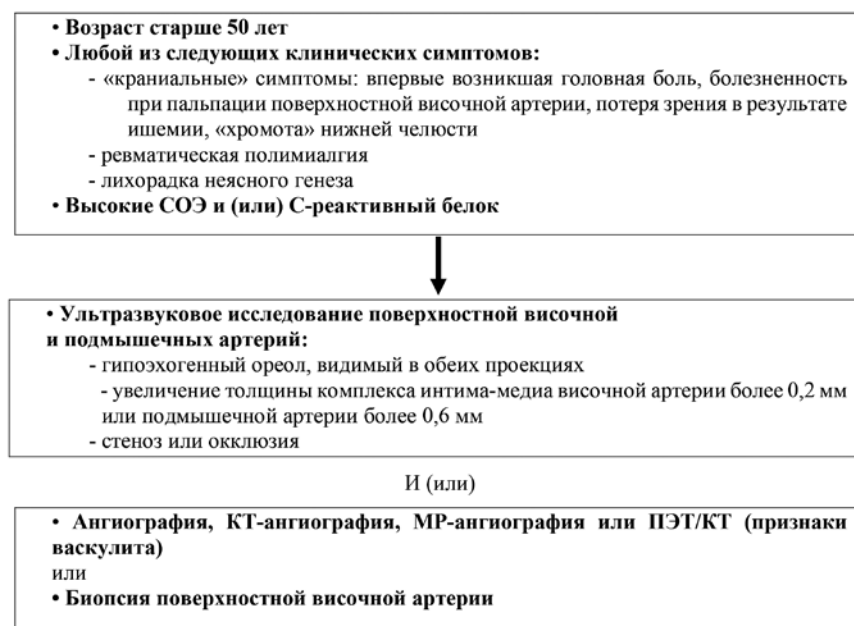


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ГКА [8]

шениями: головная боль, перемежающаяся «хромота» нижней челюсти, болезненность кожи волосистой части головы, нарушение зрения. Данные симптомы могут быть ассоциированы с конституциональными изменениями – лихорадкой, потерей веса, аппетита, общей слабостью. В 40–60% случаев ГКА сопутствует ревматическая полимиалгия. Часто развиваются необратимые инвалидирующие последствия – потеря зрения, инфаркт миокарда, церебральный ишемический инсульт, недостаточность аортального клапана, аневризма / расслоение / разрыв аорты, различные по выраженности нарушения артериального кровоснабжения конечностей – расслоения или стенозы магистральных сосудов (подключичный и аксиальный стеноз) (табл. 1). Учитывая системность процесса, имеются различные варианты начала заболевания [5], при этом в дальнейшем клиническая картина болезни может видоизменяться, дополняться.

Длительное время для диагностики ГКА использовались классификационные критерии АКР 1990 года [7], которые плохо подходят для повседневной клинической практики:

1. Возраст больных в начале болезни старше 50 лет и более;
2. Недавно появившаяся («новая») головная боль;
3. Изменение височных артерий (болезненность при пальпации или снижение пульса, не связанные с атеросклерозом артерий шеи);
4. Повышение СОЭ до 50 мм/ч и более (метод Вестергрена);
5. Изменения в биопсированной артерии (васкулит с преобладанием мононуклеарной инфильтрации или гранулематозное воспаление; обычно обнаруживаются многоядерные клетки).

Для установления диагноза ГКА необходимо наличие трех из пяти критериев. Чувствительность такой диагностики – 93,5%, специфичность – 91,2% (для краниальной формы ГКА). Указанные критерии подходят для классического течения заболевания, но в ряде случаев (при отсутствии специфической клинической картины, при вариантах течения ГКА с преобладающими признаками ревматической полимиалгии, поражении артерий внечерепной локализации, признаками поражения аорты и ее магистральных ветвей, преимущественно общими симптомами) не позволяют установить диагноз. Это вызвало необходимость в пересмотре и дополнении критериев АКР 1990 года.

В 2019 году отечественные и зарубежные авторы (на основе исследования GiACTA 2016 года) предложили следующий алгоритм диагностики ГКА, используя данные визуализирующих методов исследований: УЗИ, КТ-ангио, МРТ-ангио, ПЭТ-КТ (рис. 1) [8].

В настоящее время актуальными являются классификационные критерии диагноза ГКА 2022 ACR (American College of Rheumatology): чувствительность 87%, специфичность 95%.

Основные критерии

- Возраст ≥ 50 лет во время постановки диагноза

Дополнительные критерии

- Утренняя скованность в плечах и (или) шее: +2
- Внезапная потеря зрения: +3
- Перемежающаяся «хромота» нижней челюсти / языка: +2

- «Новая» головная боль в височной области: +2
- Болезненность кожи волосистой части головы: +2
- Выявленные изменения при осмотре височной артерии: +2

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, данные биопсии височной артерии

- СОЭ ≥ 50 мм/ч или СРБ ≥ 10 мг/л²: +2
- Положительный результат биопсии височной артерии или симптом «гало» при УЗИ височной артерии: +5
- Двухстороннее вовлечение подмышечных артерий: +2
- Поражение аорты на всем протяжении, по данным ФДГ-ПЭТ: +2
- Суммируются баллы 10 пунктов. Для классифицирования ГКА необходимо ≥ 6 баллов.

Благодаря новым подходам, более широкому применению методов визуализации сосудов за последние несколько лет значительно улучшилась диагностика ГКА, что соответственно позитивно влияет на адекватность терапии и, следовательно, долгосрочный прогноз пациента (предотвращение серьезных сосудистых осложнений). В большинстве случаев наличие доказанного поражения сосудов, по инструментальным данным, может заменить необходимость биопсии височной артерии [9]. При этом следует также отметить, что при сильном клиническом подозрении на ГКА, лечение должно быть начато как можно раньше (до инструментального подтверждения) [10].

К сожалению, сохраняется низкая доступность визуализирующих методов обследования, относительно высокая цена КТ, МР-ангио, особенно ПЭТ-КТ, отмечается нехватка квалифицированных кадров. Для получения надежных результатов исследование должно проводиться с использованием соответствующего оборудования, программного обеспечения. Важны стандартизация проведения процедур обследований, определенные технические требования, а анализ изображений должен осуществляться квалифицированным специалистом, что также требует специальной подготовки [9]. При всех существующих проблемах важность постановки диагноза ГКА трудно переоценить, так как ГКС-терапия кардинально меняет прогноз заболевания.

На данный момент наибольшее значение среди инструментальных методов диагностики сосудистого поражения при ГКА придается ультразвуковому дуплексному сканированию артерий (УЗДС), которое позволяет оценить степень гемодинамических нарушений, а также состояние артериальной стенки. В связи с хорошей воспроизводимостью, доступностью метода (может выполняться непосредственно во время клинического осмотра), отсутствием лучевой нагрузки, осложнений, низкой стоимостью, а в ряде случаев и наибольшей информативностью (высокое разрешение в отношении небольших сосудов) и оценке в динамике, УЗДС-исследование височных и подмышечных артерий рекомендуется выполнять в первую очередь и у всех пациентов с подозрением на ГКА (оптимально в течение 1-й недели от начала терапии). Собираются данные о чувствительности УЗДС в диапазоне от 55 до 100% и специфичности от 78 до 100% [11].

Биопсия височной артерии (БВА) долго рассматривалась в качестве «золотого стандарта» диагностики ГКА [12]. Несмотря на высокую специфичность, метод не обладает доста-

точной чувствительностью (70–90%) и может давать ложно-отрицательные результаты в 60% случаев в связи с задержкой проведения биопсии после начала ГКС-терапии (желательно проводить в первые 2 недели ГКС-терапии), сегментированным характером патологических изменений (феномен пропуска), оценкой небольшой анатомической области при возможном вовлечении множества сосудов [12]. В условиях реальной клинической практики биопсия височной артерии далеко не всегда осуществима в связи с организационными вопросами, техническими сложностями. Учитывая инвазивность методики, возможны неблагоприятные последствия: повреждение ушно-височной ветви височной артерии и некроз кожи головы (0,5%), присоединение вторичной инфекции, неврологические нарушения [13]. Поэтому в особенно выгодном плане представляется использование УЗ-исследования как первоочередного метода для постановки диагноза ГКА, которое обладает высокой чувствительностью, быстро выполнимо (время выполнения опытным специалистом 15–20 минут, тогда как для получения результатов биопсии может потребоваться 2 недели и более), позволяет оценивать не только височные артерии, но и другие доступные черепные и внекраниальные артерии.

Таким образом, при подозрении на ГКА в обязательном порядке необходимо обследовать височные артерии с лобной и теменной ветвями и подмышечные артерии с двух сторон. Известно, что до 50% пациентов ГКА имеют внекраниальную форму заболевания [14, 15], когда чаще всего вовлекаются подмышечные артерии [16–18]. В целом поражение экстракраниальных артерий широко распространено – до 83% случаев [19]. Наиболее часто вовлекаются грудная аорта (45–65%) и подключичные / подмышечные (30–75%) артерии. По данным ПЭТ и МРТ-ангио, воспаление подключичных / подмышечных артерий практически всегда сопровождается аортитом грудного отдела аорты [16]. Поэтому считается, что оценка подмышечных артерий повышает чувствительность УЗИ-метода и достоверно отражает наличие внекраниального поражения в других областях [12]. При отсутствии или неубедительности признаков вовлечения в патологический процесс височных и подмышечных артерий рекомендуется УЗДС других артерий (исключая труднодоступную для исследования грудную аорту) – за тыльных, лицевых, сонных, позвоночных, подключичных, бедренных артерий, брюшного отдела аорты [20].

Для получения надежных результатов необходимо обращать внимание на то, что УЗДС-исследование должно выполняться квалифицированным специалистом с использованием соответствующего оборудования, оперативных процедур и настроек. Sara Monti *et al.* (2018) представили необходимые технические характеристики аппаратуры и методику проведения УЗДС-исследования (табл. 2).

Цветовое дуплексное сканирование артерий пациентов с подозрением на ГКА проводится с использованием мультисекторного линейного датчика с рабочей частотой от 10 МГц и выше и частотой цветового доплеровского картирования не менее 6 МГц. Для изучения ветвей теменной артерии предпочтительно использовать высокочастотный датчик (от 15 МГц) в виде хоккейной клюшки. Для оценки подмышечной, подключичной, позвоночной, сонной или бедренной артерий возможно использовать линейный датчик с более низкой частотой. При сканиро-

Таблица 2

Определения и детали основных настроек шкалы серого цвета, настройки цветного доплера для оценки артерий при ГКА [20]

Настройки	Описание	Пример рекомендуемого значения
Настройка шкалы серого цвета		
Частота	Регулирует длину волны и, следовательно, глубину проникновения луча	18 МГц
Фокус	Представляет уровень (или уровни, если выбрано несколько фокусов) глубины, на которой сфокусирован луч. Затем глубина может быть отрегулирована для обнаружения ПоА или других ветвей в соответствии с данными пациента	5 мм для ВА, 2–3 см для ПоА
Глубина	Определяет глубину проникновения луча (лимитирована частотой)	1–2 см для ВА, 3–4 см для ПоА
В-режим (Gain)	Эта функция может быть использована для регулировки яркости; ее следует сохранять в пределах обозначенного диапазона, чтобы избежать ложного эффекта гало из-за чрезмерной или недостаточной яркости. Усиление (Gain) также может регулироваться как в ближнем, среднем, так и дальнем поле	35–45 дБ
Линейная плотность	Настраивает пространственное разрешение изображения, регулируя количество линий сканирования. Увеличение плотности линий повышает качество и детализацию изображения, но уменьшает частоту кадров	3
Частота смены кадров	Указывает количество кадров в секунду, которое могут быть получены. Высокая частота кадров имеет решающее значение при обследовании небольших быстро движущихся тканей	Более 15 кадров в секунду
Динамический диапазон	Регулирует интенсивность между оттенками серого	40–66 дБ
Настройки цветного доплера (Colour doppler settings)		
Частота	Регулирует длину волны и, следовательно, глубину проникновения луча	Около 10 МГц
Частота повторения импульса (ЧПИ)	Представляет частоту дискретизации (количество импульсов, получаемых тканью в единицу времени). Высокая ЧПИ должна выбираться при анализе высокоскоростных потоков крови, однако эти фильтры также удаляют медленные потоки, и поэтому ЧПИ следует регулировать во время сканирования и адаптировать к скорости потока	2–3 кГц для ТА, более 3 кГц для АХ (в зависимости от аппарата и скорости потока)
Фильтр движения стенок	Фильтры добавляются для устранения шума (например, пульсации от движущихся стенок сосуда). Для определения потока с низкой скоростью следует выбрать наименьший фильтр (строго связанный с малыми ЧПИ)	Низкие значения, возможно, придется увеличить, чтобы оценить ПоА
Поле выбора цвета	Это требует коррекции угла поворота для получения угла между линиями сканирования и направлением кровотока до 60 градусов чтобы избежать некорректных данных (измерения в режиме импульсного доплера зависят от угла наклона)	Не более 60 градусов
Цветное усиление потока (Colour flow gain)	Эту настройку необходимо постоянно корректировать для обеспечения точного заполнения просвета сосуда цветом, избегая при этом недостаточного или чрезмерного наполнения и, следовательно, создавая потенциальную неправильную интерпретацию для гало, а также вызывая артефакты, связанные с превышением предела Найквиста	2–18
Направление потока	Полезно подтверждать направление течения крови, особенно в позвоночных артериях, чтобы исключить синдром подключичного обкрадывания. На направление потока влияет положение датчика	Функция инвертирования выключена

Примечание: ВА – височная артерия, ПоА – подмышечная артерия.

вании подключичной артерии у пациентов с ожирением предпочтительно использовать линейный или изогнутый датчик с низкой частотой (менее 10 МГц) [12].

Рекомендуется настройка датчиков для просмотра сосудов. Таблица 2 демонстрирует настройки шкалы серых тонов для оценки артерий при ГКА. Доплеровское картирование используется для визуализации внутреннего потока в сосудах. Энергетическое картирование может использоваться в случае очень медленного течения крови по сосудам при окклюзии, а также в случае изучения глубоких или извилистых сосудов. Рекомендуется использование высокой частоты для изучения височных артерий (более 6 МГц). Частота может быть меньше при изучении более крупных сосудов (табл. 2).

При проведении цветового дуплексного сканирования височных артерий пациент должен находиться в лежачем или полужающем положении на боку или спине. Первую часть общей поверхностной височной артерии можно исследовать на уровне козелка. Датчик должен быть установлен сначала в поперечной, а затем в продольной плоскости или в обратной последовательности. После сканирования артерии в одной плоскости датчик поворачивают на 90 градусов и проводят дальнейшее сканирование в перпендикулярной плоскости. Уровень бифуркации лобной и теменной ветвей височной артерии является меткой для определения начала лобной или теменной ветви соответственно.

Подмышечную артерию изучают установкой датчика по средней подмышечной линии и ведут в направлении прохождения артерии. Датчик устанавливают в поперечной или продольной плоскости, исследование проводится до места отхождения задней артерии, огибающей плечевую кость. Область дистальнее задней артерии, огибающей плечевую кость, в которой находится проксимальная плечевая артерия, тоже требует оценки. После этого датчик поворачивают на 90 градусов и повторяют исследование артерий в другой плоскости, для того чтобы сканирование было проведено и продольно, и поперечно [12].

При ГКА УЗДС позволяет выявить четыре основных патологических признака – утолщение стенки (симптом гало, или ореола), несжимаемость (симптом компрессии), стеноз и окклюзию артерии. Стандартизированные определения возможных УЗИ-находок при васкулите представлены в таблице 3 [12]. Гистологические изменения при ГКА характеризуются преимущественно поражением средней оболочки артерии с наличием клеточных инфильтратов (лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки), гигантских многоядерных клеток, которые могут распространяться на интиму и адвентицию. При УЗ-исследовании это визуализируется как утолщение стенки, которое контрастирует с окружающей тканью. Впервые в 1995 году при височном артериите это гипоксическое утолщение стенки было описано W. Schmidt *et al.* и названо симптомом гало, или ореола (halo sign). Наличие гало-эф-

Таблица 3
Стандартизированные определения УЗ-находок при ГКА [12]

УЗИ-данные	Определение
Норма	Полностью нормальный внешний вид сосуда; нет признаков гало, атериосклероза или извитости Височные артерии: пульсирующая, сжимаемая артерия с анэхогенным просветом, окруженная тканью со средне-высокой эхогенностью. Используя оборудование УЗИ с высоким разрешением, может быть виден комплекс интима-медиа, представляющий собой однородную гипо- или анэхогенную структуру, разграниченную двумя параллельными гиперэхогенными краями (двухлинейный рисунок) Подмышечные артерии: пульсирующая, трудно сжимаемая артерия с анэхогенным просветом; комплекс интима-медиа представляет собой однородную, гипо- или анэхогенную структуру, очерченную двумя параллельными гиперэхогенными краями (рисунок двойной линии), которая окружена средне- и гиперэхогенной тканью
Гало	Гало определяется как однородный гипозоногенный отек стенки, хорошо очерченный на внутренней стороне сосуда, видимый как в продольной, так и в поперечной плоскостях; чаще всего он концентричен при поперечных сканированиях
Знак положительного сжатия (симптом компрессии)	Любое подозрение на гало должно быть подтверждено с использованием этого метода. Проводится на височной артерии и ее ветвях. Утолщенная артериальная стенка остается видимой при сжатии. Гипозоногенное утолщение стенки сосуда контрастирует со средне- и гиперэхогенной окружающей тканью
Гало простирается на всю длину анатомического участка?	Гало виден по всей длине сканируемого сегмента артерии
Концентрический или эксцентричный гало в месте измерения максимального размера гало	Гало (если смотреть в поперечной плоскости) присутствует равномерно вокруг сосуда (или, если эксцентрично, гало присутствует преимущественно на одной области артерии в поперечной плоскости)
Максимальный размер гало (в мм на продольном виде)	Продольная плоскость обзора должна использоваться для документирования размера гало (размер гало чаще всего составляет от 0,4 до 1,0 мм на височных артериях и более 1,0 мм на подмышечных артериях)
Присутствует значительная извитость сосудов?	Это относится к височной артерии и ее ветвям. Большинство височных артерий и их ветвей немного извилистые, это должно быть зафиксировано, если извитость затрудняет интерпретацию результатов сканирования (трудно визуализировать артерию в одной плоскости)
Атеросклероз присутствует?	Атеросклероз определяют как гетерогенное и частично гиперэхогенное, нерегулярно очерченное эксцентричное изменение стенки сосуда. Может присутствовать в артериях независимо от наличия или отсутствия гало
Стеноз	Локализованное увеличение скорости кровотока, обычно определяемое как скорость, которая более чем в два раза превышает скорость, зарегистрированную в области до или после стеноза, возможно, сопровождается турбулентностью потока и пониженной скоростью позади области стеноза. Современное оборудование обычно обнаруживает гало на уровне стеноза. Для экстракраниальных артерий важно рассчитать степень стеноза
Окклюзия	Отсутствие потока и гипозоногенный материал в просвете бывшего сосуда. Гало часто присутствует проксимально от окклюзии

фекта в большинстве случаев подтверждает диагноз ГКА. При доплеровском сканировании также можно выявить гало в общих сонных, подмышечных, подвздошных и бедренных артериях, что повышает чувствительность метода [21]. Симптом компрессии также показал себя как хороший диагностический признак, подходящий для рутинного использования. Этот метод позволяет лучше визуализировать признак гало (гало не исчезает при сжатии), поэтому должен всегда выполняться в присутствии предполагаемого ореола. Оценка стеноза и (или) окклюзии в дополнение к симптому ореола не увеличивает чувствительность и специфичность УЗИ. Данные изменения распространены среди пожилых людей вследствие атеросклероза [22, 23]. Можно рассматривать стеноз височных артерий как признак для подтверждения диагноза только в том случае, если присутствует симптом гало. Для экстракраниальных артерий, таких как сонная, подключичная, позвоночная и подмышечная артерии, стеноз (без ореола) следует трактовать с точки зрения оценки тяжести повреждения, но не как диагностический признак [20].

При обнаружении гало-эффекта специалист должен зафиксировать максимальную толщину гало в миллиметрах, наблюдаемую в продольной плоскости (толщина ореола плюс стенка сосуда до цветового сигнала потока). В ряде ранее опубликованных исследований предложены предельные значения диаметров гало 0,3–1,0 мм для височных артерий и 1,0–2,0 мм для подмышечных артерий, которые соответствуют активному воспалению [24–27]. Благодаря применению УЗИ высокого разрешения в настоящее время имеется возможность измерить толщину комплекса интима-медиа (ТИМ), в том числе в височных и лицевых артериях. Исследование Valentin S. Schäfer (2017), в котором

оценивалась толщина ИМ у пациентов с ГКА и группой контроля, показало, что благодаря установленным пороговым значениям ТИМ можно эффективно дифференцировать нормальный сосуд и артерию при ГКА (табл. 4) [28].

Ультразвуковой метод позволяет осуществлять частые исследования пораженных сосудов доступных локализаций в динамике, хотя ценность этого метода для мониторинга активности заболевания и ответа на терапию все еще плохо изучена [29, 30]. Известно, что феномен гало в височных артериях у большинства пациентов с ГКА исчезает через 2–4 недели лечения глюкокортикоидами [23, 24, 31, 34–36], а остаточные изменения в экстракраниальных артериях (в том числе подмышечных), по данным УЗДС, могут сохраняться в течение нескольких месяцев [10]. С. Ponte *et al.* (2021) представили результаты проспективного обследования 49 пациентов с вовлечением в патологический процесс височных артерий в 95,5% случаев, подмышечных артерий – у 22,4% больных [37]. Количество сегментов височной артерии с гало-эффектом, а также величина ореола (максимальная ТИМ), коррелировали с уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), индексом активности васкулита (BVAS). Вероятность достижения ремиссии заболевания была ниже у пациентов с большим количеством пораженных сегментов височной артерии (с гало-эффектом). При рецидиве заболевания феномен гало в височной артерии присутствовал у 94% пациентов. Напротив, наличие симптома гало в подмышечной артерии не показало корреляции с активностью заболевания и какой-либо связи с достижением клинической ремиссии. Таким образом, УЗИ-исследование сосудов при ГКА (преимущественно височных артерий) может иметь потенциальную ценность для мониторинга активности заболевания. Частота

Таблица 4
Пороговое значение ТИМ в норме и при ГКА
(возраст около 70 лет) [28]

Поверхностная височная артерия	Контроль: 0,23 мм	ГКА: 0,65 мм
	Пороговое значение: 0,42 мм	
Лобная ветвь	Контроль: 0,19 мм	ГКА: 0,54 мм
	Пороговое значение: 0,34 мм	
Теменная ветвь	Контроль: 0,20 мм	ГКА: 0,5 мм
	Пороговое значение: 0,29 мм	
Лицевая артерия	Контроль: 0,24 мм	ГКА: 0,53 мм
	Пороговое значение: 0,37 мм	
Позвоночная артерия	Контроль: 0,42 мм	ГКА: 1,22 мм
	Пороговое значение: 0,7 мм	
Подмышечная артерия	Контроль: 0,59 мм	ГКА: 1,72 мм
	Пороговое значение: 1,0 мм	
Общая сонная артерия	Контроль: 0,73 мм	ГКА: 1,53 мм
	Пороговое значение: 1,0 мм	
Подключичная артерия	Контроль: 0,61 мм	ГКА: 1,65 мм
	Пороговое значение: 1,0 мм	

и интервалы проведения УЗИ в динамике не определены, проводятся дополнительные исследования [10].

Существует несколько типовых ошибок, которые снижают точность УЗДС-артерий при ГКА. Так, при выполнении метода компрессии необходимо осуществлять минимальное давление на датчик, чтобы избежать сдавления ветвей артерий и ложной элиминации цветового сигнала потока. В случае выраженной извитости артерий исследование должно проводиться более тщательно, так как изгибы артерий могут быть ошибочно приняты за признаки гало, если датчик некорректно использован при визуализации границ стенок сосудов. Для точного отображения гало должен быть правильно настроен В-режим. Слишком низкая яркость может увеличить шансы ложного обнаружения гало при небольшом утолщении слоя интима-медиа как, например, при атеросклерозе. С другой стороны, слишком высокая яркость может не позволить обнаружить гипозоногенное гало. Яркость цветового потока должна быть настроена таким образом, чтобы цвет не выходил за границы сосудов для избегания расплывания картинки и эффекта кровотечения из-за слишком высокой яркости цвета, который распространяется за пределы стенки сосудов, или появления ложного гало, когда яркость слишком низкая. Еще одной распространенной ошибкой является появление ложного гало при низкой периферической скорости потока, известной как псевдо-гало, когда движение потока видно только в центре просвета сосуда. В этих случаях особенно полезно использование симптома компрессии для идентификации действительно имеющейся патологии. Кодированная гармоническая визуализация может усиливать интенсивность сигнала сосудистой стенки и потенциально приводить к неправильной оценке сосудов на некотором оборудовании [12].

Имеются ряд работ, которые описывают так называемые симптомы гало, обусловленные наличием других заболеваний (гранулематоз с полиангиитом, вторичные васкулиты при онкологических и инфекционных заболеваниях) [21, 23]. J. Molina Collada *et al.* (2019) сообщили о случае AL-амилоидоза, имитирующего ГКА. По данным УЗИ височных артерий был определен характерный симптом ореола, но при биопсии височной артерии выявлен амилоидоз. Таким образом, данные визуализации

при подозрении на ГКА должны дополняться и интерпретироваться вместе с клиническими симптомами и результатами лабораторных исследований, в неясных случаях необходимы уточняющие диагностические тесты [38]. Артериосклеротический процесс, который часто наблюдается в возрасте развития ГКА, также может проявляться гипозоногенным увеличением толщины комплекса интима-медиа (ИМТ) стенки артерии, имитирующим симптом гало (может привести к ошибочному диагнозу). В этих случаях очень важно для дифференциальной диагностики применять пороговые значения ТИМ, обозначенные выше [39].

Как уже было отмечено выше, УЗДС следует использовать в качестве диагностического теста первой линии для пациентов с подозрением на ГКА при наличии подготовленных опытных специалистов. Чтобы предотвратить необратимую потерю зрения у пациентов с ГКА, необходимо быстро проводить клиническое обследование и УЗИ, чтобы обеспечить своевременную диагностику и начало лечения. По данным европейских клиник, благодаря раннему применению УЗДС для установления ГКА значительно снизилось количество пациентов с нарушением зрения (на 88%) [40, 41]. Предлагаемый алгоритм диагностики краниальной формы ГКА в центрах с быстрым доступом к ультразвуковым сканерам экспертного класса можно увидеть на рисунке 2. В случае подозрения на ГКА необходимо выполнение УЗДС височных и подмышечных артерий в течение 24 часов. При положительных результатах УЗИ, если у пациента есть явные клинические признаки ГКА (например, «хромота» челюсти, передняя ишемическая оптическая невропатия, высокий уровень маркеров воспаления и т.д.), диагноз может быть установлен без дальнейшего инструментального дообследования. В случаях малой или средней клинической вероятности ГКА, но при наличии явных УЗ-признаков (двусторонний симптом гало, максимально высокие значения ТИМ), дальнейшее подтверждение диагноза не требуется. Тем не менее, если результаты УЗИ кажутся менее достоверными, следует выполнить биопсию височной артерии (или МРТ краниальных сосудов, в зависимости от наличия данных методов в медицинской организации). С другой стороны, при отрицательных данных УЗИ, если у пациента низкое клиническое подозрение на ГКА, нет необходимости в дальнейшем тестировании для исключения ГКА и следует искать альтернативный диагноз [10, 42]. В случаях негативных результатов УЗИ, но со средним и высоким клиническим подозрением на ГКА, авторы советуют выполнение МРТ краниальных сосудов или биопсию височной артерии. Это особенно важно для случаев ГКА, когда воспаление при биопсии височной артерии ограничено вовлечением *vasa vasorum* или периадвентициальными мелкими сосудами, когда частота положительного УЗИ, как сообщается, значительно ниже по сравнению с таковыми при классическом трансмуральном воспалении [43, 44].

Клиническое наблюдение

Больная 3., 70 лет, поступила в ГКБ № 15 имени О.М. Филатова ДЗМ по каналу СМП с жалобами на интенсивные головные боли преимущественно в височно-теменных областях, эпизоды повышения температуры тела до 38 °С в течение последнего месяца. Для дооб-

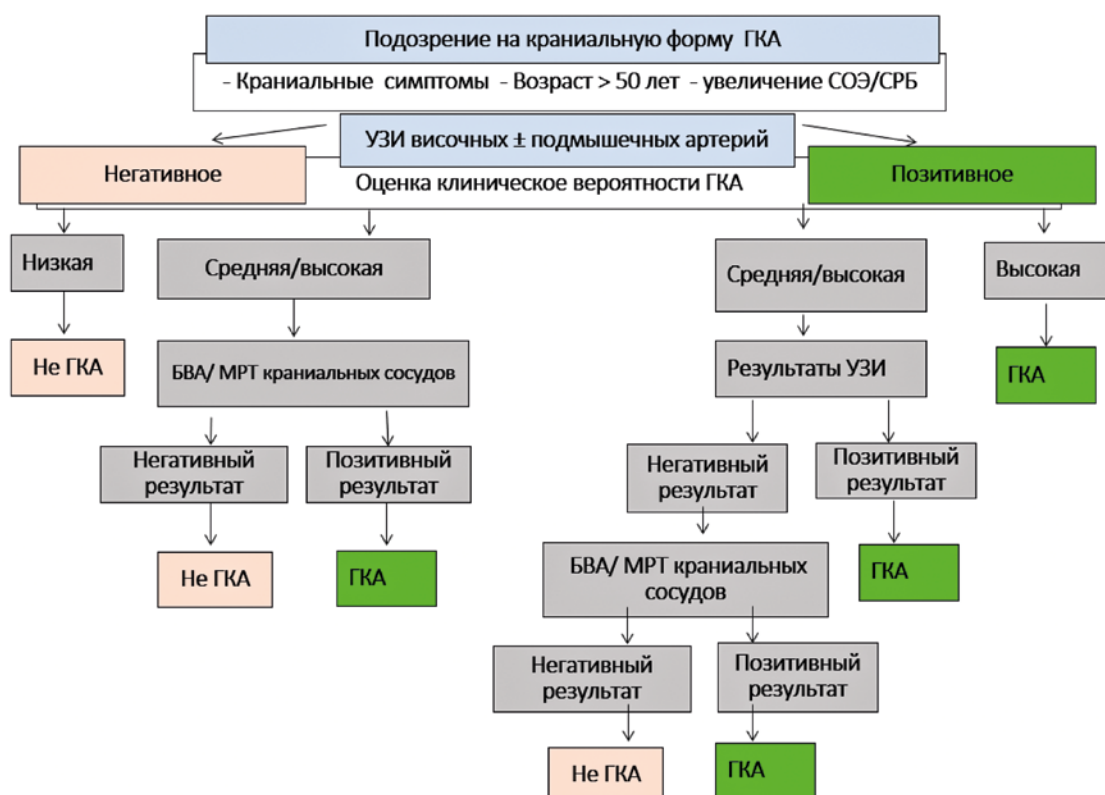


Рисунок 2. Алгоритм быстрой диагностики краниальной формы ГКА [6]

следования, уточнения диагноза и определения тактики лечения госпитализирована в терапевтическое отделение. Из анамнеза известно, что на амбулаторном этапе обращалась за медицинской помощью, подозревалась инфекция верхних дыхательных путей, проводились курсы антибиотикотерапии, однако патологические симптомы сохранялись. При осмотре в стационаре – состояние средней тяжести. Температура тела – 36,6 °С. Сознание ясное, положение активное. Конституция нормостеническая, рост – 150 см, масса тела – 51 кг. Кожные покровы чистые, нормальной влажности. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 в минуту, АД – 130/90 мм рт. ст. Органы брюшной полости без патологии. Состояние костно-мышечной системы без изменений. Менингеальные симптомы не выявлены. Острой очаговой неврологической симптоматики нет.

В анализах крови – нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (Hb – 106 г/л, эритроциты – 3,8, тромбоциты – 679 тысяч, лейкоциты – 7,5 тыс.). Биохимический анализ крови – показатели в пределах референсных значений, общий анализ мочи – без изменений, СРБ – 176 мг/л, прокальцитонин – 0,1 нг/мл (норма). ПЦР – COVID-19 (назофарингеальный мазок) не обнаружено. Учитывая наличие лихорадки неясного генеза, в сжатые сроки проведено расширенное обследование. По данным инструментальных методов исследований (ЭКГ, Эхо-КГ, КТ-ОГК, КТ-ГМ, ЭГДС, УЗИ органов малого таза, органов брюшной полости и почек, УЗИ периферических лимфоузлов) – без особенностей. Осмотрена неврологом (острой неврологической патологии нет), офтальмологом (ОУ-катаракта).

На консультацию вызван ревматолог. Учитывая возраст пациентки (70 лет), жалобы на эпизоды лихорадки в течение последнего месяца, головную боль, преимущественно в правой височной области, «набухание» сосудов в области висков, увеличение уровней маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), наиболее вероятно, у пациентки – гигантоклеточный артериит. Рекомендовано: прием метилпреднизолона в начальной дозе 32 мг/сут, УЗИ височных и подмышечных артерий. По данным УЗ-исследования височных артерий, обнаружен двусторонний симптом гало – гипоехогенный ореол с максимальным размером до 0,8 мм, стеноз лобной ветви правой височной артерии (рис. 3, 4); подмышечные артерии без патологических изменений.

К сожалению, несмотря на очевидность клинической картины заболевания, в течение месяца на амбулаторном этапе не был установлен диагноз. В короткий период госпитализации был установлен достоверный диагноз ГКА, а назначение ГКС-терапии привело к быстрому купированию головной боли, лихорадки, предотвращению развития грозных осложнений васкулита. Через несколько дней в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана из стационара с перечнем необходимых рекомендаций.

Таким образом, обобщая вышесказанное, необходимо предпринимать меры по улучшению диагностики, то есть выявляемости новых случаев ГКА, сокращению сроков между дебютом заболевания и установлением диагноза. Оценка пациента с подозрением на ГКА должна быть проведена быстро, чтобы избежать потенциальных ишемических осложнений, таких как потеря зрения. Учитывая системность патологического процесса, такой пациент может попасть на прием к врачу любой специальности, может быть госпитализирован практически в любое отделение

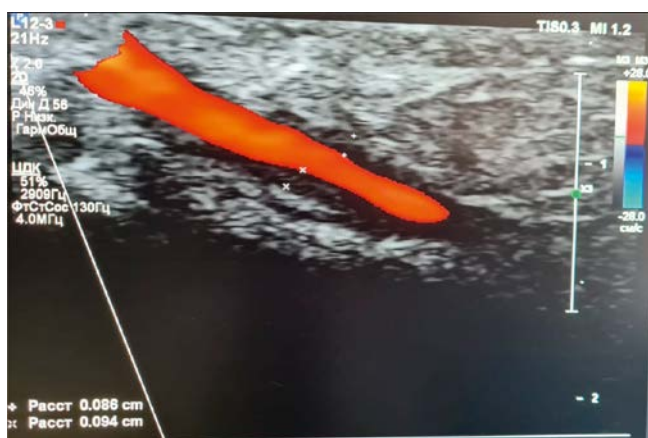


Рисунок 3. УЗИ-исследование височной артерии пациентки с активным ГКА. Височная артерия: симптом гало

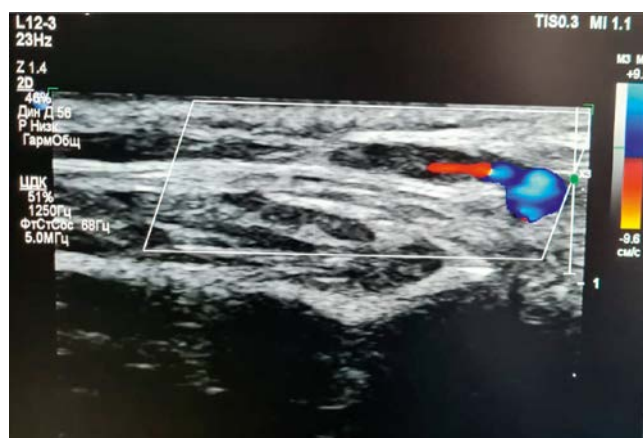


Рисунок 4. УЗИ-исследование височной артерии пациентки с активным ГКА. Стеноз лобной ветви правой височной артерии

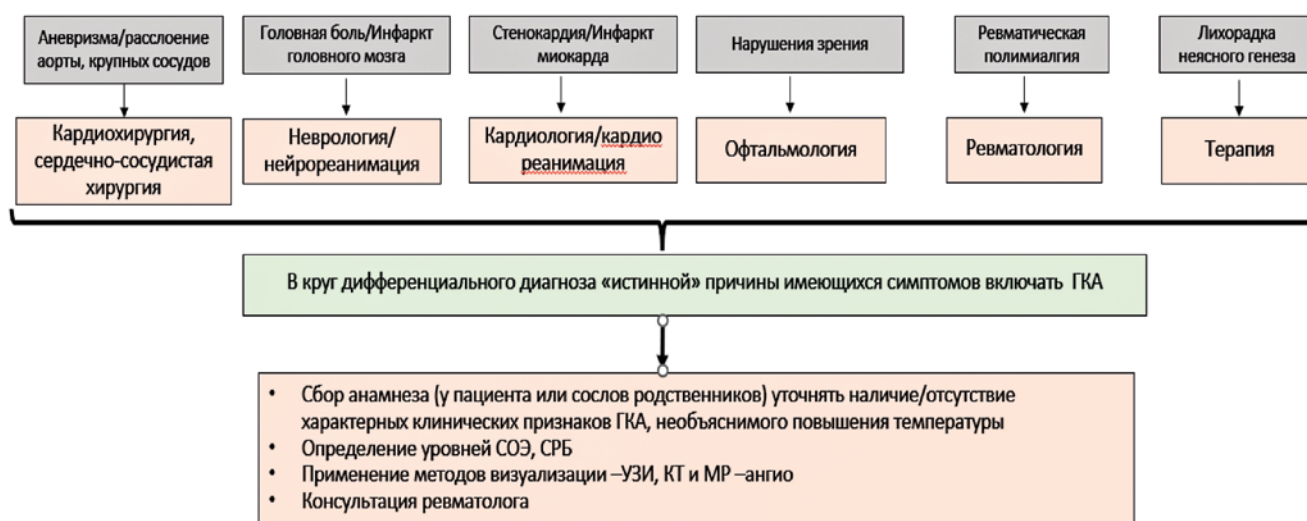


Рисунок 5. Алгоритм действий врача многопрофильной больницы при подозрении на ГКА

многопрофильной больницы (рис. 5). Врач должен принять во внимание все клинические особенности заболевания, приложить все усилия, чтобы подтвердить диагноз ГКА. Необходимо использование самых современных методов визуализации для диагностики и мониторинга заболевания и его осложнений. В настоящее время самым дешевым, быстрым и безопасным способом диагностики ГКА во многих клиниках является УЗИ, в зависимости от клинических условий этот диагностический метод может исключить необходимость БВА. Методы визуализации являются частью новых классификационных критериев ГКА и, вероятно, будут играть все более значительную роль в оценке пациентов в начале и течении заболевания. По мере развития технологий УЗИ очень высокого разрешения, МРТ-, КТ-, ПЭТ-КТ – аппараты нового поколения демонстрируют все улучшающиеся параметры визуализации. При этом врачи функциональной диагностики также должны иметь представление, на что нужно обратить внимание при просмотре изображений, что конкретно характеризует воспалительные изменения в стенках сосудов. В конечном итоге персонализированный подход к диагностике ГКА, основанный на клинических проявлениях, доступных инструментальных методах и опыте, должен быть целью врача в повседневной практике.

Список литературы / References

1. Eberhardt R. T., Dhady M. Giant cell arteritis: Diagnosis, management, and cardiovascular implications. *Cardiol Rev.* 2007 Mar-Apr; 15 (2): 55–61. DOI: 10.1097/01.crd.0000218853.05856.b6. PMID: 17303991.
2. Gabriel S. E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11 (3): 229. DOI: 10.1186/ar2669. Epub 2009 May 19. PMID: 19519924; PMCID: PMC2714099.
3. Smith C. A., Fidler W. J., Pinals R. S. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. *Arthritis Rheum.* 1983 Oct; 26 (10): 1214–9. DOI: 10.1002/art.1780261007. PMID: 6626279.
4. Boesen P., Sørensen S. F. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation, 1982–1985. *Arthritis Rheum.* 1987 Mar; 30 (3): 294–9. DOI: 10.1002/art.1780300308. PMID: 3566821.
5. Бунчук Н. В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). 3-е изд., доп. Москва: МЕДпресс-информ; 2020. С. 392.
6. Bunchuk N. V. *Rheumatic diseases of the elderly (Selected)*. 3rd ed., add. Moscow: MEDpress-inform; 2020. P. 392.
7. Ponte C., Martins-Martinho J., Luqmani R. A. Diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1; 59 (Suppl 3): iii5–iii16. DOI: 10.1093/rheumatology/kez553. PMID: 32348512.
8. Hunder G. G., Bloch D. A., Michel B. A., Stevens M. B., Arend W. P., Calabrese L. H. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug; 33 (8): 1122–8. DOI: 10.1002/art.1780330810. PMID: 2202311.
9. Смитиенко И. О., Новиков П. И., Мешков А. Д., Моисеев С. В. Рекомендации по лечению гигантоклеточного артериита французской группы по изучению васкулитов крупных сосудов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. Том [26]: 57–64. <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/rekomendatsii-po-lecheniyu-gigantokletochnogo-arteriita-frantsuzskoj-gruppy-po-izucheniyu-vaskulitov-kрупnyh-sosudov/>
10. Smittenko I. O., Novikov P. I., Meshkov A. D., Moiseev S. V. Recommendations for the treatment of giant cell arteritis from the French Large Vessel Vasculitis Group. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017. Vol [26]: 57–64. <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/rekomendatsii-po-lecheniyu-gigantokletochnogo-arteriita-frantsuzskoj-gruppy-po-izucheniyu-vaskulitov-kрупnyh-sosudov/>
11. Monti S., Águeda A. F., Luqmani R. A., Buttgerief F., Cid M., Dejaco C. et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. *RMD Open.* 2019 Sep 16; 5 (2): e001003. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001003. PMID: 31673411; PMCID: PMC6803016.

10. DeJaco C., Ramiro S., Duftner C., Besson F.L., Bley T.A., Blockmans D. et al. EU-LAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May; 77 (5): 636–643. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212649. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29358285.
11. Daumas A., Rossi P., Bernard-Guervilly F., Francès Y., Berbis J., Durand J.M. et al. Caractéristiques cliniques, paracliniques et profil évolutif de l'atteinte aortique de la maladie de Horton: à propos de 26 cas d'aortite parmi 63 cas de maladie de Horton [Clinical, laboratory, radiological features, and outcome in 26 patients with aortic involvement amongst a case series of 63 patients with giant cell arteritis]. *Rev Med Interne*. 2014 Jan; 35 (1): 4–15. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.06.007. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23906779.
12. Monti S., Floris A., Ponte C., Schmidt W.A., Diamantopoulos A.P., Pereira C. et al. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1; 57 (2): 227–235. DOI: 10.1093/rheumatology/kex173. PMID: 28460064; PMCID: PMC5850748.
13. Selves A.M., España-Gregori E., Tembl J., Rohrweck S., Millán J.M., Díaz-Llopis M. Doppler ultrasound and giant cell arteritis. *Clin Ophthalmol*. 2010 Nov 25; 4: 1383–4. DOI: 10.2147/ophth.s13006. PMID: 21179222; PMCID: PMC2999552.
14. Czirhal M., Zanker S., Rademacher A., Tatò F., Kuhlencordt P.J., Schulze-Koops H., Hoffmann U. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2012 May; 41 (3): 231–6. DOI: 10.3109/03009742.2011.641581. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22400812.
15. Schmidt W.A., Seifert A., Gromnica-Ihle E., Krause A., Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan; 47 (1): 96–101. DOI: 10.1093/rheumatology/kem322. PMID: 18077499.
16. Czirhal M., Piller A., Schroettle A., Kuhlencordt P., Bernau C., Schulze-Koops H., Hoffmann U. Impact of cranial and axillary/subclavian artery involvement by color duplex sonography on response to treatment in giant cell arteritis. *J Vasc Surg*. 2015 May; 61 (5): 1285–91. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.12.045. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25659455.
17. Czirhal M., Brendel T., Seibold C., Reincke M., Hoffmann U. Listen to the axillary artery: diagnosis of occult giant cell arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun; 17 (4): 214–5. DOI: 10.1097/rhu.0b013e31821cb43d. PMID: 21617546.
18. Aschwanden M., Kesten F., Stern M., Thalhammer C., Walker UA., Tyndall A. et al. Vascular involvement in patients with giant cell arteritis determined by duplex sonography of 2x11 arterial regions. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul; 69 (7): 1356–9. DOI: 10.1136/ard.2009.122135. Epub 2010 May 24. PMID: 20498213.
19. Blockmans D., de Ceuninck L., Vanderschueren S., Knockaert D., Mortelmans L., Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb 15; 55 (1): 131–7. DOI: 10.1002/art.21699. PMID: 16463425.
20. Schmidt W.A. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1; 57 (suppl_2): ii22–ii31. DOI: 10.1093/rheumatology/kex461. PMID: 29982780.
21. Diamantopoulos A.P., Haugeberg G., Hetland H., Soldal D.M., Bie R., Myklebust G. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan; 66 (1): 113–9. DOI: 10.1002/acr.22178. PMID: 24106211.
22. Arida A., Kyprianou M., Kanakis M., Sfakakis P.P. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: A second meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Mar 8; 11:44. DOI: 10.1186/1471-2474-11-44. PMID: 20210989; PMCID: PMC2837862.
23. Karahalios M., Vaioopoulos G., Papaspyrou S., Kanakis M.A., Revenas K., Sfakakis P.P. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: A prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (4): R 116. DOI: 10.1186/ar2003. PMID: 16859533; PMCID: PMC1779378.
24. De Miguel E., Roxo A., Castillo C., Peiteado D., Villalba A., Martín-Mola E. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb; 30 (1 Suppl 70): S34–8. Epub 2012 May 10. PMID: 22410311.
25. Salvarani C., Silingardi M., Ghirarduzzi A., Lo Scocco G., Macchioni P., Bajocchi G. et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med*. 2002 Aug 20; 137 (4): 232–8. DOI: 10.7326/0003-4819-137-4-200208200-00006. PMID: 12186513.
26. Förster S., Tato F., Weiss M., Czirhal M., Rominger A., Bartenstein P., Hacker M., Hoffmann U. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa*. 2011 May; 40 (3): 219–27. DOI: 10.1024/0301-1526/a000096. PMID: 21638250.
27. Czirhal M., Schrötte A., Baustel K., Loftscheid C., Dechant C., Treitl K.M. et al. B-mode sonography wall thickness assessment of the temporal and axillary arteries for the diagnosis of giant cell arteritis: A cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr; 35 Suppl 103 (1): 128–133. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28375835.
28. Schäfer V.S., Juche A., Ramiro S., Krause A., Schmidt W.A. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1; 56 (9): 1479–1483. DOI: 10.1093/rheumatology/kex143. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1; 56 (9): 1632. PMID: 28431106.
29. Schmidt W.A. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Feb; 27 (1): 107–18. DOI: 10.1016/j.berrh.2013.01.001. PMID: 23507061.
30. Germanò G., Monti S., Ponte C., Possemato N., Caporali R., Salvarani C. et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: An update. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Mar-Apr; 35 Suppl 103 (1): 194–198. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28375834.
31. Schmidt W.A., Kraft H.E., Vorpahl K., Völker L., Gromnica-Ihle E. J. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6; 337 (19): 1336–42. DOI: 10.1056/nejm19971063371902. PMID: 9358127.
32. Karahalios M., Vaioopoulos G., Papaspyrou S., Kanakis M.A., Revenas K., Sfakakis P.P. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: A prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (4): R 116. DOI: 10.1186/ar2003. PMID: 16859533; PMCID: PMC1779378.
33. De Miguel E., Roxo A., Castillo C., Peiteado D., Villalba A., Martín-Mola E. The utility and sensitivity of colour Doppler ultrasound in monitoring changes in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb; 30 (1 Suppl 70): S34–8. Epub 2012 May 10. PMID: 22410311.
34. Habib H.M., Essa A.A., Hassan A.A. Color duplex ultrasonography of temporal arteries: Role in diagnosis and follow-up of suspected cases of temporal arteritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Feb; 31 (2): 231–7. DOI: 10.1007/s10067-011-1808-0. Epub 2011 Jul 9. PMID: 21743987.
35. Pérez López J., Solans Laqué R., Bosch Gil J.A., Molina Cateriano C., Huguet Redecilla P., Vilardell Tarrés M. Colour-duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jan-Feb; 27 (1 Suppl 52): S77–82. PMID: 19646351.
36. Schmidt W.A., Moll A., Seifert A., Schicke B., Gromnica-Ihle E., Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep; 47 (9): 1406–8. DOI: 10.1093/rheumatology/ken258. Epub 2008 Jul 14. PMID: 18625659.
37. Ponte C., Monti S., Scirè C.A., Delvino P., Khmelinskii N., Milanese A. et al. Ultrasound halo sign as a potential monitoring tool for patients with giant cell arteritis: A prospective analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Nov; 80 (11): 1475–1482. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220306. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34215646.
38. Molina Collada J., Ruiz Bravo-Burguillos E., Monjo I., Bonilla G., Fernández E., Balsa A., De Miguel E. Positive ultrasound halo sign of temporal arteries due to amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1; 58 (11): 2067–2069. DOI: 10.1093/rheumatology/kez182. PMID: 31079154.
39. De Miguel E., Beltran L.M., Monjo I., Deodati F., Schmidt W.A., Garcia-Puig J. Atherosclerosis as a potential pitfall in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Feb 1; 57 (2): 318–321. DOI: 10.1093/rheumatology/kex381. PMID: 29112741.
40. García-Martínez A., Hernández-Rodríguez J., Argües P., Paredes P., Segarra M., Lozano E. et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the follow-up of patients with giant cell arteritis: A cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar 15; 59 (3): 422–30. DOI: 10.1002/art.23315. PMID: 18311764.
41. Muratore F., Kermani T.A., Crowson C.S., Green A.B., Salvarani C., Matteson E.L., Warrington K.J. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar; 54 (3): 463–70. DOI: 10.1093/rheumatology/keu329. Epub 2014 Sep 5. PMID: 25193809; PMCID: PMC4425829.
42. Laskou F., Coath F., Mackie S.L., Banerjee S., Aung T., Dasgupta B. A probability score to aid the diagnosis of suspected giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Mar-Apr; 37 Suppl 117 (2): 104–108. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30767870.
43. Cavazza A., Muratore F., Boiardi L., Restuccia G., Pipitone N., Pazzola G. et al. Inflamed temporal artery: Histologic findings in 354 biopsies, with clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct; 38 (10): 1360–70. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000244. PMID: 25216320.
44. Muratore F., Boiardi L., Restuccia G., Macchioni P., Pazzola G., Nicolini A. et al. Comparison between colour duplex sonography findings and different histological patterns of temporal artery. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec; 52 (12): 2268–74. DOI: 10.1093/rheumatology/kes258. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24046471.

Статья поступила / Received 06.11.23

Получена после рецензирования / Revised 08.11.23

Принята к публикации / Accepted 10.11.23

Сведения об авторах

Теплова Людмила Валерьевна, к.м.н., зав. межкурсовым ревматологическим центром¹. ORCID: 0000-0002-6371-521x

Дорошенко Дмитрий Александрович, к.м.н., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения². ORCID: 0000-0001-8045-1423

Байкалов Дмитрий Николаевич, врач функциональной диагностики². ORCID: 0009-0002-8074-1230

Ященко Марина Витальевна, врач функциональной диагностики². ORCID: 0009-0006-5451-5730

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

²БУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Теплова Людмила Валерьевна. E-mail: teploval@mail.ru

Для цитирования: Теплова Л.В., Дорошенко Д.А., Байкалов Д.Н., Ященко М.В. Роль ультразвукового исследования артерий в диагностике гигантоклеточного артериита (обзор литературы и клинический случай). Медицинский алфавит. 2023; (31): 51–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-51-59>.

About authors

Teplava Lyudmila V., PhD Med, head of Rheumatology Centre¹. ORCID: 0000-0002-6371-521x

Doroshenko Dmitry A., PhD Med, head of Dept of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment². ORCID: 0000-0001-8045-1423

Baikalov Dmitry N., doctor of functional diagnostics². ORCID: 0009-0002-8074-1230

Yashchenko Marina V., doctor of functional diagnostics². ORCID: 0009-0006-5451-5730

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

²City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

Corresponding author: Teplava Lyudmila V. E-mail: teploval@mail.ru

For citation: Teplava L.V., Doroshenko D.A., Baikalov D.N., Yashchenko M.V. Use of ultrasound in diagnosis of giant cell arteritis (literature review and clinical case). *Medical alphabet*. 2023; (31): 51–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-51-59>.

Подписка на журнал 2024 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.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 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

1. 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 или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».