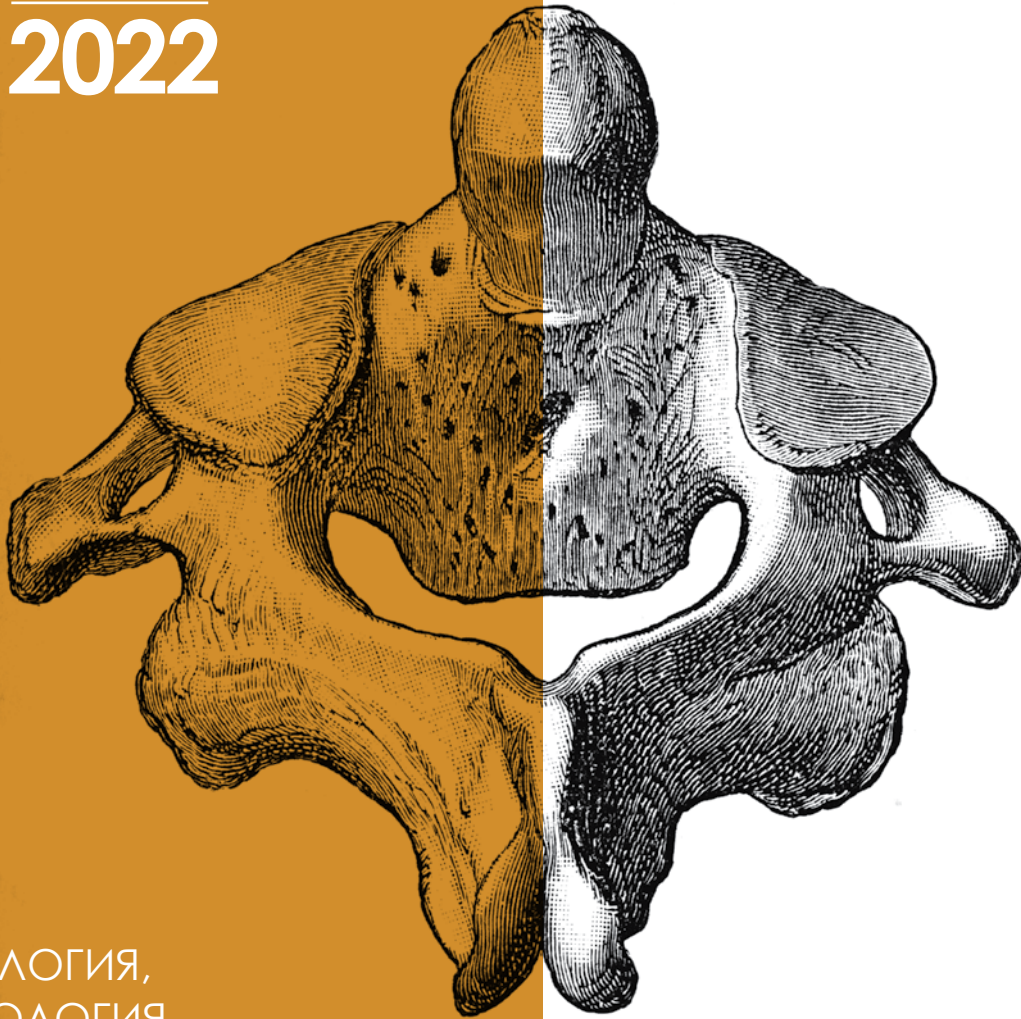


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

29

ТОМ 18
2022РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 3

Место локальных инъекций натрия гиалуроната в алгоритмах лечения остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей

6

Возможности противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ревматическими проявлениями гепатита С

14

Современные принципы лечения псориатического артрита: фокус на гуселькумаб

38


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни¹

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. В результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью.** Печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайл-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания.** Следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная Информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421. RU-ADE-03-2021-V01_press. Одобрено декабрь 2021.



Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания: следует избегать применения фебуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств.

Реклама



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 29.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»**
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Ревматология, травматология и ортопедия»**
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 29.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'**
D.E. KARATEEV, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'**
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 8000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Лекции для врачей

- И.Б. БЕЛЯЕВА
Современная концепция локальной инъекционной терапии
остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей:
фокус на препараты гиалуроновой кислоты
(Флексотрон Форте) 6
- Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА
Ревматические проявления при хроническом вирусном
гепатите С: современный взгляд на проблему 14

Медицинский форум

- Концепция персонифицированной терапии
аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний 22
- Иммуновоспалительные ревматические заболевания:
современные тренды и перспективы 26
- Проблемы иммунопатологии и диагностики
иммуновоспалительных ревматических заболеваний 28
- Проблемы иммунопатологии и имунотромбоза
при ревматических заболеваниях 32
- Сложный пациент в ревматологической практике 38

Contents

Clinical Lectures

- I.B. BELYAYEVA
Modern Concept of Local Injection Therapy of Osteoarthritis
and Diseases of the Periarticular Soft Tissues:
Focus on Hyaluronic Acid Preparations
(Flexotron Forte)
- Ye.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA
Rheumatic Manifestations in Chronic Viral Hepatitis C:
a Modern View of the Problem

Medical Forum

- The Concept of Personalized Therapy of Autoimmune
and Auto-Inflammatory Diseases
- Immuno-Inflammatory Rheumatic Diseases:
Current Trends and Prospects
- Problems of Immunopathology and Diagnosis
of Immuno-Inflammatory Rheumatic Diseases
- Problems of Immunopathology and Immunothrombosis
in Rheumatic Diseases
- A Difficult Patient in Rheumatology Practice

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли*¹



✓ **Выраженный
обезболивающий эффект³**

✓ **Быстрое начало
действия*^{1, 2}**

✓ **Хорошая
переносимость⁴**

Сокращенная информация по применению препаратов Дексалгин® 25 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), Дексалгин® (гранулы для приготовления раствора для приема внутрь), Дексалгин® (раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Показания к применению. Дексалгин® 25 (декскетопрофен): Миалгия-миалгическая боль (слабо или умеренно выраженная), альгодисменорея, зубная боль. Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): Симптоматическое лечение болевого синдрома (слабо и умеренно выраженная) различного происхождения, в т.ч. мышечно-скелетная боль, альгодисменорея (болезненные менструации), зубная боль. Дексалгин® 25/Дексалгин®, гранулы (декскетопрофен): Предназначены для симптоматического лечения, уменьшения боли и воспаления на момент применения. Дексалгин®, раствор (декскетопрофен): Симптоматическое лечение острой боли сильной и средней интенсивности (например, при постоперационной боли, боли в пояснице и почечной колике) преимущественно в парентеральной терапии. Противопоказания: гиперчувствительность к декскетопрофену, другим компонентам препарата и другим НПВП; развитие бронхиальной астмы, бронхоспазма, острого ринита или носовых полипов, острое воспаление или легочного очага в случаях применения препаратов с анальгетическим действием (например, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других НПВП); фотосенсибилизация или фототоксическая реакция в период лечения декскетопрофеном или фибратом в анамнезе; желудочно-кишечные кровотечения, язва или перфорация в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП; хроническая диспепсия; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в стадии обострения; желудочно-кишечные кровотечения; другие активные кровотечения (в том числе подозрение на внутриматочное кровоизлияние); воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит); гемипарез; недостаточность почечной функции; прогрессирующие заболевания почек; подтвержденная гиперкалиемия; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²; период после проведения аортокоронарного шунтирования; для таблеток и гранул - тяжелая сердечная недостаточность, для инъекционной формы - ХСН в стадии декомпенсации, генерализованная диатез и другие нарушения свертывания крови; тяжелое обезвоживание (в результате рвоты, диареи или недостаточного приема жидкости); возраст до 18 лет за исключением случаев, связанных с эффективностью и безопасностью; беременность и период грудного вскармливания. ТОЛЬКО ДЛЯ ГРАНУЛ: дефицит сахара/изомальтаза, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. ТОЛЬКО ДЛЯ РАСТВОРА: эпилепсия; заболевания печени; противопоказан для нейропатического обезболивания (центрального и периферического введения), т.к. содержит в своем составе этанол. С осторожностью: заболевания печени в анамнезе; почечная порфирия; ХСН, стадия 2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²); ХСН, артериальная гипертензия; значительное снижение объема циркулирующей крови; непосредственно после обширных хирургических вмешательств; нарушения кроветворения; у пожилых пациентов старше 65 лет (в т.ч. получающих диуретики, ослабленных пациентов и пациентов с низкой массой тела); одновременное применение глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ИВС, цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; курение; системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани. Для раствора: аллергические реакции в анамнезе; заболевания ЖКТ в анамнезе (такие как эзофагит, гастрит); одновременное применение диуретиков; наследственное нарушение метаболизма порфирина. Для раствора и таблеток: обезвоживание. Для таблеток и гранул: бронхоспастическая астма, наличие инфекции H. pylori; длительное применение НПВП; туберкулез; выраженный остеопороз; алкоголизм; тяжелые соматические заболевания. Побочные действия: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - тошнота, рвота; для таблеток и гранул - боль в животе, диспепсия, диарея; для раствора - боль в месте инъекции, реакция в месте инъекции, э.ч.ч. воспаление; гематома; кровотечения. Информация для специалистов здравоохранения. Дексалгин® ампулы отпускается по рецепту. Дексалгин® гранулы и Дексалгин® 25 (таблетки) отпускаются без рецепта. Подробная информация содержится в инструкциях по применению лекарственных препаратов Дексалгин® ЛСР-002674/08-140722, Дексалгин® 25 ПН15044/01-080222 и Дексалгин® гранулы ЛП-000671-060422 (РФ, РУ), РУ-ДЕХ-16-2022_V1, рева. Одобрено 09.2022

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-140722

2. Barbano MJ, et al. Clin Pharmacokinetics 2001; 40:245-262.

3. Navia MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel. Clin Drug Invest. 2006; 26(9): 517-528

ООО «Берлин-Хем» А. Менарини-
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chem.ru>

Реклама

М **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты (Флексотрон Форте)

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

Для цитирования: Беляева И.Б. Современная концепция локальной инъекционной терапии остеоартрита и заболеваний околосуставных мягких тканей: фокус на препараты гиалуроновой кислоты (Флексотрон Форте). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (29): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-29-6-12

Рассмотрено место локальных инъекций в алгоритмах лечения остеоартрита (ОА) и заболеваний околосуставных мягких тканей.

*При ОА перспективными являются внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГК). Так, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* выявлена их способность влиять на метаболизм хрящевой ткани, что позволяет отнести их к средствам патогенетической терапии. Внутрисуставное введение ГК способствует уменьшению боли и улучшению функции суставов на срок до одного года и не сопровождается существенным риском развития побочных эффектов.*

Флексотрон Форте является новой формой препаратов ГК. Это линейная гиалуроновая 1%-ная кислота с объемом до 3 мл в шприце. Такая доза способствует снижению количества внутрисуставных инъекций с пяти до трех-четырех на курс.

При ОА Флексотрон Форте может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкозамина сульфатом и хондроитина сульфатом.

Ключевые слова: *локальная инъекционная терапия, остеоартрит, заболевания околосуставных мягких тканей, гиалуроновая кислота, Флексотрон Форте*

Введение

Согласно современным представлениям, остеоартрит (ОА) является одной из наиболее часто встречающихся патологий опорно-двигательного аппарата [1]. Количество пациентов с ОА неуклонно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением факторов риска развития заболевания [2]. Е.А. Галушко и соавт. установили, что распространенность ОА коленного и/или тазобедренного сустава в пересчете

на всех жителей России от 18 лет и старше составляет 13% [3]. Наиболее часто (24% популяции) ОА поражает коленный сустав [4].

Воспаление и дегенеративные изменения структур суставов (гиалиновый хрящ, субхондральная кость) являются самой частой причиной жалоб на боль и нарушение функции стороны опорно-двигательного аппарата. Они затрагивают как сам сустав, так и околосуставные ткани (энтезисы, сухожилия, бурсы).



Целями лечения ОА считаются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования патологического процесса, что может улучшить мобильность и качество жизни пациентов [5].

В настоящее время экспертами различных медицинских сообществ, таких как Европейская лига против ревматизма, Американский колледж ревматологии, Международное общество исследования остеоартрита, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования, Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, Ассоциация ревматологов России, разработаны алгоритмы диагностики и терапии ОА различной локализации. Последние включают немедикаментозные и медикаментозные методы. К немедикаментозным методам, в частности, относятся образовательные программы для пациентов, коррекция массы тела и ортопедических нарушений, к медикаментозным – прием болезней-модифицирующих и симптоматических средств [6].

Особое внимание клиницистов привлекают безопасность и эффективность терапии ОА у пациентов с коморбидными состояниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца), которые могут ограничивать использование тех или иных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов (ГКС), анальгетиков и др.) [7].

Локальная инъекционная терапия является одним из важных компонентов лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, позвоночника и мягких тканей [8]. Применяемая в ревматологии уже более 50 лет инъекционная терапия ГКС является достойной альтернативой как пероральным, так и парентеральным НПВП, а также другим способам локального и системного медикаментозного воздействия на воспалительный процесс в суставах. Суспензии медленнорастворимых кристаллов ГКС эффективно подавляют воспаление в синовиальной оболочке, бурсе, сухожильных влагалищах и энтезисах [9].

Показанием для внутрисуставного (в/с) введения ГКС при ОА является купирование болевого синдрома в суставе, связанного с выраженным выпотом, приводящим к отеку сустава и функциональным ограничениям. Чаще используются пролонгированные препараты (например, бетаметазон).

Количество инъекций в один и тот же сустав не должно превышать трех-четырёх в год.

В клинической практике следует учитывать наличие целого ряда противопоказаний для в/с введения ГКС, в частности аллергии на вводимый препарат и активной инфекции сустава.

Инъекции ГКС по сравнению с инъекциями гиалуроновой кислоты (ГК) оказались статистически значимым фактором риска развития септического артрита (отношение шансов 3,21 при 95%-ном доверительном интервале 1,63–6,31) [10]. Кроме того, в/с инъекции

ГКС в коленный сустав с большей осторожностью следует выполнять при коагулопатиях или инфекциях коленного сустава, а также при артропластике коленного сустава.

К местным нежелательным эффектам ГКС относятся изменение пигментации кожи в месте инъекции, атрофия жировой ткани или кожи и остаточная боль в месте инъекции [11]. Возможные системные побочные эффекты ГКС включают покраснение лица, подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и усиление синтеза глюкозы в печени, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови [12].

Следовательно, в/с введение ГКС требует тщательного контроля процедуры, а также мониторинга осложнений и побочных реакций.

Важным направлением патогенетической терапии ОА является в/с введение препаратов гиалуроната натрия, продемонстрировавших эффективность и безопасность в ряде клинических исследований у пациентов с ОА [13]. Препараты ГК различаются молекулярным весом (длиной полимерной молекулы) и концентрацией активного вещества. По размерам молекулы ГК подразделяют на имеющие очень высокую молекулярную массу – от 3 до 20 МДа, высокую – около 2 МДа, среднюю – около 1 МДа, низкую – около 300 кДа, очень низкую – около 60 кДа, олигомеры – от 800 Да до 10 кДа. Препараты ГК с низкой и средней молекулярной массой при в/с введении хорошо переносятся пациентами. Такая молекулярная масса обуславливает быстрое расщепление молекул ГК в суставе и тканях.

Результаты исследований дают основание использовать низкомолекулярные препараты ГК (500–1000 кДа) для внесуставных инъекций. Речь идет о таких локализациях, где есть синовиальная ткань и ГК вырабатывается для осуществления метаболических процессов, в частности о синовиальных влагалищах и синовиальных оболочках сухожилий при хроническом воспалении (тендиниты, теносиновиты, бурситы) [14].

Препараты ГК со средней молекулярной массой представляют самую большую группу.

Данные препараты являются продуктами бактериальной ферментации.

В большинстве случаев они хорошо переносятся пациентами, но так же, как препараты с низкой молекулярной массой, требуют проведения от трех до пяти инъекций на курс.

Отличительной чертой препаратов из этой группы является возможность использования для введения в полость сустава сразу после артроскопического вмешательства для быстрого восстановления внутрисуставного метаболизма поврежденного сустава. Препараты с высокой молекулярной массой характеризуются более длительным периодом полувыведения из сустава.

Особую группу составляют препараты с перекрестными молекулами (cross-linked). Наличие значи-



тельного количества межмолекулярных поперечных связей позволяет добиться выраженного обезболивающего эффекта благодаря улучшению амортизационных свойств синовиальной жидкости [14].

В клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России по лечению ОА указано, что производные гиалуроната применяются для в/с введения с целью уменьшения боли (уровень доказательности А) [15]. В/с введение ГК назначают при наличии противопоказаний к НПВП, пожилым больным с коморбидностью, не ответившим на ранее проводившуюся терапию. Показаниями для в/с введения ГК являются:

- достоверный диагноз «остеоартрит»;
- механический ритм боли;
- отсутствие признаков синовита;
- первая – третья рентгенологические стадии ОА.

Эффективность средств, замещающих синовиальную жидкость, доказана в отношении коленного, плечевого, голеностопного, акромиально-ключичного, тазобедренного, височно-нижнечелюстного суставов и мелких суставов кисти и запястья. Необходимо отметить, что производители препаратов ГК указывают на ограничение их использования в мелких суставах. В основном это связано с небольшим количеством клинических испытаний и, соответственно, с низким уровнем доказательности.

В большинстве клинических исследований оценивалось воздействие препаратов ГК на коленный сустав. Хороший эффект по умолчанию был экстраполирован на другие синовиальные суставы [16].

Препараты ГК применяются и при заболеваниях околосуставных мягких тканей. В рандомизированных исследованиях продемонстрирована эффективность однократного введения гиалуроната натрия в область наружных надмыщелков плеча (до шести месяцев), субакромиальную сумку и область энтезов мышц вращающей манжеты плеча. Они оказались эффективными в периартикулярной терапии при растяжении связок голеностопного сустава [17].

Роль гиалуроновой кислоты в метаболизме хрящевой ткани

Гиалуроновая кислота входит в состав синовиальной жидкости, определяя ее вязкоэластичные свойства [13]. Так, ГК образует ось гигантской молекулы протеогликана, являющейся вместе с коллагеном основным биополимером соединительной ткани в целом и суставного хряща в частности. Протеогликан состоит из агрекана и линейного сульфатированного полимера ГК [13]. В линейной форме ГК секретируется синовиальной оболочкой в полость сустава, где является основным видом макромолекул. Именно ГК ответственна за вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости, которая без ГК представляет собой простой диализат плазмы. В условиях *in vivo* полисахарид постоянно находится на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, действуя как лубрикант

и поглотитель механических нагрузок. Кроме того, ГК является облигатным компонентом для хондроцитов в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща [18]. В синовиальной жидкости неизмененного сустава высокая концентрация гиалуронана со средней и большой молекулярной массой (2–4 мг/мл) обеспечивает механическую защиту клеток хряща.

Постепенная утрата фибробластами полноценной синтетической функции и, как следствие, уменьшение молекулярной массы и концентрации гиалуронана в синовиальной жидкости – одни из ведущих звеньев патогенеза ОА.

Введение в полость сустава ГК восстанавливает вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости. Вновь образованная ГК обеспечивает гомеостаз сустава.

Противовоспалительный потенциал ГК реализуется за счет снижения уровня простагландинов, прежде всего простагландина E₂, ослабления экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α), подавления синтеза металлопротеиназ с одновременным стимулированием синтеза тканевых ингибиторов этих эндопептидаз [19]. Потенциальная способность гиалуронана влиять на метаболизм хрящевой ткани позволяет рассматривать его в качестве средства патогенетической терапии ОА.

Изучение влияния на суставной хрящ *in vitro* и *in vivo*

Результаты *in vitro* для отдельных препаратов ГК подтверждают их положительное влияние на суставной хрящ, однако подобных сообщений в доступной литературе крайне мало.

Показано, что ГК может замедлять апоптоз хондроцитов при ОА, регулируя процессы деградации матрикса хряща [20].

Установлено, что ГК повышает выживаемость хондроцитов человека в условиях окислительного стресса, что считается одним из возможных механизмов ее действия при ОА [21].

В эксперименте также продемонстрировано положительное влияние ГК на поврежденные в результате воспаления хондроциты человека и клетки синовиальной жидкости [22].

Кроме того, в лабораторных условиях выявлено изменение реологических свойств синовиальной жидкости после добавления препаратов ГК [23–25].

Полагают, что этот эффект может быть результатом взаимодействия белков синовиальной жидкости и экзогенной ГК [23], улучшения смазочных свойств синовиальной жидкости после использования препаратов ГК [24], а также предотвращения апоптоза хондроцитов за счет снижения коэффициента трения [25].

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях ОА *in vivo*, подтвердили хондропротективный эффект ГК [26, 27].



Клинические исследования эффективности при гонартрозе

В многоцентровом рандомизированном исследовании AMELIA, в котором под длительным наблюдением находились пациенты, повторно получавшие внутрисуставные инъекции «протезов синовиальной жидкости», показан быстрый и стойкий эффект у лиц молодого возраста со второй стадией ОА по Келлгрэну – Лоуренсу [28].

А.И. Петухов и соавт. для сравнения эффективности в/с введения препаратов ГК при ОА проанализировали результаты рандомизированных клинических исследований, доступных в отечественной и зарубежной литературе, за десять лет [29]. Критериями отбора исследований были наличие контрольной группы и количество пациентов не менее 40. Гиалуроновую кислоту сравнивали с физиологическим раствором, глюкокортикостероидами, стволовыми клетками. Кроме того, между собой сравнивали и разные препараты ГК. В некоторых работах в качестве контроля брали противоположный коленный сустав, в который инъекции не вводились. Необходимо отметить, что почти все исследования, включенные в анализ, были ориентированы на оценку изменения симптоматики, и только три из них – на оценку структурных изменений. Среди метаанализов особое внимание было уделено тому, в котором анализировались результаты исследований, сравнивавших действие ГК и ГКС [30]. Критериям отбора соответствовали семь статей (583 пациента). Авторы пришли к выводу, что через месяц после лечения эффективность гормональных препаратов и ГК была одинаковой. Через три и шесть месяцев уменьшение артралгий было более значительным после введения ГК.

А. Костюк и соавт. проанализировали данные рандомизированных клинических исследований, метаанализов, систематических обзоров, клинических руководств и экономических обзоров (всего 62 источника) [31]. Кроме эффективности препаратов ГК в работе изучалась экономическая целесообразность их применения. Установлено, что при введении препаратов ГК в коленный сустав отмечался длительный симптом-модифицирующий эффект. Такая терапия по сравнению с применением НПВП и внутрисуставным введением ГКС имела преимущества в отношении уменьшения боли и улучшения функционального статуса. Она обеспечивала длительный клинический эффект, тем самым отдалая эндопротезирование. Авторы предположили наличие связи между молекулярной массой и эффективностью препаратов ГК.

В работе L. Di Sante и соавт. показано, что внутрисуставное введение ГК в коленный сустав способствовало уменьшению боли и улучшению функции суставов на протяжении года и не сопровождалось существенным риском развития побочных эффектов [32].

Несмотря на то что в анализируемых работах отмечен лишь один случай возникновения нежелательной реакции, нельзя отрицать, что внутрисуставные инъекции ГК, как и другие инвазивные манипуляции, могут сопровождаться кожными высыпаниями в месте введения, аллергическими и анафилактическими реакциями, развитием псевдоподагрического артрита, что требует обязательного контроля со стороны травматолога и ревматолога, а также соблюдения техники введения [33–36].

Флексотрон Форте

В настоящее время в отечественной аптечной сети представлена новая форма ГК, производимая из японской субстанции и основанная на бактериальной фрагментации, – Флексотрон Форте.

Флексотрон Форте является линейной 1%-ной гиалуроновой кислотой с молекулярным весом 0,8–1,5 мДа и увеличенным объемом до 3 мл, что позволяет снизить кратность внутрисуставных инъекций с пяти до трех-четырёх.

Данный препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом за счет снижения продукции интерлейкина 1, индуцируемого синтеза оксида азота и простагландина E2.

Показаниями к применению препарата Флексотрон Форте являются:

- первичный и вторичный (посттравматический) остеоартрит различной локализации (коленный, тазобедренный, голеностопный суставы);
- заболевания околоуставных мягких тканей (дегенеративно-дистрофические и посттравматические поражения околоуставных синовиальных сумок, сухожилий и сухожильных влагалищ);
- восстановление свойств синовиальной жидкости после ортопедических оперативных вмешательств на суставах.

Флексотрон Форте может быть использован как в монотерапии, так и в комбинации с симптоматическими препаратами быстрого и медленного действия, включая НПВП, глюкозамин сульфат и хондроитина сульфат.

Заключение

На сегодняшний день получены достаточно веские доказательства эффективности ГК при лечении ОА и заболеваний околоуставных мягких тканей, причем у таких пациентов она оказалась клинически значимой.

Использование средств, содержащих ГК для внутрисуставного введения, при поражении околоуставных мягких тканей позволяет улучшить функциональное состояние сустава, уменьшить или полностью устранить боль.

Помимо симптом-модифицирующего действия препараты ГК обеспечивают долговременный структурный эффект на хрящ пораженного сустава. Внутрисуставное введение препаратов ГК позволяет избежать



полипрагмазии, снизить дозы НПВП или полностью отказаться от их применения, что особенно важно у пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат ГК

Флексотрон Форте. Его применение позволяет сократить курс лечения. При ОА данный препарат может быть использован как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с НПВП, глюкозамина сульфатом и хондроитина сульфатом. ☺

Литература

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 2 (8): 116–124.
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–124.
3. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2012; 6 (4): 66–70.
4. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013; 7 (3): 67–70.
5. Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M., et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. Semin. Arthritis Rheum. 2014; 43 (6): 701–712.
6. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11 (I): 48–52.
7. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3 (11-2): 44–47.
8. Внутрисуставная инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. СПб., 2010.
9. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019; 4: 2–6.
10. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 553–561.
11. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: E-noto, 2021.
12. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (21): 40–46.
13. Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014; 8 (3): 73–76.
14. Варонько И.А. Место препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита. Медицинские новости. 2018; 2: 24–28.
15. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70–81.
16. Бельский А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. М., 2005.
17. Страхов М.А., Загородний Н.В., Егиазарян К.А. Стабилизированные гиалуронаты с комбинированным составом в лечении тендинитов и тендинопатий у профессиональных спортсменов. РМЖ. Медицинское обозрение. Ревматология. 2019; 11 (II): 96–101.
18. Лиля А.М. Препараты компонентов матрикса хрящевой ткани. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017.
19. Julovi S.M., Yasuda T., Shimizu M., et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. Arthritis Rheum. 2004; 50 (2): 516–525.
20. Lisignoli G., Grassi F., Zini N., et al. Anti-FAS-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. Evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. Arthritis Rheum. 2001; 44 (8): 1800–1807.
21. Brun P., Panfilo S., Daga Gordini D., et al. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11 (3): 208–216.
22. Smith M.M., Russell A.K., Schiavinato A., et al. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (HYMOVIS®) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. J. Inflamm. (Lond.). 2013; 27 (10): 26.

Флексотрон® ФОРТЕ

улучшенная
версия
легендарного
классического
Ферматрона®

Лучшая версия себя!

3 мл

1 %

10 мг/мл



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ



23. Mathieu P., Conrozier T., Vignon E., et al. Rheologic behavior of osteoarthritic synovial fluid after addition of hyaluronic acid: a pilot study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2009; 467 (11): 3002–3009.
24. Schiavinato A., Whiteside R.A. Effective lubrication of articular cartilage by an amphiphilic hyaluronic acid derivative. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. 2012; 27 (5): 515–519.
25. Waller K.A., Zhang L.X., Fleming B.C., et al. Preventing friction induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F20. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (7): 1473–1480.
26. Cake M., Read R., Edwards S., et al. Changes in gait after bilateral meniscectomy in sheep: effect of two hyaluronan preparations. *J. Orthop. Sci.* 2008; 13 (6): 514–523.
27. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P., et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47 (8): 1172–1178.
28. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Бледнова А.Ю., Семизарова И.В. Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 11 (II): 103–106.
29. Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (2): 239–248.
30. Wang F., He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9 (2): 493–500.
31. Костюк А., Альмадиева А., Аканова А. Клиническая и экономическая эффективность использования гилан G-F 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе. *Ревматология*. 2016; 9 (171): 56–70.
32. Di Sante L., Villani C., Santilli V., et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med. Ultrason.* 2016; 18 (4): 463–468.
33. Pourbagher M.A., Ozalay M., Pourbagher A. Accuracy and outcome of sonographically guided intra-articular sodium hyaluronate injections in patients with osteoarthritis of the hip. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24 (10): 1391–1395.
34. Tikiz C., Unlu Z., Sener A., et al. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24 (3): 244–250.
35. Lussier A., Cividino A.A., McFarlane C.A., et al. Viscosupplementation with Hylan for the treatment of osteoarthritis findings from clinical practice in Canada. *J. Rheumatol.* 1996; 23 (1): 579–585.
36. Shemesh S., Heller S., Salai M., Velkes S. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (12): 757–760.

Modern Concept of Local Injection Therapy of Osteoarthritis and Diseases of the Periarticular Soft Tissues: Focus on Hyaluronic Acid Preparations (Flexotron Forte)

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina B. Belyayeva, belib@mail.ru

The article presents the place of local injection therapy as an important component of the treatment of osteoarthritis (OA) and diseases of the periarticular soft tissues.

A promising means for the treatment of OA are intra-articular injections of hyaluronic acid preparations, the potential ability of which to influence the metabolism of cartilage tissue, revealed in experiments in vivo and in vitro, allows them to be attributed to the means of pathogenetic therapy of this pathology. Intravenous administration of GC demonstrates effectiveness in terms of pain reduction and joint function improvement for up to one year and is not accompanied by a significant risk of side effects.

A new form from this group is Flexotron Forte – linear hyaluronic acid 1%, but in an increased volume up to 3 ml in a syringe, which reduces the number of intravenous injections from 5 times to 3–4 times per course.

Flexotron Forte can be used in the complex treatment of OA both in monotherapy mode and in combination with NSAIDs, glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in monotherapy mode, and in combination with NSAIDs, glucosamine sulfate and chondroitin sulfate.

Key words: local injection therapy, osteoarthritis, diseases of the periarticular soft tissues, hyaluronic acid, Flexotron Forte



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему

Е.С. Аронова, к.м.н., Б.С. Белов, д.м.н., Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Аронова, eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматические проявления при хроническом вирусном гепатите С: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (29): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-29-14-20

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, ассоциируется не только с печеночными, но и со многими внепеченочными проявлениями, включая такие характерные для ревматических заболеваний, как артралгия, миалгия, криоглобулинемический васкулит и «сухой» синдром. Считается, что ревматические симптомы опосредованы иммунологическими механизмами, а не вирусной экспансией на внепеченочную ткань. Молекулярная мимикрия вирусных антигенов и хроническая стимуляция В-клеток – основные механизмы развития аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Эти состояния могут быть либо клиническими, либо серологическими, либо сочетать оба этих признака. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, долгое время проводилось интерферон-содержащими препаратами, возможность применения которых ограничена в некоторых когортах больных. Появление пероральных безынтерфероновых комбинаций открыло новые возможности в ведении пациентов с внепеченочными проявлениями инфекции, вызванной вирусом гепатита С, в том числе аутоиммунными или воспалительными расстройствами.

Ключевые слова: гепатит, вирус гепатита С, артралгия, криоглобулинемия, васкулит, препараты прямого противовирусного действия, ревматические заболевания, ритуксимаб, внепеченочные проявления

Введение

Вирусный гепатит С представляет собой глобальную проблему для здравоохранения как России, так и других стран мира. На сегодняшний день количество инфицированных колеблется от 130 до 170 млн. Возбудителем инфекции является РНК-содержащий вирус из рода *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*, который был идентифицирован в 1989 г. с помощью молекулярного клонирования.

Проникнув внутрь клетки печени, вирус продолжительное время может персистировать в ее цитоплазме. Его клиренс осуществляется иммунным ответом организма хозяина, в ходе которого развивается типичное воспалительное повреждение гепатоцитов [1]. Вирус гепатита С (ВГС) обладает тропностью к элементам лимфатической системы, таким как макрофаги и периферические дендритные клетки, а также моноциты [2].

В результате персистирующей вирусной стимуляции возникают поликлональная экспансия В-клеток и продукция иммунных комплексов [3], которые

могут вызывать широкий спектр аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Эти состояния могут иметь только клинические или только серологические проявления или носить смешанный характер [4].

Тяжесть течения и смертность от ВГС ассоциированы с развитием осложнений со стороны печени (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) и других органов и систем (криоглобулинемический васкулит (КВ), В-клеточная неходжкинская лимфома, артралгия, миалгия, «сухой» синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и резистентность к инсулину, нейрокогнитивная дисфункция) [5, 6].

Внепеченочные проявления ВГС имеют место у 40–70% пациентов [5, 7–9]. Частота встречаемости ревматологических симптомов колеблется от 6 до 50% случаев и более [9–12].

В настоящее время считается, что патогенез внепеченочных проявлений не связан с инфицированием соответствующих органов и систем. В его основе лежит иммунный механизм – молекулярная мими-



крия вирусных антигенов и хроническая стимуляция В-клеток [13, 14].

Доступные на сегодняшний день методы лечения направлены на уменьшение системного воспаления и иммунной активации, возникающей в результате непрерывной репликации вируса. С их помощью вирус может быть уничтожен в течение 6–24 недель [2].

В статье рассмотрены основные ревматические проявления, ассоциированные с хронической ВГС-инфекцией.

Артралгия, артрит

Полиартралгия и артрит считаются наиболее распространенными ревматическими проявлениями ВГС. Согласно данным нескольких исследований в различных популяциях, они встречаются у 40–80% пациентов [15, 16].

Поражение суставов обычно двустороннее, симметричное, недеформирующее и локализуется в крупных и мелких суставах (пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые и запястье) с имитацией ранней стадии ревматоидного артрита [17, 18], а также в позвоночнике [19].

Артралгия достоверно чаще встречается у пациентов с КВ по сравнению с лицами без васкулита – 28 и 23% соответственно [20]. При этом артралгии, как правило, двусторонние, симметричные, локализуются преимущественно в коленных суставах и кистях, реже в локтях и лодыжках.

Независимыми факторами риска возникновения артралгии являются курение и наличие хронического артрита (отношение шансов 5,00 и 4,25 соответственно).

Артрит, не связанный с КВ, отмечается реже (менее 5% пациентов), поражает преимущественно мелкие суставы и ассоциируется с синдромом запястного канала и ладонным теносиновитом.

Для разграничения дебюта ревматического заболевания и внепеченочных проявлений ВГС необходимо проведение дифференциальной диагностики с учетом клинических и серологических особенностей случая. Схожая клиника и часто встречающееся повышение титра ревматоидного фактора (РФ) у пациентов, инфицированных ВГС, в некоторых случаях осложняют диагностику.

Терапевтический подход зависит от спектра клинических проявлений и варьируется от анальгетиков при артралгии до иммунодепрессантов, нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов при артрите [21].

Установлено, что эрадикационная терапия противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) также способна устранять суставные проявления ВГС-инфекции [22, 23].

Миалгия

Распространенность миалгии при вирусном гепатите С составляет 2–5% [20, 24]. Механизмы развития этого состояния до конца не ясны.

В крупном проспективном исследовании из 1614 инфицированных ВГС 19% соответствовали основным диагностическим критериям фибромиалгии (усталость, артралгия и миалгия) [20]. В последующих работах эти результаты не нашли подтверждения. Однако в исследовании 2021 г. А.М.А. Аfifi и соавт. определили частоту, клинические характеристики фибромиалгии и ее связь с вирусной нагрузкой в когорте египетских пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [10]. Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимой связи фибромиалгии с более высокими клиническими показателями (индекс распространенной боли, тяжесть симптомов, уровень боли по визуальной аналоговой шкале и баллы болезненности) по сравнению с контрольной группой. При этом выраженность состояния не коррелировала с вирусной нагрузкой.

Смешанная криоглобулинемия или криоглобулинемический васкулит

Криоглобулинемический васкулит – системный васкулит с поражением преимущественно мелких сосудов, характеризующийся наличием криоглобулинов (КГ) в сыворотке крови и таких клинических проявлений, как триада Мельцера (сосудистая пурпура, артралгии, слабость), поражение почек, периферической нервной системы, синдром Рейно, реже – поражение сосудов центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, легких, сердца [25].

КГ – сывороточные иммуноглобулины (Ig), обладающие способностью к обратимой преципитации при температуре ниже 37 °С. Их разделяют на три основных типа. В состав КГ типа I входят только моноклональные Ig одного и того же класса. КГ типов II и III, или смешанные КГ (составляющие почти 90% всех КГ), представлены Ig разных классов, как правило поликлональным IgG и IgM с активностью РФ. При этом тип II содержит моноклональный IgM РФ (имеющий легкие цепи каппа), тогда как при типе III все компоненты поликлональные.

До появления ПППД вирус гепатита С был причиной развития примерно 80% КВ. Терапия указанными препаратами резко снизила частоту этого клинического сценария.

КГ обнаруживаются в сыворотке крови 40–60% инфицированных ВГС [17]. Нередко их присутствие бессимптомно и обозначается как криоглобулинемия. Однако примерно у 5% (обычно у женщин старше 50 лет) [16] отложение КГ в органах-мишенях приводит к развитию криоглобулинемического синдрома. Поскольку криоглобулинемия, связанная с ВГС, обычно представлена поликлональными КГ, она включает как КГ типа II, так и КГ типа III.

В ряде исследований среди прогностических факторов развития смешанной криоглобулинемии указаны пожилой возраст, большая длительность заболевания, смешанные КГ типа II, более высокий уровень смешанных КГ в сыворотке и клональная экспансия



В-клеток [4]. В исследовании с участием большой когорты пациентов к факторам неблагоприятного прогноза были отнесены наличие тяжелого фиброза печени (отношение рисков 5,31), поражение центральной нервной системы (2,74), поражение почек (1,91) и поражение сердца (4,20) [26]. Частота летальных исходов колеблется от 20 до 80% и зависит от вовлечения других органов и систем. С неблагоприятным прогнозом ассоциируются поражение почек, ишемия кишечника, легочное кровотечение, высокий уровень криокрита и смешанная криоглобулинемия типа II [4]. Большинство проявлений смешанной криоглобулинемии достоверно коррелируют с вирусологическим ответом на ВГС. Большой ответ на клиренс ВГС обеспечивается на фоне противовирусной терапии.

Криоглобулинемия относится к предраковым состояниям. Экспансия В-клеток, лежащая в основе патогенеза, и тенденция к выработке моноклональных белков могут привести к развитию В-клеточной неходжкинской лимфомы. Факторы риска клональной пролиферации В-клеток включают большую длительность ВГС-инфекции, наличие КГ типа II и особенно КВ.

Согласно данным крупного метаанализа, распространенность ВГС-инфекции у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой составила примерно 15%, что намного выше, чем распространенность серопревалентности ВГС в общей популяции.

Лимфоплазмочитарная лимфома, диффузная крупноклеточная лимфома и лимфома маргинальной зоны были основными типами В-клеточной лимфомы, ассоциированной с инфекцией, вызванной ВГС [27].

Лечение и профилактика КВ являются приоритетной задачей, поэтому пациенты должны получать надлежащую противовирусную терапию.

ПППД продемонстрировали удовлетворительную безопасность и эффективность в отношении широкого спектра генотипов ВГС, а также в отношении смешанной криоглобулинемии. Ожидается, что применение этих препаратов изменит как частоту возникновения васкулитов, связанных с длительной ВГС-инфекцией, так и терапевтические алгоритмы на ранних стадиях заболевания [21], поскольку они уменьшают вирусную нагрузку, определяя тем самым значительное снижение выработки антител. Однако доказательства влияния ПППД на патогенез КВ или развитие иммуноопосредованных реакций, лежащих в основе других внепеченочных проявлений, отсутствуют.

Таким образом, у пациентов с тяжелой смешанной криоглобулинемией, поражением почек и полинейропатией целесообразно применение других методов лечения, в том числе ритуксимаба с плазмаферезом или без него до или во время начала оптимальной противовирусной терапии [21].

В более тяжелых или рефрактерных случаях могут быть использованы синтетические иммунодепрессанты, например циклофосфамид [27].

Другие васкулиты

Несмотря на частую ассоциацию с гепатитом В, узелковый полиартериит (УПА) может возникать и при гепатите С. Так, УПА встречается у 12% пациентов с гепатитом С [28].

Р. Сасоуб и соавт. изучали частоту различных симптомов васкулита у больных ВГС [20]. Из 161 пациента с ВГС-ассоциированным васкулитом 19,3% был поставлен диагноз УПА. Наиболее частыми признаками были пурпура (68%), ретикулярное лицевое (20–60%), артралгия (61%), потеря веса (60%), множественный мононеврит (70%), миалгии или слабость (58%), характерные изменения при ангиографии (49%), артериальная гипертензия (37–55%), боль в животе (30%). Реже встречались повышенный уровень креатинина (26%), лихорадка (20%), полинейропатия (16%), протеинурия (16%), гематурия (16%), кишечное кровотечение (16%), диарея (13%) и орхит (0–7%).

Другие васкулиты, включая пурпуру Шенлейна – Геноха и изолированный кожный некротизирующий васкулит, представлены значительно реже [29].

Системные заболевания соединительной ткани

В некоторых исследованиях продемонстрирована более высокая распространенность ВГС-инфекции среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) по сравнению с общей популяцией [30], что предполагает наличие патогенетической связи между этими заболеваниями. Известно, что СКВ имеет некоторые клинические и серологические характеристики различных ревматических проявлений хронического гепатита С, такие как артралгия, миалгия, «сухой» синдром, антиядерные антитела и антифосфолипидные антитела. Однако данный вопрос остается дискуссионным и является задачей будущих исследований.

Получены данные об ассоциации хронической ВГС-инфекции с системным склерозом. Так, S. Tiosano и соавт. в ходе перекрестного исследования с использованием базы данных Службы здравоохранения Калит (крупнейшая организация здравоохранения в Израиле) установили связь между системным склерозом и хроническими вирусными гепатитами В и С [31].

Для проверки гипотезы о наличии общих или специфических иммунных механизмов требуется проведение дальнейших исследований.

«Сухой» синдром

У 20–30% пациентов с вирусным гепатитом С наблюдаются симптомы сухости, особенно во рту и глазах, сходные с проявлениями при синдроме Шегрена (СШ) [32].

Первичный СШ представляет собой системное аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся в дисфункции секреторных желез, что приводит к выраженной сухости основных поверхностей



слизистых оболочек. Речь, в частности, идет о слизистых оболочках рта, глаз, носа, глотки, гортани и влагалища.

СШ определяется наличием типичной гистологической картины биоптата слюнной железы, а также аутоантител (анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B).

У инфицированных ВГС с «сухим» синдромом результаты гистологического исследования биоптата слюнных желез отличаются от типичных для СШ: поражение желез отсутствует, чаще выявляются CD⁸⁺-Т-клеточные инфильтраты, преимущественно локализующиеся в перикапиллярных зонах, а не в перидуктальных, признаки деструкции протоков не определяются [32]. При СШ очаговые лимфоцитарные инфильтраты в основном состоят из CD⁴⁺-Т-клеток, а процент В-клеток увеличивается на поздних и более тяжелых стадиях заболевания [33].

В крупном когортном исследовании, включавшем 137 больных с диагнозом СШ, установленным в соответствии с международными критериями 1993 г., проводился анализ клинико-лабораторных показателей между группами инфицированных ВГС и первичным СШ. Более старший возраст, мужской пол и наличие в клинической картине васкулита, периферической нейропатии и неоплазии были характерны для пациентов с ВГС-ассоциированным СШ. Кроме того, в этой группе чаще отмечалось повышение РФ, наличие КГ, реже – наличие антител к SS-A или SS-B [34]. Только у 23% пациентов с ВГС-ассоциированным СШ имел место положительный экстрагируемый ядерный антиген.

Полученные данные указывают на необходимость тщательной дифференциальной диагностики в рамках «сухого» синдрома, поскольку его этиопатогенез определяет подходы к терапии и прогноз.

Согласно совместному консенсусу экспертов Американского колледжа ревматологии и Европейской антиревматической лиги 2017 г., ВГС является критерием исключения при диагностике первичного СШ [35].

Аутоантитела

Образование аутоантител часто осложняет дифференциальную диагностику ревматических заболеваний и внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С.

Наличие аутоантител нередко становится причиной обращения к ревматологу в реальной клинической практике (таблица) [15, 20].

Установлено, что у 53% инфицированных ВГС присутствует по крайней мере одна иммунологическая аномалия. Наличие антител, например РФ, антинуклеарных или антикардиолипидных, обычно не ассоциируется со специфическими клиническими симптомами, характерными для ревматических заболеваний, хотя может встречаться в некоторых случаях. Так, повышение РФ определяется у 70–80% пациентов с КВ, что, однако, не приводит к развитию воспалительного заболевания суставов.

Частота встречаемости различных аутоантител при хроническом вирусном гепатите С

Показатель	Частота встречаемости, %
Ревматоидный фактор	45–70
Криоглобулины	40–60
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела с диффузным цитоплазматическим типом свечения	10–64
Антитела к С1q	15–31
Антитела к кардиолипидам	15–30
Антинуклеарные антитела	10–40
Антитела к гладкой мускулатуре	7–27
Антитела к двуспиральной ДНК	3–25
Антитиреоидные антитела	4,5–25,0
Антимитохондриальные антитела	1

Наиболее частыми факторами риска наличия аутоантител при ВГС-инфекции являются обширный фиброзирующий процесс в печени и пожилой возраст [20, 36].

Ревматологические аспекты лечения вирусного гепатита С

При терапии вирусного гепатита С важна способность лечебных агентов инициировать устойчивый вирусологический ответ (УВО). Последний означает, что вирусная нагрузка стала неопределяемой во время лечения и осталась таковой через 12 (УВО-12) или 24 (УВО-24) недели по его окончании.

Значимы также безопасность и эффективный контроль не только вирусной нагрузки, но и внепеченочных проявлений болезни, имеющих аутоиммунную природу.

Монотерапия интерфероном (ИФН), введенная в клиническую практику в 1980-х гг., оказалась недостаточно эффективной и плохо переносимой. Устойчивый вирусологический ответ наблюдался менее чем у 10% пациентов. При использовании пегилированных форм ИНФ (пег-ИНФ) и их комбинации с рибавирином в течение 48 недель или больше частота УВО увеличивалась до 50% [37]. Однако такая терапия нередко осложнялась множеством серьезных нежелательных явлений, таких как тяжелая цитопения, инвалидизирующая усталость, лихорадка и депрессия. Кроме того, сообщалось о повышенной утомляемости, артралгии и миалгии. Указанные симптомы часто сопутствуют ревматическим заболеваниям, вследствие чего дифференциальный диагноз бывает затруднен.

Хотя артралгия на фоне лечения препаратами ИНФ носит неспецифический характер, после их успешного применения отмечаются случаи возникновения АЦЦП-позитивного артрита [38]. Кроме того, после курса ИНФ-содержащих препаратов нередко обострения уже имеющихся аутоиммунных заболеваний, таких как СШ или СКВ [39].

Начало нового тысячелетия ознаменовалось разработкой двух ПППД: боцепревира и телапревира. В сочетании с пег-ИНФ и рибавирином эти ингиби-



торы протеазы ВГС первого поколения значительно повысили эффективность противовирусной терапии – практически 70% УВО при первом генотипе ВГС-инфекции. Однако данные ПППД потенцировали токсичность препаратов на основе ИФН, что ограничивало их применение у пациентов с ВГС, в том числе с ревматическими заболеваниями [34], в связи с чем стали изучать схемы лечения, включавшие монотерапию или комбинацию различных ПППД.

Так, в проспективной когорте пациентов с ВГС, получавших боцепревир, частота УВО была ниже у больных с криоглобулинемией, чем у больных без нее, – 23,8 и 70,0% соответственно ($p = 0,01$) [40], хотя у последних было больше факторов риска, ассоциированных с неэффективностью лечения (тяжелый фиброз печени).

В другом проспективном исследовании телапревир или боцепревир продемонстрировали полный клинический ответ и УВО на 24-й неделе у 67% пациентов. У 46,6% отмечались серьезные нежелательные явления. Преимущественно это были пациенты с исходно тяжелым фиброзом печени и низким уровнем тромбоцитов [37].

Согласно результатам многочисленных крупных проспективных исследований, различные комбинации ПППД (симепревир + софосбувир, софосбувир + даклатасвир +/- рибавирин или софосбувир + ледипасвир) показали высокую противовирусную активность (частота УВО более 90%) [41].

Таким образом, несмотря на высокую стоимость, в настоящее время ПППД являются оптимальным решением для терапии ВГС-инфекции, в том числе для пациентов ревматического профиля, у которых лечение препаратами ИФН было недостаточно эффективным или безопасным [42].

В то же время сохраняется потребность в разработке эффективных схем терапии тяжелых внепеченочных осложнений ВГС-инфекции, в первую очередь КВ.

Для лечения ВГС-ассоциированного КВ в исследовании VASCUALDIC приняли участие 24 пациента, которые получали комбинацию софосбувира и рибавирина в течение 24 недель [43]. Семь из них также применяли ритуксимаб, кортикостероиды и плазмаферез. Полного клинического ответа достигли 87%, УВО через 12 недель после лечения – 74%. Серьезные нежелательные явления отмечены только у 8% больных.

Оптимистичные результаты в отношении эффективности ПППД и их сочетания с иммуносупрессантами у пациентов с КВ были подтверждены данными других исследований [44, 45].

Несмотря на несомненную вирусную этиологию и очевидную эффективность противовирусных препаратов, иммуносупрессанты остаются основным методом лечения пациентов с ВГС-ассоциированным КВ в случае тяжелого течения последнего – с поражением органов и систем (включая вовлечение почек, желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы) или пациентов, у которых про-

тивовирусные препараты оказались недостаточно эффективными и/или имеются противопоказания к их назначению.

В то же время получены данные о парадоксальном ухудшении васкулита после курса ритуксимаба у таких пациентов. Известно, что ритуксимаб может образовывать комплекс со смешанным криоглобулином IgMk и приводить к тяжелому обострению васкулита [46].

Другие методы лечения КВ, включая глюкокортикоиды и плазмаферез, в виде монотерапии не показали необходимой эффективности.

Плазмаферез, преимущество которого заключается в удалении криоглобулинов из кровотока, применяется при быстро прогрессирующем гломерулонефрите. В этом случае он используется в комбинации с иммуносупрессантами с целью подавления резкого повышения уровня криоглобулина в сыворотке, наблюдаемого после прекращения афереза.

Влияние новых ПППД на другие ревматические проявления, включая артралгию, миалгию и «сухой» синдром, требует дальнейшего изучения. Обращают на себя внимание данные о положительном влиянии ПППД на основе софосбувира на большинство клинических проявлений фибромиалгии, в том числе на умственную и физическую усталость, на 12-й и 24-й неделях после лечения [47].

Заключение

Хроническая ВГС-инфекция помимо печени нередко влияет на опорно-двигательный аппарат, что проявляется ревматологическими стигматами, такими как артралгия, миалгия, КВ, «сухой» синдром и продукция аутоантител. Следовательно, у пациентов с ВГС-инфекцией необходим дифференциальный диагноз между первичными ревматическими заболеваниями и проявлениями вирусного гепатита С. Возможность применения препаратов на основе ИФН для лечения вирусного гепатита С ограничена в некоторых когортах больных, включая страдающих ревматическими заболеваниями, в связи с низкой эффективностью, высокой частотой развития побочных эффектов и риском обострения.

Появление новых пероральных схем лечения, не содержащих ИФН, дает надежду на излечение пациентов с внепеченочными проявлениями вирусного гепатита С.

Поиск новых терапевтических возможностей является целью дальнейших исследований в этой области. ❁

Конфликт интересов

Исследование выполнено в рамках темы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.



Литература

1. Gilman A.J., Le A.K., Zhao C., et al. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection: impact on clinical outcomes and extrahepatic manifestations. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018; 5 (1): e000203.
2. Rosso C., Caviglia G.P., Ciruolo M., et al. Clinical outcomes in chronic hepatitis C long-term responders to pre-direct antiviral agents: a single-center retrospective study. *Minerva Med.* 2019; 110 (5): 401–409.
3. Priora M., Realmuto C., Parisi S., et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2020; 66 (3): 280–289.
4. Roccatello D., Sciascia S., Rossi D., et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *Oncotarget.* 2017; 8 (25): 41764–41777.
5. Cacoub P., Gagnani L., Comarmond C., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig. Liver Dis.* 2014; 46 (Suppl. 5): S165–173.
6. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (3): 327–343.
7. Negro F. Hepatitis C in 2013: HCV causes systemic disorders that can be cured. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (2): 77–78.
8. Smith-Palmer J., Cerri K., Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 19.
9. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (18): 2073–2089.
10. Afifia A.M.A., Elzulakya D.W., Ahmed N.A., et al. Fibromyalgia syndrome in chronic hepatitis C virus (HCV) infection patients: a potential association and pathogenic role. *Egypt. Rheumatol.* 2022; 44 (1): 87–90.
11. Romano C., Cuomo G., Ferrara R., et al. Uncommon immune-mediated extrahepatic manifestations of HCV infection. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14 (12): 1089–1099.
12. Shahab O., Golabi P., Younossi Z.M. Chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2018; 64 (4): 376–382.
13. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA.* 2012; 308 (24): 2584–2593.
14. Narciso-Schiavon J.L., de Schiavon L.L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074–1085.
15. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepate C. *Medicine.* 2000; 79 (1): 47–56.
16. Cacoub P., Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: a review. *J. Adv. Res.* 2017; 8 (2): 89–97.
17. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4: 18001.
18. Ferucci E.D., Choromanski T.L., Varney D.T., et al. Prevalence and correlates of hepatitis C virus-associated inflammatory arthritis in a population-based cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47 (3): 445–450.
19. Ogdie A., Pang W.G., Forde K.A., et al. Prevalence and risk factors for patient-reported joint pain among patients with HIV/hepatitis C coinfection, hepatitis C mono-infection, and HIV mono-infection. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015; 16: 93.
20. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* 1999; 42 (10): 2204–2212.
21. Cacoub P., Comarmond C., Sadoun D., Desbois A.C. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: the impact of direct-acting antiviral agents. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017; 43 (1): 123–132.
22. Priora M., Borrelli R., Parisi S., et al. Autoantibodies and rheumatologic manifestations in hepatitis C virus infection. *Biology (Basel).* 2021; 10 (11): 1071.
23. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V., et al. Hepatitis C cure with antiviral therapy – benefits beyond the liver. *Antivir. Ther.* 2016; 21 (1): 1–8.
24. Mohammed R.H.A., El Makhzangy H.I., Gamal A., et al. Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virus infection among Egyptians. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29 (12): 1373–1380.
25. Ferri C., Zignego A.L., Pileri S.A. Cryoglobulins. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (1): 4–13.
26. Terrier B., Semoun O., Saadoun D., et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (6): 1748–1757.
27. Khaled H., Abu-Taleb F., Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: a minireview. *J. Adv. Res.* 2017; 8 (2): 131–137.
28. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011; 63 (3): 427–435.
29. Ramos-Casals M., Munoz S., Medina F., et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (the HISPAMEC Registry). *J. Rheumatol.* 2009; 36 (7): 1442–1448.



30. Wang S., Chen Y., Xu X., et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 102437–102445.
31. Tiosano S., Cohen A.D., Amital H. The association between hepatitis B, hepatitis C and systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2019; 31 (5): 493–498.
32. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res. Ther*. 2011; 13 (4): 233.
33. Carrozzo M., Scally K. Oral manifestations of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (24): 7534–7543.
34. Ramos-Casals M., Loustaud Ratti V., De Vita S., et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (2): 81–89.
35. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann. Rheum. Dis*. 2017; 76 (1): 9–16.
36. Hsieh M.-Y., Dai C.-Y., Lee L.-P., et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Pathol*. 2008; 61 (3): 333–337.
37. Saadoun D., Resche-Rigon M., Thibault V., et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (11): 3696–3706.
38. Cacopardo B., Benanti F., Pinzone M.R., et al. Rheumatoid arthritis following PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *BMC Res. Notes*. 2013; 6: 437.
39. Stubgen J.-P. Interferon alpha and neuromuscular disorders. *J. Neuroimmunol*. 2009; 207 (1–2): 3–17.
40. Gragnani L., Fabbrizzi A., Triboli E., et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig. Liver Dis*. 2014; 46 (9): 833–837.
41. Pol S., Corouge M., Vallet-Pichard A. Daclatasvir-sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life. *Hepat. Med*. 2016; 8: 21–26.
42. Хронический вирусный гепатит С у взрослых. Клинические рекомендации РФ, 2021 // <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-вирусный-гепатит-с-у-взрослых-кр-рф-2021/17070>.
43. Saadoun D., Thibault V., Si Ahmed S.N., et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann. Rheum. Dis*. 2016; 75 (10): 1777–1782.
44. Sise M.E., Bloom A.K., Wisocky J., et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016; 63 (2): 408–417.
45. Zignego A.L., Ramos-Casals M., Ferri C., et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun. Rev*. 2017; 16 (5): 523–541.
46. Sene D., Ghillani-Dalbin P., Amoura Z., et al. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (12): 3848–3855.
47. Younossi Z.M., Stepanova M., Marcellin P., et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015; 61 (6): 1798–1808.

Rheumatic Manifestations in Chronic Viral Hepatitis C: a Modern View of the Problem

Ye.S. Aronova, PhD, B.S. Belov, MD, PhD, G.I. Gridneva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Yevgeniya S. Aronova, eugpoz@mail.ru

Infection caused by the hepatitis C virus is associated not only with hepatic, but also with many extrahepatic manifestations, including such characteristic rheumatic diseases as arthralgia, myalgia, cryoglobulinemic vasculitis and "dry" syndrome. It is believed that rheumatic symptoms are mediated by immunological mechanisms, and not by viral expansion to extrahepatic tissue. Molecular mimicry of viral antigens and chronic stimulation of B cells are the main mechanisms of the development of autoimmune phenomena and lymphoproliferative diseases. These conditions can be either clinical or serological, or combine both of these signs.

Treatment of infection caused by the hepatitis C virus has been carried out for a long time with interferon-containing drugs, the possibility of using which is limited in some cohorts of patients.

The appearance of oral interferon-free combinations has opened up new opportunities in the management of patients with extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection, including autoimmune or inflammatory disorders.

Key words: hepatitis, hepatitis C virus, arthralgia, cryoglobulinemia, vasculitis, direct antiviral drugs, rheumatic diseases, rituximab, extrahepatic manifestations



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-
ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

XXI Ежегодный конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

15–16 декабря 2022 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, площадь Европы, 2

Уважаемые коллеги!

15–16 декабря 2022 года в гостинице «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2) состоится
XXI Ежегодный конгресс детских инфекционистов России с международным участием
«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- ФGAOY «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия постдипломного образования
- Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
- Институт иммунологии ФМБА России
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа
- Медицинский факультет Российского университета дружбы народов
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского
- ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
- ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной»
- ГБУЗ «Центр медицинской профилактики» ДЗМ
- Союз педиатров России
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ
- Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
- ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой»

Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе конгресса необходимо до **1 ноября 2022 г.** направить заявку в оргкомитет на сайте www.child.congress-infection.ru

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.child.congress-infection.ru (подробная информация о вариантах регистрации будет размещена на сайте). Предварительная регистрация участников через сайт будет открыта с **1 сентября 2022 года**.

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очных образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Тезисы должны быть высланы через сайт www.child.congress-infection.ru не позднее **1 ноября 2022 г.** (правила оформления тезисов будут размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Тезисы должны удовлетворять требованиям оригинальности и не допускать плагиата. Предоставленные тезисы не должны быть ранее опубликованы и не могут быть одновременно предоставлены для публикации в иные сборники. Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо до **15 ноября 2022 г.** прислать по адресу: ci-journal@mail.ru в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы, тема письма: «Конкурс молодых ученых».

Научные работы представляются на конкурс одним автором и оформляются согласно требованиям к статьям журнала «Детские инфекции».

Рукописи диссертационных работ на конкурс не принимаются. Работы, удостоенные ранее Государственных премий, премий Правительства РФ, а также премий и медалей РАН, на соискание премии для молодых ученых не принимаются.

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 15–16 декабря 2022 г. Постеры размером 120 см (горизонталь) x 80 см (вертикаль) должны быть размещены авторами на стендах 15 декабря с 10.00 до 13.00. Подведение итогов конкурса состоится на заключительном пленарном заседании Конгресса детских инфекционистов России 16 декабря 2022 года.

E-mail: ci-journal@mail.ru

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

www.child.congress-infection.ru

Реклама

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: childinf@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный информационный спонсор



www.phdynasty.ru



Концепция персонифицированной терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний

С 23 по 25 июня 2022 г. в Москве проходил II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление», организованный общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» при поддержке Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Российской академии наук и общероссийской общественной организации «Общество врачей России». В рамках состоявшихся пленарных сессий обсуждался широкий круг вопросов, в частности современная концепция аутоиммунитета и аутовоспаления в свете последних данных о специфике нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, роли иммунодефицитных и лимфопролиферативных нарушений, исходя из которой была сформулирована концепция персонифицированной терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, подходы к фармакотерапии интерстициального заболевания легких как наиболее частой коморбидной патологии при указанных состояниях.

На церемонии открытия II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление», состоявшейся 23 июня 2022 г., д.м.н., профессор, академик РАН, председатель общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Евгений Львович НАСОНОВ отметил, что проведение научно-практических мероприятий с участием врачей разных специальностей позволяет решить многие текущие задачи в организации медицинской помощи пациентам с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. По словам академика РАН, директора Научно-исследовательского института трансляционной медицины, ректора Российского национального исследовательского медицинского университета

им. Н.И. Пирогова, д.б.н. Сергея Анатольевича ЛУКЪЯНОВА, аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания – это вызов современной медицине. Внедрение таргетных препаратов в клиническую практику позволяет значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с тяжелыми аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

Как отметил академик РАН, д.м.н., профессор, президент Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Александр Григорьевич РУМЯНЦЕВ, особенности и неоднородность механизмов развития, сложности диагностики и лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний требуют от врачей высокого уровня образования.

Первую пленарную сессию открыл академик Е.Л. Насонов докладом о проблемах классификации, диагностики и лечения аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

На сегодняшний день иммуновоспалительные заболевания приня-

то рассматривать как континуум аутовоспаления и аутоиммунитета, в основе которого лежат нарушения врожденного и приобретенного иммунного ответа.

К общим характеристикам иммуновоспалительных заболеваний относят носительство генетических локусов, определяющее чувствительность к факторам внешней и внутренней среды, дефекты иммунорегуляции, ведущие к неконтролируемому иммунному ответу, связанному с механизмами аутоиммунитета и/или аутовоспаления.

При иммуновоспалительных заболеваниях высок риск системных проявлений (увеит, склерит, васкулит, поражение кожи) и коморбидной патологии (поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, легких, остеопороз), ухудшающих прогноз.

В рамках аутовоспалительного и аутоиммунного континуума выделяют пять типов иммуновоспалительных заболеваний: моногенные и системные (полигенные) аутовоспалительные, аутовоспалительно-аутоиммунные, полигенные и моногенные аутоиммунные.



II Всероссийский конгресс с международным участием
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

Новые подходы к классификации иммуновоспалительных заболеваний учитывают связь между типом заболевания и цитокиновым профилем пациента, а также результаты анализа генетического полиморфизма.

Спикер подчеркнул, что иммуновоспалительные заболевания представляют собой гетерогенные аутоиммунно-аутовоспалительные синдромы, характеризующиеся спектром фенотипов и эндотипов. Выделение эндотипов может иметь значение для оценки прогноза болезни, эффективности терапии, развития нежелательных лекарственных реакций. По словам академика Е.Л. Насонова, причинами недостаточной эффективности противовоспалительной терапии могут быть некорректная оценка эндотипа заболевания, эволюция эндотипа в процессе прогрессирования заболевания или иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов.

На сегодняшний день интерес представляет концепция тренированного иммунитета, которая объясняет адаптивные свойства иммунных клеток в рамках программы памяти врожденного иммунитета. «Так, не исключена связь между обязательной вакцинацией БЦЖ в нашей стране и относительно более благоприятным течением COVID-19 у привитых пациентов», – подчеркнул академик Е.Л. Насонов.

В 2017 г. в России был создан национальный регистр пациентов с ПИД из 84 регионов. Это лица с аутовоспалительными заболеваниями, иммунной дисрегуляцией, гуморальными, синдромальными, комбинированными иммунодефицитами, дефектами комплемента, фагоцитов, врожденного иммунитета, при этом 36% из них взрослые (ранее генетически детерминированные иммунодефициты относили исключительно к детским болезням). Согласно данным регистра, у 71% умерших на первом году жизни имел место тяжелый комбинированный иммунодефицит, 57% умерших в возрасте 5–10 лет – синдромальные ПИД, 40% умерших в возрасте старше 18 лет – гуморальные ПИД

Не менее интересны данные о патофизиологическом значении гиперурикемии. Установлено, что мочевая кислота оказывает прооксидантный эффект, индуцирует провоспалительные сигналы, вызывает эпигенетическое перепрограммирование врожденных иммунных клеток и формирование тренировочного иммунитета.

Данные клинических исследований и реальной клинической практики указывают на то, что COVID-19 сопровождается развитием ряда нарушений, характерных для аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, поэтому интерес также вызывает исследование эффективности терапии COVID-19 противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами. При этом в качестве перспективной мишени рассматривается интерлейкин 1 (ИЛ-1).

Далее академик Е.Л. Насонов коснулся проблемы репозиционирования лекарственных препаратов. Целесообразность репозиционирования определяется высокой стоимостью и длительностью разработки новых препаратов.

«Дальнейшие исследования будут способствовать выявлению новых сигнальных путей и мишеней для репозиционирования лекарственных препаратов», – констатировал академик Е.Л. Насонов.

Продолжил пленарную сессию академик А.Г. Румянцев сообщени-

ем «Первичные иммунодефициты как модель аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний».

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (2022 г.) болезни иммунной системы выделены в отдельный раздел, в котором содержится широкий перечень первичных и приобретенных иммунодефицитов, системные аутоиммунные заболевания, аутовоспалительные заболевания, аллергические реакции, нарушения иммунной системы со стороны крови и др.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – большая группа заболеваний.

В 2017 г. в России был создан национальный регистр пациентов с ПИД из 84 регионов. Это лица с аутовоспалительными заболеваниями, иммунной дисрегуляцией, гуморальными, синдромальными, комбинированными иммунодефицитами, дефектами комплемента, фагоцитов, врожденного иммунитета, при этом 36% из них взрослые (ранее генетически детерминированные иммунодефициты относили исключительно к детским болезням). Согласно данным регистра, у 71% умерших на первом году жизни имел место тяжелый комбинированный иммунодефицит, 57% умерших в возрасте 5–10 лет – синдромальные ПИД, 40% умерших в возрасте старше 18 лет – гуморальные ПИД. Спикер подчеркнул, что в настоящее время при ПИД активно применяются иммуноглобулины для внутривенного введения и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в силу высокой эффективности. Так, в 2021 г. в России было проведено 930 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей.

К механизмам аутоиммунитета при ПИД относят нарушение центральной толерантности (аутоиммунный полиэндокринный синдром), периферической толерантности, снижение числа и нарушение функции Т-регуляторных клеток, дефект ранних фракций



комплемента, постоянную активацию врожденного иммунитета за счет частых инфекций (хроническая гранулематозная болезнь), постоянную активацию врожденного иммунитета (аутовоспалительные синдромы).

«На сегодняшний день существует континуум иммуновоспалительных расстройств, требующий генетической расшифровки для дальнейшего назначения персонализированной таргетной терапии», – отметил академик А.Г. Румянцев.

Далее спикер представил и прокомментировал ряд клинических примеров ведения пациентов детского возраста с ПИД, в частности с семейной средиземноморской лихорадкой, криопирин-ассоциированными периодическими синдромами, TRAPS-синдромом. Завершая выступление, академик А.Г. Румянцев подчеркнул необходимость своевременного выявления ПИД у пациентов с аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Ведение пациентов с ПИД должно включать использование специальных методов лечения (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток), наблюдение в целях выявления других жизнеугрожающих симптомов, семейное консультирование. В отсутствие морфологического молекулярно-генетического критерия заболевания у пациента с ревматическим заболеванием следует провести анализ генетической панели, а при выявлении генетического дефекта – назначить соответствующую таргетную терапию.

Доклад академика РАН, профессора, д.м.н., заместителя директора Научно-исследовательского института пульмонологии РАН Сергея Николаевича АВДЕЕВА был посвящен диагностике и лечению интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фибротическим фенотипом.

Интерстициальные заболевания легких (диффузное паренхиматозное заболевание легких) – группа гетерогенных заболеваний ди-

стальных отделов дыхательных путей, альвеол и интерстиция, характеризующихся диффузными двусторонними Rh-изменениями, рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания, развитием одышки и кашля.

Ключевую роль в развитии интерстициальных заболеваний играет фиброз – универсальный механизм повреждения органов и тканей.

Интерстициальные заболевания легких признаны наиболее частой коморбидной патологией при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

В группу интерстициальных заболеваний легких входит порядка 200 нозологических единиц.

Наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких является идиопатический легочный фиброз. Как правило, патология развивается у пациентов пожилого возраста и характеризуется медленно прогрессирующей одышкой при физической нагрузке, снижением массы тела, слабостью. При проведении компьютерной томографии (КТ) легких выявляется двусторонняя инспираторная крепитация.

Заболевание неуклонно прогрессирует и ассоциируется с высокой смертностью.

У пациентов с системными воспалительными заболеваниями часто выявляют состояния с сопутствующим прогрессирующим фиброзом, в частности неспецифическую интерстициальную пневмонию, организующую пневмонию, саркоидоз легких.

По словам академика С.Н. Авдеева, только недавно началась разработка современных критериев прогрессирования интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фибротическим фенотипом. Объективных критериев, доступных в клинической практике, не так много. К физиологическим признакам прогрессирования заболевания относят абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких

более 5% и диффузионной способности легких для монооксида углерода более 10% от прогнозируемого в течение одного года наблюдения. К критериям прогрессирования фиброза также относят клиническое ухудшение состояния пациента, КТ-картины.

«Существенная доля пациентов с аутоиммунными состояниями, сопровождающимися поражениями легких, имеют фенотип прогрессирующего легочного фиброза. Выявление данного фенотипа является приоритетной задачей, поскольку прогрессирующий легочный фиброз связан с плохим прогнозом», – прокомментировал академик С.Н. Авдеев.

Далее спикер рассказал об алгоритме диагностики и терапии пациентов с хроническим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких с прогрессирующим фенотипом.

Поиск эффективных методов лечения на начальной стадии фибротических изменений при интерстициальных заболеваниях легких продолжается. В лечении прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких традиционно используют глюкокортикоиды, иммуносупрессанты и антифибринолитики. Больным интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим легочным фиброзом антифибротическая терапия (нинтеданиб, пирфенидон) может быть рекомендована в сочетании с противовоспалительной и иммуносупрессивной.

В заключение академик С.Н. Авдеев признал, что улучшению диагностики и лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, протекающих с прогрессирующим легочным фиброзом, будет способствовать четкое соблюдение алгоритмов терапии, а также мультидисциплинарное взаимодействие специалистов в области пульмонологии, ревматологии и лучевой диагностики.

В заключительном докладе первой сессии академик РАН, профессор,



II Всероссийский конгресс с международным участием
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

На сегодняшний день среди возможных общих патогенетических механизмов лимфом и аутоиммунных заболеваний выделяют генетическую предрасположенность (генотип, полиморфизмы цитокинов и др.), а также целый ряд факторов окружающей среды, таких как инфекционные агенты, прием ряда препаратов, проведение клеточной терапии и т.д.

Высокая активность иммуновоспалительного заболевания может способствовать мутации и формированию лимфопролиферативного заболевания. И наоборот, продукция аутореактивных антител клетками лимфомы способна приводить к развитию аутоиммунного заболевания

д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, главный терапевт комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и главный ревматолог Северо-Западного федерального округа, главный ревматолог Санкт-Петербурга Вадим Иванович МАЗУРОВ рассказал о закономерностях нарушения иммунорегуляции при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, акцентировав внимание на проблеме ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, нередко сопряженное с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе с неходжкинской лимфомой.

В патогенезе ревматоидного артрита ключевая роль принадлежит активации клеток иммунной системы, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Установлено, что определенная группа цитокинов играет иницирующую роль при развитии как аутоиммунных, аутовоспалительных, так и лимфопролиферативных заболеваний.

К хроническим лимфопролиферативным заболеваниям относят лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина), неходжкинскую лимфому, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, иммуносекретирующие опухоли.

С группой злокачественных неходжкинских лимфом ассоциируется более тяжелое течение аутоиммунных заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита.

На сегодняшний день среди возможных общих патогенетических механизмов лимфом и аутоиммунных заболеваний выделяют генетическую предрасположенность (генотип, полиморфизмы цитокинов и др.), а также целый ряд факторов окружающей среды, таких как инфекционные агенты, прием ряда препаратов, проведение клеточной терапии и т.д.

Высокая активность иммуновоспалительного заболевания может способствовать мутации и формированию лимфопролиферативного заболевания. И наоборот, продукция аутореактивных антител клетками лимфомы способна приводить к развитию аутоиммунного заболевания.

В патогенезе как аутоиммунных ревматических заболеваний, так и лимфопролиферативных заболеваний доказана роль ИЛ-6. Данный цитокин участвует в пролиферации и дифференцировке Т-хелперов 17, которые играют решающую роль в формировании аутоиммунного тканевого повреждения. Дисбаланс между Т-хелперами 17 и Т-регуляторными клетками приводит к нарушению иммунологической толерантности и развитию

аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. При цитокиновой дисрегуляции создаются условия для формирования аутоиммунизации, хронического воспаления и онкопатологии.

Академик В.И. Мазуров обозначил возможные причины развития злокачественных лимфом при аутоиммунных ревматических заболеваниях: длительный иммуновоспалительный процесс, нарушение регуляции цитокинов, нарушение в системе комплемента, дисбаланс между Т-хелперами 1 и 2, иммуносупрессивная терапия и пролиферация Т-хелперов 17.

Антигенная стимуляция и хроническое воспаление, свойственные для аутоиммунных ревматических заболеваний, подвергают лимфоидную клетку высокому риску генетических событий и формированию клональной экспансии, что способствует развитию злокачественных лимфом.

«Прогноз пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями прежде всего зависит от проведения комплексной терапии, в том числе лимфопролиферативного заболевания», – подчеркнул академик В.И. Мазуров. Интенсификация лечения ревматоидного артрита с высокой степенью активности и продвинутыми рентгенологическими стадиями может включать комбинацию цитостатиков, способных подавлять иммуновоспалительный процесс. Далее спикер привел клинический пример пациентки с ревматоидным артритом и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. После проведения химиотерапии в режиме R-CHOP у больной более года наблюдается ремиссия не только лимфомы, но и ревматоидного артрита.

Подводя итог, академик В.И. Мазуров подчеркнул важность взаимодействия между ревматологами и гематологами для решения вопроса о выборе стратегии ведения пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. 🌟



Иммуновоспалительные ревматические заболевания: современные тренды и перспективы

В рамках II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление», посвященного современным достижениям в диагностике и лечении аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний у взрослых и детей, 23 июня 2022 г. состоялась пленарная сессия, на которой обсуждались проблемы гематологии и онкогематологии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, влияние аутоиммунного воспаления на развитие атеросклероза и механизмы старения. Кроме того, были представлены перспективные методы лечения иммуновоспалительных заболеваний.

Выступление Александра Михайловича ЛИЛЫ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, заведующего кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, было посвящено гематологическим аспектам иммуновоспалительных ревматических заболеваний. В рутинной практике специалистам нередко приходится сталкиваться с гематологическими нарушениями при ревматических заболеваниях (анемия, лейкопения/лимфопения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, двух- и трехкратные цитопении), лимфаденопатией, сочетанным течением ревматических и онкогематологических заболеваний (лимфомы, лейкозы, миелодиспластический синдром, множественная миелома и др.) и т.д. По словам профессора А.М. Лилы, важным фактором развития иммуновоспалительных и гематологических заболеваний является иммунное микроокружение за счет формирования провоспалительной цитокиновой среды. Воздействие на иммунный ландшафт для восстановления ге-

моэтической функции и ограничения лейкоэмической экспансии может иметь важное значение для повышения эффективности терапевтических интервенций. На сегодняшний день описана целая «вселенная» иммунных клеток при миелопролиферативных заболеваниях. Установлено, что аутоиммунное заболевание негативно влияет на выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом. Так, снижение продолжительности их жизни связано с лейкозной трансформацией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов с ревматоидным артритом аналогичен таковому в общей популяции. Однако при ревматоидном артрите некоторые органоспецифические виды рака (рак легкого, немеланомный рак кожи, лимфомы) встречаются чаще, что может быть обусловлено проводимой цитостатической терапией. Тем не менее на сегодняшний день доказательств, что длительный прием цитостатиков может индуцировать развитие онкологических заболеваний, не получено. Высокий риск развития лимфом у больных ревматоидным артритом объясняется общностью

патогенетических механизмов, наличием персистирующей воспалительной активности, генетической предрасположенностью, вирусными инфекциями и др. Завершая выступление, профессор А.М. Лила акцентировал внимание аудитории на недавно описанном синдроме VEXAS. Это воспалительный синдром у взрослых, характеризующийся наличием лихорадки, цитопении, нейтрофильных инфильтратов в коже, рецидивирующего полихондрита, артрита, васкулита, вакуолей в миелоидных и эритроидных клетках-предшественниках и дисплазии костного мозга. Этот синдром довольно часто встречается у пациентов с миелодиспластическим синдромом. Старение, инфламейджинг и накопленные ошибки адаптивного иммунитета – таковыми были основные темы доклада Дмитрия Михайловича ЧУДАКОВА, члена-корреспондента РАН, профессора РАН, д.б.н., директора Научно-исследовательского института трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заведующего отделом геномики адаптивного иммунитета Института биоорганической химии



II Всероссийский конгресс с международным участием
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

Популяции клеток памяти могут сохраняться десятилетиями, что с возрастом приводит к накоплению клональных экспансий. К положительным сторонам иммунной памяти следует отнести защиту от повторной инфекции после вакцинации, расширение диагностических возможностей благодаря «отпечаткам» в репертуаре Т-лимфоцитов, содержащим информацию о предыдущих и текущих вакцинациях, инфекциях, аутоиммунных и онкологических патологиях, к отрицательным – воспроизведение иммунной системой однажды совершенной ошибки. В последнем случае иммунная память становится основой для существования аутоиммунных заболеваний

им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова.

В человеческом организме содержится огромное количество разных Т-лимфоцитов и до миллиарда вариантов Т-клеточных рецепторов, большая часть которых может никогда не потребоваться. Однако они составляют математическую основу принципа работы адаптивного иммунитета, который, как ключ к замку, подбирает варианты клеточных рецепторов к инфекционным агентам.

Популяции клеток памяти могут сохраняться десятилетиями, что с возрастом приводит к накоплению клональных экспансий. К положительным сторонам иммунной памяти следует отнести защиту от повторной инфекции после вакцинации, расширение диагностических возможностей благодаря «отпечаткам» в репертуаре Т-лимфоцитов, содержащим информацию о предыдущих и текущих вакцинациях, инфекциях, аутоиммунных и онкологических патологиях, к отрицательным – воспроизведение иммунной системой однажды совершенной ошибки. В последнем случае иммунная память становится основой для существования аутоиммунных заболеваний.

Накопление больших и малых ошибок иммунной системы обуславливает развитие воспали-

тельных процессов, приводящих к возникновению онкологических заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений. Это в свою очередь ассоциируется с нездоровым старением и сокращением продолжительности жизни.

«Возможно, мы могли бы научиться жить с меньшим количеством ошибок, и это вопрос нашего понимания и умения управлять поведением иммунной системы», – пояснил докладчик.

Дмитрий Анатольевич КУДЛАЙ, член-корреспондент РАН, д.м.н., вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «Генериум», сфокусировал свое выступление на перспективах методов регенеративной медицины и иммуноинжиниринга при ревматоидном артрите и остеоартрите. Согласно данным Европейского альянса ассоциаций ревматологов, существует более 200 различных форм ревматических болезней и болезней опорно-двигательного аппарата. И эти заболевания чаще всего поражают синовиальные суставы.

Ревматоидный артрит в отличие от остеоартрита является хронической аутоиммунной патологией, для которой характерны динамические эпизодические вспышки системного воспаления.

Остеоартрит – сложное заболевание многофакторного этиопатогенеза. В его развитии могут участвовать как местные, так и системные факторы. Это необходимо учитывать при разработке новых терапевтических подходов. В рамках стратегии иммуномоделирования акцент делается на доставку экзогенных аутологических или аллогенных клеток, применение генно-инженерных методов или генной терапии, платформ на базе инновационных биоматериалов.

Пленарная сессия завершилась докладом Вадима Витальевича ТЫРЕНКО, д.м.н., профессора, начальника кафедры и клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, посвященным аутоиммунному воспалению как механизму иммунопатогенеза атеросклероза в ревматологии. На современном этапе атеросклероз рассматривается как «тлеющее» иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся накоплением липидов в малых и больших сосудах. Поскольку при атеросклерозе важную роль играет иммунная активация, иммунотерапия становится многообещающей стратегией для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Одним из перспективных направлений иммунотерапии атеросклероза считается ингибирование полиморфноядерных нейтрофилов и натуральных киллеров. На сегодняшний день уже существуют фармакологические способы блокирования трансэндотелиальной миграции, а также технологии использования наночастиц для контроля воспалительного процесса при атеросклерозе.

Так как гематопоз увеличивает развитие атеросклероза, а атеросклероз – гематопоз, необходим поиск инструментов воздействия на неадекватный гематопоз, который возникает при развитии тех или иных ишемических событий. ☺



Проблемы иммунопатологии и диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Имуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – большая группа патологических состояний, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, что ведет к воспалению и необратимым органным повреждениям. На тематическом заседании, состоявшемся в рамках II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» 25 июня 2022 г., обсуждались вопросы клинической информативности широкого спектра иммунологических показателей у пациентов с ИВРЗ, роль аутоантител, острофазовых показателей, маркеров костно-хрящевого метаболизма, показателей цитокинового профиля, маркеров клеточного и гуморального иммунитета в оценке активности заболевания, прогнозировании эффективности терапии базисными и генно-инженерными биологическими препаратами.

Работу заседания открыл Андрей Анатольевич БАРАНОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Ярославского государственного медицинского университета, выступивший с докладом «Что отражает исследование цитокинов при ревматоидном артрите – аутоиммунные или аутовоспалительные механизмы?».

Первые работы, в которых исследовались сывороточные уровни эритропоэтина при ревматоидном артрите (РА) и аутогенные и вирус-индуцированные интерфероны (ИФН) в линиях лимфобластных клеток, были опубликованы в 1969 г. Уже в них указывалось на то, что у больных РА имеет место сочетание аутовоспаления и аутоиммунитета. В 80–90-х гг. прошлого столетия вышла в свет целая серия работ, посвященных иммунопатогенезу РА. В частности, в них были подтверждены активация периферических Т-клеток, изменение различных интерлейкинов (ИЛ) у больных с недавним активным РА, а также роль цитокинов в развитии воспалительного синовита. Если проанализировать историю публикаций по отдельным интерлейкинам при РА, то она начинается в 1981 г. с представления результатов исследования ИЛ-1. Затем были изучены ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7 и ИЛ-8, а также

ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21, ИЛ-22 и т.д. В настоящее время проведены исследования ИЛ-31 и ИЛ-33, исследуются ИЛ-36, ИЛ-37 и ИЛ-38.

Следует отметить, что большинство опубликованных исследований были посвящены изучению взаимосвязи между аутовоспалением и аутоиммунитетом при РА, особенностям патогенеза и клинических проявлений, оценке эффективности терапии.

В 2009 г. впервые было показано, что ревматоидный артрит является комплексом полигенных аутоиммунных заболеваний и имеет две клинические субгруппы, характеризующиеся присутствием или отсутствием ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Позже было введено понятие континуума иммуновоспалительного заболевания. Было доказано участие врожденного иммунитета в развитии классического РА с АЦЦП, который в последующем сопровождается активацией приобретенного иммунитета. Свою лепту вносит аутовоспаление, имеющее решающее значение в избыточной продукции цитокинов.

В целом иммунопатологические нарушения при РА включают снижение функциональной активности Т-регуляторных клеток, выработку аутоантител, сенсibilизированных Т-лимфоцитов, повышение уровней острофазовых белков, цитокинов,

хемокинов, что отмечается уже на доклинической стадии и существенно нарастает после клинической манифестации заболевания.

По словам докладчика, существуют две важные задачи для изучения и валидации биомаркеров – это репрезентативная оценка риска развития РА у больного артралгиями и оценка риска прогрессирования эрозивного процесса при раннем РА.

Исследование профиля цитокинов имеет принципиальное значение для персонализированного подхода к терапии с учетом выделения моногенных и полигенных аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, воздействия на конкретные точки приложения интерлейкинов.

Молекулярным и клеточным биомаркерам при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях было посвящено выступление Анастасии Сергеевны АВДЕЕВОЙ, д.м.н., заведующей лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР). В настоящее время для диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), оценки их активности и прогноза анализируется широкий спектр лабораторных показателей, таких как аутоантитела, маркеры воспаления, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, иммуногло-



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

булины (Ig) и иммунные комплексы, компоненты комплемента, генетические маркеры и маркеры костного метаболизма.

Аутоантитела являются диагностическим критерием ряда иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Они помогают охарактеризовать клинико-лабораторный субтип ИВРЗ, оценить активность патологического процесса и прогноз заболевания, имеют предиктивное значение при ИВРЗ. Следует помнить, что при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях тестирование аутоантител в первую очередь проводится с целью подтвердить диагноз при недостаточном числе клинических проявлений. Обнаружение аутоантител в отсутствие клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза ИВРЗ.

Отмечено нарастание частоты случаев выявления аутоантител у лиц пожилого и старческого возраста при приеме препаратов, вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях.

Согласно современным данным, выявление аутоантител служит дополнительным медиатором воспаления и деструкции костной ткани. Докладчик привела собственные данные о роли оценки аутоантител при ревматоидном артрите. Была выявлена связь между содержанием IgM и IgA ревматоидного фактора, а также антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) с индексом активности и уровнем острофазовых показателей. Кроме того, было показано, что у высокопозитивных по АМЦВ пациентов выраженность деструктивных изменений в суставах и уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) были выше, чем у негативных или низкопозитивных по АМЦВ больных.

А.С. Авдеева также привела несколько примеров, продемонстрировавших, что оценка уровня аутоантител помогает прогнозировать эффективность терапии биологическими и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Последнее время широко обсуждается проблема серонегативного рев-

матоидного артрита, в связи с этим особый интерес представляют три биомаркера: антитела к карбамиллированным белкам, антитела к пептидиларгининдеимидазе 4 и белок 14-3-3 η . В перспективе они могут быть внедрены в клиническую практику для диагностики РА у АЦЦЦ-негативных пациентов.

При диагностике ИВРЗ необходимо также определять антинуклеарные антитела (АНА). Это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра и цитоплазмы. В настоящее время описано около 200 разновидностей АНА.

Золотым стандартом и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является тестирование антинуклеарных факторов (АНФ) с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции. При положительных результатах рекомендуется проводить подтверждающие тесты на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам. Для этого используют методы иммуноферментного анализа, иммуноблота, мультиплексного иммунного анализа и др.

Установлено, что от 6 до 20% здоровых лиц могут быть позитивными по АНФ, что может быть обусловлено наличием антител к ядерному белку массой 70 кДа, известному как DFS70. Выявление моноспецифических антител к DFS70 может рассматриваться в качестве потенциального критерия для исключения ИВРЗ.

Следующая большая группа лабораторных показателей – маркеры костно-хрящевого метаболизма. Более детально докладчик остановилась на матриксных металлопротеиназах. Матриксные металлопротеиназы – группа более чем из 20 протеолитических ферментов, которые ответственны за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Среди матриксных металлопротеиназ особого внимания заслуживает ММП-3, которая рассматривается в качестве одного из ключевых медиаторов суставной деструкции при РА. Концентрация ММП-3 у больных РА достоверно снижается на фоне терапии как ба-

зисными противовоспалительными препаратами (БПВП), например метотрексатом, так и ГИБП. Поэтому оценка уровня ММП-3 может быть полезна для прогнозирования эффективности терапии.

На современном этапе в патогенезе ИВРЗ обсуждается роль Т-регуляторных клеток, которые поддерживают периферическую толерантность к собственным антигенам. В норме Т-регуляторные клетки негативно влияют на аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, поэтому органы-мишени не поражаются. При аутоиммунной патологии в результате ряда причин (снижение уровня функциональной активности Т-регуляторных клеток, повышение конверсии в эффекторные клетки, развитие резистентности эффекторных клеток к супрессорному влиянию Т-регуляторных клеток) их функции реализуются не в полном объеме. Так, при раннем и развернутом РА имеет место снижение уровня и нарушение функциональной активности FOXP3 регуляторных Т-лимфоцитов. Был также проведен анализ уровня Т-регуляторных клеток у пациентов в зависимости от серопозитивности по IgM ревматоидному фактору, который показал, что у серонегативных пациентов достоверно более высокие уровни Т-регуляторных клеток и их функциональная активность.

Далее А.С. Авдеева кратко рассмотрела роль цитокинов в патогенезе ИВРЗ. В настоящее время цитокины подразделяют на ряд функциональных классов. В частности, выделяют провоспалительные и противовоспалительные, Т-хелперы 1, Т-хелперы 2, Т-хелперы 17, Т-регуляторные цитокины, колониестимулирующий фактор, стромальный и ангиогенный факторы, хемокины.

При РА регистрируется повышение уровня интерфероном γ индуцируемого белка 10 (IP-10), что коррелирует с активностью заболевания и уровнем острофазовых показателей. Он имеет важное значение в мониторинге активности заболевания и развитии деструктивных изменений в суставах. Плейотропный цитокин ИЛ-18, относящийся к семейству ИЛ-1, может



рассматриваться в качестве маркера активности процесса при ювенильном идиопатическом артрите и болезни Стилла. Кроме того, ИЛ-18 принимает участие в патогенезе системной красной волчанки (СКВ), коррелируя с тяжестью заболевания и риском развития волчаночного нефрита.

Согласно результатам собственных исследований, терапия БПВП и ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА приводит к снижению уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-17, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста.

Интерфероны оказывают плеiotропное воздействие на иммунную систему и осуществляют связь между врожденными и приобретенными иммунными реакциями. В последнее время обсуждается роль нарушения продукции ИФН-1 в патогенезе СКВ и других ИВРЗ.

Согласно собственным данным спикера, уровень экспрессии интерферон-стимулированных генов (интерфероновый автограф) был достоверно выше у больных РА по сравнению со здоровыми донорами. У 15% больных интерфероновый автограф отсутствовал. Важно, что именно у таких пациентов отмечалось более выраженное снижение активности заболевания через 24 недели от начала анти-В-клеточной терапии.

Кальпротектин – серологический маркер для оценки активности заболевания, прогрессирования костной деструкции, сердечно-сосудистого риска и эффективности фармакотерапии при ревматоидном артрите. Роль кальпротектина важна и при мониторинге эффективности терапии различными ГИБП, а также при прогнозировании ее результатов.

Завершая выступление, А.С. Авдева констатировала, что в настоящее время выделен ряд потенциальных лабораторных биомаркеров, которые позволяют осуществлять персонализированный мониторинг и прогнозирование эффективности терапии ряда ИВРЗ, что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения.

Об особенностях субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с ревматическими заболеваниями рассказал Андрей Павлович АЛЕКСАНКИН, к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии НИИР. В настоящее время активно изучается роль В-клеток в патогенезе различных аутоиммунных ревматических заболеваний, что во многом связано с положительным опытом применения при широком спектре аутоиммунных заболеваний анти-В-клеточных ГИБП, вызывающих деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов.

Основная функция В-лимфоцитов заключается в экспрессии иммуноглобулинового рецептора для распознавания антигенов. Образование В-лимфоцитов начинается во время эмбрионального развития и продолжается в течение всей жизни организма. В эмбриональный период этот процесс локализуется в печени и костном мозге, у взрослых – только в костном мозге.

Далее спикер представил субпопуляции В-лимфоцитов. Первую строчку в списке занимают В-лимфоциты и В-клетки (маркер CD19+). Это функциональный тип лимфоцитов, играющих важную роль в обеспечении гуморального иммунитета. В-клетки памяти (маркеры CD19+CD27+) – активированные В-лимфоциты, вновь вошедшие в стадию малых лимфоцитов в результате кооперации с Т-клетками. Они являются долгоживущим клоном В-клеток, обеспечивают быстрый иммунный ответ, выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном введении антигена. В-клетки памяти в свою очередь делятся на переключенные и непереключенные. Непереключенные В-клетки памяти (CD19+CD27+IgD+) служат для обеспечения перекрестного связывания родственных видов патогенов. Переключенные В-клетки памяти (CD19+CD27+IgD-) необходимы для борьбы с инфекцией при вторичном заражении конкретным видом возбудителя. Далее следуют наивные клетки – неактивированные В-лимфоциты, не контактировавшие с антигеном,

плазмобласты, являющиеся предшественниками плазматических клеток. Они способны к делению и перемещению с помощью крови в органы иммунной системы, где окончательно дифференцируются в плазматические клетки. Сами плазматические клетки (CD19+CD38+) являются последним этапом дифференцировки активированных антигеном В-клеток, несут мало мембранных антител и способны секретировать только растворимые антитела. Транзиторные клетки (CD19+CD38+, CD10+IgD+ и CD27-) подвергаются антиген-независимой положительной селекции, в ходе которой умеренные, тонические сигналы через BCR обеспечивают выживание клонов. Завершают список изученной субпопуляции дубль-негативные клетки (CD19+CD27- и IgD-), которые характеризуются ослабленной способностью дифференцироваться в плазматические клетки.

А.П. Алексанкин представил участникам заседания результаты исследования различных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматическими заболеваниями. В исследование были включены 45 лиц с достоверным диагнозом раннего РА и 64 пациента с достоверным диагнозом СКВ. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами. Полученные в ходе исследования данные позволили сформулировать следующие выводы: В-лимфоциты участвуют в патогенезе ИВРЗ не только в качестве эффекторных клеток, но и в качестве иммунорегуляторных клеток, при РА и СКВ наблюдается повышение относительного и абсолютного уровней плазматических клеток и двойных негативных В-лимфоцитов, что приводит к снижению уровня переключенных В-клеток памяти, содержание наивных В-лимфоцитов и непереключенных В-клеток памяти положительно коррелирует с активностью раннего РА, а уровень клеток памяти и плазматических клеток – с содержанием аутоантител, что подчеркивает существенный вклад нарушения В-клеточной толерантности в патогенез РА.



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

Жанна Григорьевна ВЕРИЖНИКОВА, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии НИИР, сфокусировала свое выступление на роли моноспецифичных антител к DFS70 и разрывов ДНК при ревматических заболеваниях. Впервые паттерн DFS70 и аутоантитела были описаны в 1994 г. Первоначально анти-DFS70 были выявлены у пациентов с интерстициальным циститом. Однако позднее их обнаружили при широком спектре клинических состояний, включая хроническое воспаление, атопический дерматит, очаговую алопецию, аутоиммунный тиреозит, астму, синдром хронической усталости у детей, различные аутоиммунные и воспалительные заболевания, не относящиеся к ИВРЗ, заболевания глаз, рак простаты, а также у практически здоровых людей. Высокая распространенность аутоантител к DFS70 в здоровой популяции, отсутствие связи с конкретной группой заболеваний и общая отрицательная связь с ИВРЗ требовали подтверждения в виде свечения DFS70. Согласно результатам исследований, отмечена негативная ассоциация моноспецифических антител к DFS70 с СКВ и другими ИВРЗ, при которых данные аутоантитела встречаются менее чем у 1%.

Выявление антител к DFS70 у АНФ-ассоциированных пациентов без клинических и/или серологических маркеров, характерных для определенного заболевания из группы ИВРЗ, может рассматриваться как потенциальный маркер для исключения данного диагноза, особенно в раннем доклиническом периоде. Именно поэтому определение на раннем этапе как предикторов высокого риска развития определенного ИВРЗ, так и исключающих его маркеров представляется актуальной задачей для практикующего врача.

Специалистами лаборатории иммунологии и молекулярной биологии НИИР была оценена частота обнаружения антител к DFS70 у здоровых лиц, пациентов с СКВ и недифференцированными ИВРЗ. На основании полученных данных были сделаны следующие выводы: выявление моноспецифических антител к DFS70 может рассматриваться

в качестве перспективного маркера и потенциального критерия для исключения ИВРЗ, рутинное определение анти-DFS70 может уменьшить количество избыточных последующих тестов у бессимптомных пациентов, однако следует учитывать только моноспецифические анти-DFS70, а не простое их присутствие.

Далее Ж.Г. Верижникова рассмотрела особенности двунитевых разрывов ДНК, которые могут наблюдаться после терапии ионизирующим излучением или мутагенными веществами, а также вследствие излишней травматизации у спортсменов.

Патогенез и возможность устранения двунитевых разрывов ДНК является важной предпосылкой для предотвращения патологических изменений и оптимального применения ионизирующего излучения в медицинской практике. запатентованный метод диагностики позволяет проводить автоматическое количественное определение двунитевых разрывов ДНК путем обнаружения так называемых флуоресцентных очагов с помощью цифровой иммунофлуоресценции, например в лимфоцитах человека (моноклеарных клетках) из периферической крови. Специальные антитела с флуоресцентной меткой позволяют обнаружить отдельные двунитевые разрывы ДНК на белках γ -H2AX и 53BP1.

Специалистами лаборатории иммунологии и молекулярной биологии НИИР было проведено исследование двунитевых разрывов ДНК у пациентов с ИВРЗ путем оценки фосфорилирования γ H2AX и 53BP1 в месте повреждения. В исследование были включены 25 пациентов с РА, СКВ и болезнью Шегрена, а также 14 здоровых доноров. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы: исследование двунитевых разрывов ДНК может быть полезно для дополнительной оценки активности заболевания у пациентов с РА, необходимо дальнейшее исследование двунитевых разрывов ДНК у пациентов с различными ИВРЗ для оценки не только активности заболевания, но и эффективности терапии.

Работа тематического заседания завершилась выступлением Валерии

Владимировны РЫБАКОВОЙ, младшего научного сотрудника лаборатории иммунологии и молекулярной биологии РА НИИР, которое было посвящено роли оценки цитокинового профиля в прогнозировании отдельных результатов терапии раннего РА. Как известно, современная концепция лечения РА предусматривает раннее начало терапии метотрексатом с быстрой эскалацией дозы, при ее недостаточной эффективности – назначение первого ГИБП, при недостаточном ответе на терапию – назначение второго ГИБП. Это позволяет достичь ремиссии заболевания.

В настоящее время для определения активности воспаления при РА используют клинические индексы (DAS 28, SDAI, CDAI, RAPID 3). Однако они не всегда дают объективную оценку состояния больного, поэтому также следует анализировать биомаркеры сыворотки и рассчитывать мультибиомаркерный индекс активности РА.

Согласно данным литературы, показатели цитокинового профиля особенно актуальны при выборе эффективного терапевтического подхода. Наиболее информативными считаются ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-17, цитокины ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-13, хемокин IP-10.

В.В. Рыбакова представила результаты исследования связи между динамикой уровня цитокинов в ранний период (первые 12 и 24 недели) фармакотерапии РА и отдаленными его исходами. В анализ были включены 93 пациента с ранним РА. В течение первого года наблюдения все больные получали терапию согласно стратегии «лечение до достижения цели». Далее пациенты наблюдались в условиях реальной клинической практики. Повторно клиническое обследование больных проводилось через шесть лет. Концентрацию 27 цитокинов измеряли с помощью мультиплексной технологии xMAP.

На основании полученных результатов был сделан вывод, что оценка уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-17) и иммунорегуляторного цитокина ИЛ-9 позволяет более полно определить активность заболевания и выявить нуждающихся в интенсификации терапии. 🌟



Проблемы иммунопатологии и иммунотромбоза при ревматических заболеваниях

В рамках II Всероссийского конгресса с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление» 25 июня 2022 г. прошло тематическое заседание, посвященное проблемам иммунопатологии и иммунотромбоза при ревматических заболеваниях. Российские эксперты представили современную концепцию иммунотромбоза, обсудили роль активации системы комплемента в развитии тромботических нарушений, а также клиническое значение новых диагностических биомаркеров иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

Открыл симпозиум профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Андрей Владимирович АРШИНОВ докладом о роли воспаления и инфекций в развитии атеротромбоза при ревматических заболеваниях.

Традиционно ревматические заболевания ассоциируются с поражением опорно-двигательного аппарата. Однако у пациентов с ревматическими заболеваниями также повышен риск развития ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, что не может быть объяснено только наличием кардиоваскулярных факторов риска. Важнейшим механизмом, приводящим к раннему развитию кардиоваскулярных заболеваний и формированию нестабильной атеросклеротической бляшки, является хроническое воспаление.

Существуют два основных пути развития системных эффектов центрального воспаления: системная бактериемия и распространение воспалительных медиаторов, высвобождаемых в ответ на инфекцию. При этом начальное событие бактериемии – поступление бактерий в кровотоки через поврежденный участок, в частности при повреждении микрососудов ротовой полости после чистки зубов.

В развитии атеросклеротических поражений могут принимать участие бактерии (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и др.) и вирусы (SARS-CoV-2, вирус простого герпеса, гепатита и др.).

Активация сосудистого эндотелия бактериями приводит к высвобождению в кровоток провоспалительных медиаторов. Усиливаются локальная адгезия и диапедез моноцитов и макрофагов, их миграция к участку повреждения. Бактерии проникают в эндотелий или непосредственно, или опосредованно с помощью фагоцитов. Активные бактерии выделяются в атеросклеротическое ядро после некроза клеток хозяина. Факторы роста, выделяющиеся из фагоцитов, стимулируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Для многих бактерий создается привилегированная ниша, в которой они не только размножаются, но и персистируют в латентном состоянии, будучи невосприимчивыми к антибиотикам. Активированный бактериями эндотелий секретирует фактор фон Виллебранда и SP-лектин, которые стимулируют адгезию нейтрофилов и тромбоцитов. Активированные тромбоциты секретируют тканевый фактор и увеличивают генерацию тромбина. А нейтрофильные внеклеточные ловушки обеспечивают дополнительную поверхность для тромбо-

цитов, адгезии эритроцитов, фибрина и формирования тромба.

В свою очередь активированные тромбоциты синтезируют и секретируют множество матричных металлопротеиназ и стимулируют продукцию металлопротеиназ в лейкоцитах, эндотелиальных клетках, особенно на участках сосудистого повреждения, разрушая фибриновую капсулу и переводя стабильную атеросклеротическую бляшку в нестабильную.

Кроме того, процесс взаимодействия между патогеном и макроорганизмом осуществляется посредством Toll-подобных рецепторов, способных распознавать структуры микроорганизмов и активировать клеточный иммунный ответ.

Таким образом, наличие бактериемии и последующее развитие воспаления вызывают не только индукцию и прогрессирование атеромы, но и ее деструкцию, тромбоз и острые ишемические события, приводящие к смерти.

Еще полвека назад были опубликованы работы, в которых отмечалась ранняя смерть больных ревматоидным артритом. Кроме традиционных кардиоваскулярных факторов риска смерти были выделены женский пол, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), персистирующий синовит, эрозии, внесуставные проявления, серопозитивность по ревматоидному фак-



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

тору или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). По сравнению с общей популяцией у пациентов с ревматоидным артритом вдвое был повышен риск развития внезапной коронарной смерти.

При системной красной волчанке (СКВ) ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, вызванные ускоренным атеросклерозом.

Согласно данным исследований, у пациентов с подагрой, системной склеродермией также повышен риск развития инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти.

Представленные данные позволяют рекомендовать использование ультразвукового исследования для диагностики ранних признаков атеросклероза и разработки мер профилактики сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Профессор А.В. Аршинов продемонстрировал результаты исследования группы пациентов с СКВ и инфарктом миокарда, поступивших в стационар по скорой помощи. Установлено, что концентрация маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивный белок) у пациентов с СКВ и инфарктом миокарда практически не различалась, а уровень интерлейкина (ИЛ) 6 у больных СКВ значительно превышал таковой у лиц с инфарктом миокарда. Кроме того, при СКВ уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности были достоверно выше, чем в группе контроля. Показатели толщины комплекса «интима – медиа» при инфаркте, СКВ были практически одинаковыми и достоверно превышали контрольные значения. У больных с инфарктом миокарда концентрация *Ch. pneumoniae* достоверно отличалась от таковой в группе контроля, тогда как у пациентов с СКВ данный показатель был недостоверен, хотя имел тенденцию к повышению.

Итак, кроме традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциа-

ция между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена воспалением и аутоиммунными процессами.

На сегодняшний день разработаны подходы к профилактике атеросклероза при ревматических и сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендуют выполнять ежегодную прививку против сезонного гриппа инактивированной вакциной пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики атеротромботических осложнений. Для профилактики атеротромбоза также показаны статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, колхицин, канакиумаб, ингибиторы P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). В исследованиях последних лет в отношении профилактики атеротромбоза доказана эффективность ТАК-242 ресвератрола, который в большом количестве содержится в винограде.

В настоящее время исследуется атеропротективный эффект анти-В-клеточных препаратов (ритуксимаба, гидроксихлорохина, низких доз ИЛ-2, микофенолата мофетила). В заключение профессор А.В. Аршинов подчеркнул, что ревматические заболевания – фактор риска развития субклинической эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования кардиопротективного действия противовоспалительных препаратов.

Продолжил заседание доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии Ярославского государственного медицинского университета, к.м.н. Николай Юрьевич ЛЕВШИН выступлением на тему «Система гемостаза и аутоиммунные механизмы при ревматических заболеваниях». Перед назначением профилактических или терапевтических мероприятий тромбоза у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями необхо-

димо определить вид тромбоза. Как известно, помимо атеротромбоза встречаются тромбоз микроциркуляторного русла и венозный тромбоземболизм.

Механизмы и причины развития тромбозов при различной степени тяжести иммуновоспалительных ревматических заболеваниях разнообразны: ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), тромботическая микроангиопатия, антифосфолипидный синдром, васкулит, специфическая коагулопатия, атеросклероз, атеротромбоз и др. Неверная оценка характера тромбоза может привести к ошибкам терапии и ее неэффективности.

Безусловно, атеросклероз – системное проявление аутоиммунных заболеваний.

Хронические воспалительные артриты – заболевания с доказанно высоким сердечно-сосудистым риском. Вероятность развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хроническими воспалительными артритами намного выше, чем в общей популяции. При этом увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности отмечается сразу после дебюта ревматического заболевания. В связи с этим эксперты Европейской лиги против ревматизма и Европейского кардиологического общества рекомендуют рассчитанный по SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) сердечно-сосудистый риск умножать на 1,5 у всех больных ревматоидным артритом. Соответственно, большинство из них войдут в группу высокого и очень высокого риска.

Как отметил спикер, одновременное наличие сердечно-сосудистой патологии и иммуновоспалительного ревматического заболевания ухудшает прогноз пациента. Влияние ревматоидного артрита на течение сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, характеризуется повышением частоты и ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением смертности после первого инфаркта



миокарда. У лиц с ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдается более высокая активность патологического процесса, чем у пациентов с артритом, но без сердечно-сосудистых нарушений.

В настоящее время пациентов с ревматическими заболеваниями высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска направляют на консультацию к кардиологу для оценки эффективности и при необходимости коррекции кардиопротективной терапии. Назначение противоревматической терапии осуществляется только с учетом ее сердечно-сосудистой безопасности. Ацетилсалициловую кислоту следует использовать в соответствии с рекомендациями по сердечно-сосудистой профилактике в общей популяции, в основном при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Для первичной профилактики ацетилсалициловую кислоту применяют только у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Статины рассматриваются как основа первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При назначении лечения пациентам с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями и повышенным сердечно-сосудистым риском прежде всего следует учитывать его возможные побочные эффекты. Так, при одновременном назначении ингибиторов фактора некроза опухоли α и метотрексата, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может увеличиться риск возникновения артериальных и венозных тромбозов. При длительном и непрерывном приеме НПВП отмечается повышение уровня артериального давления, умеренное увеличение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Глюкокортикоиды, с одной стороны, оказывают мощный противовоспалительный эффект, с другой – при длительном применении увеличивают риск смерти. Таким образом, снижение риска развития кардио-

васкулярной патологии у лиц с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями – непростая задача, требующая индивидуального подхода.

К трудным вопросам профилактики атеротромбоза при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях следует отнести недостаточный эффект антиагрегантов и статинов в предотвращении рецидивов инфаркта миокарда, ишемического инсульта – развитие тромбофилии, тромбинемии, гиперкоагуляции, резистентности к клопидогрелу или избыточной кровоточивости.

Н.Ю. Левшин напомнил, что уже в 2015 г. в национальном стандарте РФ по профилактике тромбоэмболических синдромов подчеркивалась необходимость назначения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов пациентам с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ревматическими заболеваниями, в возрасте старше 40 лет, госпитализированным в стационар. Это же относится к пациентам с ограничениями подвижности независимо от возраста.

Важным вопросом является оценка риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у беременных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Пациенткам с антифосфолипидным синдромом, СКВ, воспалительной полиартропатией показано назначение профилактических или лечебных доз низкомолекулярного гепарина в течение всего периода беременности.

Что касается трудных вопросов профилактики ВТЭО при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, то еще не разработаны алгоритмы профилактики ВТЭО на амбулаторном этапе. Прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) не обладают достаточным эффектом при наличии воспалительной активности. Применение низкомолекулярного гепарина в дозах, установленных для профилактики ВТЭО, может быть недостаточным

для антитромботической профилактики в сосудах микроциркуляторного русла.

Спикер отметил, что универсальные подходы, в частности назначение низкомолекулярного гепарина, не всегда защищают от тромбоза. В полной мере это демонстрирует опыт лечения новой коронавирусной инфекции, во многом сходной с аутоиммунной патологией.

Далее Н.Ю. Левшин подробно рассказал об отличиях назначения антикоагулянтов при ДВС-синдроме и тромботической микроангиопатии, патогенезе специфической коагулопатии, в основе которой лежит повреждение эндотелия и снижение его антитромботических свойств. При специфической коагулопатии, которая развивается и при COVID-19, повышена концентрация D-димера, фибриногена.

Вариантами терапии специфической коагулопатии могут быть плазмообмен, применение антитромбина и активированного протеина С. Влияние воспаления на систему свертывания крови очевидно. Однако все более актуальным становится вопрос о влиянии компонентов системы свертывания крови на развитие аутоиммунного воспаления и ее вклад в формирование локальных и системных нарушений при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Тем не менее современные международные и отечественные рекомендации по терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний практически не содержат данных о возможностях и правилах назначения антитромботических препаратов различных групп. Предпочтение в них отдано противовоспалительным препаратам.

По мнению спикера, ревматоидный артрит можно рассматривать как удобную информативную модель аутоиммунной патологии в целом. Избыточная активность тромбоцитов, гиперкоагуляция, нарушение фибринолиза и другие протромботические изменения неизменно сопутствуют воспалению и сами по себе способствуют формированию деструктивных изменений



II Всероссийский конгресс с международным участием
«Аутоиммунитет и аутовоспаление»

в хряще, развитию системных проявлений ревматоидного артрита и прогрессированию заболевания. Поэтому с практической точки зрения назначение при ревматоидном артрите антикоагулянтов, низкомолекулярных гепаринов корректирует тромбинемию, снижает активность воспаления.

В реальной клинической ревматологической практике нередко используют термин «состояние тромботической готовности». Это понятие объединяет лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза.

Для контроля состояния пациентов и эффективности терапии используют мониторинг таких лабораторных показателей, как D-димер, С-реактивный белок, фибриноген.

В заключение Н.Ю. Левшин продемонстрировал результаты исследования роли коррекции гемостазиологических нарушений в лечении больных ревматоидным артритом. У пациентов с ревматоидным артритом показано антитромботическое и противовоспалительное влияние антикоагулянта прямого действия: коррекция избыточного фибринообразования, гиперагрегации, нарушения фибринолиза. Применение антикоагулянтной терапии сопровождалось достоверным снижением активности воспаления. Кроме того, отмечена безопасность терапии низкомолекулярным гепарином. Подводя итог, Н.Ю. Левшин отметил, что аутоиммунные заболевания – фактор риска развития атеросклероза, атеротромбоза, венозного тромбоемболизма, микрососудистых тромботических нарушений. Поэтому наличие аутоиммунного заболевания требует не только классической стратификации рисков тромбоза, но и учета специфических факторов риска, в том числе показателей активации гемостаза с последующей адекватной коррекцией. Неконтролируемая активация системы гемостаза служит фактором риска прогрес-

сирования иммуновоспалительных ревматических заболеваний и требует коррекции, в том числе применения антикоагулянтов.

О системе комплемента при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях рассказала старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Любовь Валерьевна КОНДРАТЬЕВА. Система комплемента представляет собой комплекс белков сыворотки крови, относящихся к фракции β-глобулинов, которые синтезируются преимущественно в печени.

Система комплемента предназначена для гуморальной защиты организма от чужеродных агентов и является важным компонентом, связывающим врожденный и приобретенный иммунитет.

В сыворотке крови белки комплемента остаются неактивными или активируются лишь на короткое время. Выраженная активация белков комплемента происходит только на поверхности клеток патогенов или в местах, в которых присутствуют связанные с антигенами антитела. При этом формируется протеолитический каскад реакций, который способствует усилению первоначального сигнала.

Существует три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Активация классического пути начинается с взаимодействия C1-комплекса комплемента с иммунными комплексами антитела, прикреплённого к антигену. При лектиновом пути основную роль играет маннозсвязывающий лектин. Альтернативный путь активации комплемента постоянен и активируется в определенных условиях. В результате активации комплемента образуется мембраноатакующий комплекс. Из-за осмотической разницы между внеклеточной жидкостью и внутриклеточной цитоплазмой постепенно нарастает внутриклеточное давление и происходит осмотический лизис клетки. Защиту здоровых

клеток от лизиса обеспечивают регуляторные белки, подавляющие активацию системы комплемента.

Как отметила Л.В. Кондратьева, функция системы комплемента сводится не только к прямой деструкции патогенных микроорганизмов. К таковым относят хемотаксис фагоцитов, опсонизацию (процесс адсорбции на поверхности микроорганизмов апоптотических клеток, облегчающий их фагоцитоз), удаление иммунных комплексов, запуск и усиление воспалительных реакций, активацию тромбоцитов, клеток эндотелия, дегрануляцию тучных клеток, базофилов.

Следовательно, система комплемента участвует в патогенезе многих иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как СКВ, гипокомплементемический уртикарный васкулит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром, различные васкулиты, иммуноглобулин (Ig) А-нефропатия.

На сегодняшний день лабораторными методами оценки состояния комплемента при любых заболеваниях считаются определение общей гемолитической активности сыворотки крови, концентрации компонентов комплемента C3 и C4. Дополнительным методом, в том числе при СКВ, гипокомплементемическом васкулите, является обнаружение анти-C1q антител. В настоящее время все чаще используется оценка продуктов активации комплемента.

При СКВ активация комплемента происходит по классическому пути. Заболевание сопровождается гипокомплементемией, снижением общей гемолитической активности сыворотки. Морфологическим доказательством классического пути активации комплемента служит так называемый full house pattern – обнаружение свечения компонентов комплемента в сочетании с различными типами Ig при иммуногистохимическом исследовании в тканях почек и кожи. При СКВ все белки комплемента могут стать антигенами для образования аутоантител. Обнаружение антител компонентов комплемента, таких как анти-C1q,



анти-C3b, ассоциируется с наличием волчаночного нефрита. Их уровень коррелирует с активностью СКВ.

Дефицит белков системы комплемента, в том числе генетически обусловленный, сам по себе может стать причиной возникновения СКВ или волчаночноподобного синдрома. Частота развития волчанки зависит от конкретного фактора комплемента. Клиническими особенностями генетически детерминированных случаев волчаночноподобного синдрома и СКВ при дефиците белков системы комплемента являются дебют в раннем возрасте, большая частота фотосенсибилизации, сыпи, поражения нервной системы. У таких пациентов редко развиваются нефрит, перикардит и поражение легких.

Система комплемента при синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме схожа с таковой при СКВ. Для данных заболеваний характерна гипокомплементемия, может наблюдаться повышение уровня анти-C1q. Так, при синдроме Шегрена гипокомплементемия коррелирует с внежелезистыми проявлениями, наличием криоглобулинов. Кроме того, гипокомплементемия ассоциируется с повышенным риском лимфом и смерти.

Далее Л.В. Кондратьева охарактеризовала систему комплемента при ревматоидном артрите. У пациентов с ревматоидным артритом в крови отмечается увеличение уровней C3 и C4, обусловленное их повышенным синтезом в печени под воздействием ИЛ-6. Избыточная локальная активация комплемента в синовии происходит по классическому и альтернативному путям. Запускается иммунными комплексами и матриксными молекулами поврежденной хрящевой ткани.

Существуют васкулиты, при которых в крови определяются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). При АНЦА-ассоциированных васкулитах в основном запускается альтернативный путь комплемента. Нейтрофилы экспрессируют лиганды АНЦА на поверхности клеток. Свя-

зывание АНЦА приводит к высвобождению компонентов альтернативного пути и его запуску. Нетоз (высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек активированными нейтрофилами) способствует дополнительной активации системы комплемента.

В последнее время все чаще указывают на участие системы комплемента при IgA-нефропатии. Рассматривают роль альтернативного и лектинового путей. Активацию комплемента могут запускать полимеры IgA в клубочках почек и IgA-содержащие циркулирующие иммунные комплексы. Отмечаются признаки генетического дисбаланса регулирующих белков.

Полученные данные об активации и участии системы комплемента в патогенезе различных ревматических заболеваний привели к разработке нового направления терапии, которое заключается в блокаде компонентов системы комплемента. Так, в России зарегистрирован препарат экулизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к C5 – белку системы комплемента. Препарат предназначен для применения при пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичном гемолитико-уремическом синдроме.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования эффективности экулизумаба при СКВ. Применение препарата позволило полностью купировать клинические симптомы, лабораторные признаки диффузного пролиферативного волчаночного нефрита.

На данный момент времени существуют только единичные описания применения экулизумаба у пациентов с СКВ с признаками тромботической микроангиопатии. В большинстве случаев экулизумаб способствовал улучшению гематологических показателей.

У некоторых пациентов с катастрофическим антифосфолипидным синдромом, рефрактерных к предыдущей терапии, препарат может использоваться в качестве дополнительной опции.

Недавние исследования свидетельствуют о возможности применения в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита и IgA-нефропатии другого блокатора системы комплемента – низкомолекулярного селективного блокатора рецептора 1 компонента 5a авакопана.

Завершая выступление, Л.В. Кондратьева отметила: «При различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, в первую очередь при СКВ и васкулитах с поражением мелких сосудов, важную роль играют нарушения в системе комплемента, в том числе генетически обусловленные. Поэтому в настоящее время блокаду системы комплемента можно рассматривать как перспективное направление лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний».

С заключительным докладом выступила старший научный сотрудник лаборатории СКВ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Александровна ПАНАФИДИНА. Спикер акцентировала внимание на клиническом значении биомаркеров при СКВ, их роли в диагностике и определении активности и прогноза заболевания.

Идеальный биомаркер должен отражать патогенез СКВ и потенциально рассматриваться как мишень будущей терапии, надежно измеряться в тканях, клетках, жидкостях и не подвергаться влиянию других факторов или сопутствующих заболеваний. Биомаркер при СКВ должен обладать высокой диагностической, прогностической ценностью, оценивать активность или обострение. К традиционным биомаркерам СКВ относят суточную протеинурию, показатель СОЭ, уровни лейкоцитов, лимфоцитов и др., к специфичным – аутоантитела.

При СКВ выявлено более 200 аутоантител, однако только 10% из них широко применяются в научных исследованиях и клинической практике.

Позитивность по антинуклеарным антителам (АНА) является универсальным серологическим маркером



II Всероссийский конгресс с международным участием «Аутоиммунитет и аутовоспаление»

СКВ. Тем не менее среди внешне здоровых людей 20% позитивны по АНА. Интересно, что при инициации различных рандомизированных клинических исследований по новым препаратам было обнаружено, что у 30% пациентов с достоверной СКВ антинуклеарный фактор был отрицательным. Это объясняется несовершенством лабораторной диагностики и влиянием иммуносупрессивной терапии. Согласно международным и отечественным рекомендациям, стандартным скрининговым методом определения АНА является непрямая реакция иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата клеточной линии HEp-2. При тестировании АНА этим методом их традиционно называют антинуклеарным фактором.

Антигенными мишенями АНА при СКВ являются нуклеосомы или белки, связанные с РНК. Антитела к нуклеосомам, самым ярким представителем которых являются антитела к ДНК, синтезируются короткоживущими плазмобластами, которые способны к делению. Они чувствительны к лечению глюкокортикоидами и иммуносупрессантами, поэтому антитела к двуспиральной ДНК могут меняться на фоне терапии и служить маркерами ее эффективности. Источник секреции антител к белкам, связанным с РНК, – длительно живущие плазматические клетки. Они практически не чувствительны к иммуносупрессивной терапии.

Т.А. Панафидина отметила, что длительно персистирующие аутоантигены стимулируют синтез аутоантител. Образуются иммунные комплексы. Однако прямое определение иммунных комплексов для диагноза, оценки активности и прогноза СКВ в клинической практике не применяется в связи с их изменчивостью и неспецифичностью.

Биологическую активность иммунных комплексов можно определить опосредованно, через оценку системы комплемента: гипокомплементемия отражает биологическую активность иммунного комплекса.

Аутоантитела могут присутствовать и в свободном виде.

При СКВ антитела к двуспиральной (нативной) ДНК обладают большей специфичностью, чем антитела к односпиральной ДНК. Уровень антител к двуспиральной ДНК коррелирует с волчаночным нефритом, общей активностью и поэтому используется при мониторинге состояния.

При лекарственной волчанке у пациентов определяются позитивный антинуклеарный фактор, антитела к гистонам, нуклеосомам. Однако отсутствуют антитела к двуспиральной ДНК, что и является биомаркером лекарственной волчанки. Антитела к двуспиральной ДНК – маркер активности СКВ, включенный в SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Однако взаимосвязь между многими клиническими проявлениями СКВ и конкретными АНА остается неопределенной.

В ряде исследований доказана диагностическая, патогенетическая, протективная и прогностическая роль аутоантител при СКВ.

По словам Т.А. Панафидиной, к антителам, которые являются предикторами СКВ еще на доклинической стадии, относят антитела к гистонам, анти-Ro/SSA, анти-La/SS-B, АНА. За два – четыре года до первых симптомов СКВ появляются антитела к двуспиральной ДНК, кардиолипину. За несколько месяцев до развертывания клинической картины обнаруживают позитивность по антителам к антигену Смита, рибонуклеопротеину.

В качестве диагностических тестов биомаркеры в целом и аутоантитела в частности обладают различной чувствительностью. Максимальной специфичностью для СКВ обладают антитела к антигену Смита. Однако они характеризуются 40%-ной чувствительностью. Высокой специфичностью отличаются биомаркеры, связанные с системой комплемента: гипокомплементемия, связанные с клеткой продукты активации комплемента.

В течение последних двух десятилетий менялись представления

о роли иммунологических маркеров в классификационных критериях диагностики СКВ. При подозрении на СКВ пациентам проводят тест на АНА методом непрямой иммунофлуоресценции. При выявлении антинуклеарного фактора подтверждается диагноз СКВ. В отсутствие положительного результата у пациентов с подозрением на СКВ используют такие критерии, как гипокомплементемия или позитивный ответ на антифосфолипидные антитела.

Активность СКВ определяют с помощью следующих биомаркеров: антитела к двуспиральной ДНК, гипокомплементемия, анти-C1q и повышение связанных с клеткой продуктов активации комплемента.

В последних исследованиях показано, что наличие трех положительных маркеров (антитела к двуспиральной ДНК, гипокомплементемия, анти-C1q) ассоциируется с увеличением риска развития волчаночного нефрита в 15 раз. При этом антитела к C1q обладают 100%-ной отрицательной прогностической ценностью в отношении развития волчаночного нефрита.

Роль антинуклеарных антител, связанных с РНК, а также антифосфолипидных антител в качестве маркеров активации СКВ пока не установлена. Спикер подчеркнула, что титр антинуклеарного фактора не является маркером активности заболевания. Кроме того, в качестве прогностических маркеров и оценки активности СКВ можно рассматривать биомаркеры VAF и интерфероновый статус.

В заключение Т.А. Панафидина отметила, что перспективным направлением лабораторной диагностики СКВ является применение мультиплексных анализаторов, позволяющих одновременно определять более 100 аутоантител в одном образце (10 мл) крови. Использование современных методов диагностики СКВ будет способствовать повышению диагностической и прогностической значимости биомаркеров, более точному определению прогноза и ответа на терапию. ☺



Сложный пациент в ревматологической практике

Псориатический артрит – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к снижению качества и продолжительности жизни, а также инвалидизации пациентов.

Своевременное назначение эффективных методов терапии позволяет предотвратить разрушение суставов, снизить выраженность болевого синдрома и таким образом улучшить качество жизни больных. В рамках II Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» при поддержке компании ЯНССЕН 16 сентября 2022 г. состоялось тематическое заседание, посвященное ведению сложных пациентов в ревматологической практике.

Эксперты в области ревматологии обсудили принципы диагностики и лечения псориатического артрита, на клинических примерах рассмотрели преимущества использования инновационных генно-инженерных биологических препаратов, в частности гуселькумаба.



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

Оценка состояния здоровья пациентом и активность псориатического артрита на фоне терапии ингибитором интерлейкина 23 гуселькумабом

Как отметила в начале своего выступления начальник отдела спондилоартритов (СПА), заведующая лабораторией псориатического артрита (ПсА) Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, в последние годы произошло смещение фокуса в оценке состояния пациентов с ПсА. Если ранее акцент делался на показатели активности воспаления костно-мышечной системы, то сейчас – на показатели состояния здоровья по мнению

пациентов (PRO). Рабочая группа по исследованию и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) и показатели результатов в ревматологии (OMERACT) при ПсА в 2016 г. опубликовала обновленный список характеристик ПсА¹. Прежде всего это интегральные параметры, которые оценивают состояние здоровья по мнению пациента с ПсА: боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), активность ПсА, качество жизни, связанное со здоровьем (SF-36, EuroQol-5D, PsAID-12), функциональный статус, усталость, трудоспособность. Недавно появился новый опросник PROMIS-29, который был апробирован в рамках исследований DISCOVER-1 и -2, посвященных оценке эффективности биологического препарата из класса ингибиторов интерлейкина 23 (ИЛ-23) гуселькумаба у больных ПсА. С его помощью можно оценить семь доменов, такие как тревожность, утомля-

емость, депрессия, нарушения сна, физическое функционирование, влияние болевого синдрома на качество жизни, участие в общественной жизни. Дополнительно определяется интенсивность боли по ВАШ (от 0 до 10 баллов). В исследовании, целью которого было рассчитать и подтвердить оценки индекса физического и психического здоровья, используя данные опросника PROMIS-29 из исследования фазы III DISCOVER-1, и сравнить их у применявших гуселькумаб и плацебо, установлены сопоставимость данных опросника PROMIS-29 с данными известных опросников, в частности SF-36, и высокий уровень корреляции по основным шкалам. Кроме того, продемонстрировано, что гуселькумаб способствовал клинически значимому улучшению качества сна, снижению уровня социальной дезадаптации, повышению трудоспособности. Исследователи

¹ Ogdie A., de Wit M., Duffin K.C., et al. Defining outcome measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA-OMERACT Working Group. J. Rheumatol. 2017; 44 (5): 697–700.



II Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

сделали вывод, что PROMIS-29 эффективен в оценке физического и психического состояния здоровья пациентов с ПсА².

По словам докладчика, в клинической практике для определения влияния ПсА на качество жизни можно применять опросник PsAID-12. В нем содержатся вопросы в отношении 12 областей здоровья, которые считаются наиболее значимыми для больных ПсА. В НИИР им. В.А. Насоновой с его помощью в когорте больных ПсА отслеживали влияние патологии на состояние здоровья. Было показано, что опросник PsAID-12 хорошо коррелирует с параметрами ремиссии, минимальной активности заболевания. Значения PsAID-12 сравнивали у пациентов с энтезопатиями и без них. У первых имели место худшие параметры, вплоть до депрессии, нарушения сна и снижения трудоспособности. При корреляционном анализе установлено, что опросник PsAID-12 связан и с другими параметрами, в частности с физическим функционированием, болью, усталостью или трудоспособностью.

Субанализ данных показал, что пациенты, которые быстрее достигали ответа по ACR 20 (20%-ное улучшение), имели лучшие показатели качества жизни, в частности у них уменьшалась усталость. У лиц с ПсА усталость – критерий, отражающий активность процесса, а у больных псориазом – предиктор риска развития клинически значимого ПсА.

Согласно данным общероссийского регистра больных ПсА, 61% пациентов, работающих по найму, отмечают снижение трудоспособности и производительности, 65% – повседневной активности.

Шанс выйти на работу у пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания по индексу DAPSA в 4,3 раза выше, чем у пациентов с высокой и умеренной активностью заболевания. Кроме того, у первых вероятность влияния ПсА на работоспособность и повседневную активность ниже, чем у вторых.

Представленные данные демонстрируют, что для рассматриваемой категории больных при оценке трудоспособности следует ориентироваться не только на лабораторные показатели воспалительного процесса (уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), но и на показатели достижения ремиссии или уменьшения основных клинических проявлений заболевания до минимальных.

В рамках исследования DISCOVER-2 у пациентов с ПсА снижение трудоспособности и повседневной активности оценивали в течение двух лет. Показано, что терапия гуселькумабом в течение двух лет обеспечивала стойкое улучшение трудоспособности и повседневной активности у лиц с активным ПсА³.

Согласно данным общероссийского регистра пациентов с ПсА, самооценка состояния имеет прогностическое значение для достижения ремиссии и минимальной активности ПсА.

В исследовании GO-REVAL достижение ремиссии по DAPSA ассоциировалось с меньшим числом эрозий суставов, сужением суставной щели и лучшими физическими возможностями по HAQ. Кроме того, улучшение здоровья напрямую было связано с улучшением состояния как кожи, так и су-

ставов. Максимальное улучшение качества жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, коррелировало с наибольшим увеличением обоих индексов DAPSA и PASI, но не каждого в отдельности⁴.

Согласно данным общероссийского регистра больных ПсА, на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ПсА отмечается значимое уменьшение выраженности боли и улучшение качества жизни. Это подтверждают результаты исследований DISCOVER-1 и -2. Так, применение ГИБП гуселькумаба обеспечивало стойкое и длительное снижение боли одновременно с уменьшением активности ПсА⁵. На фоне терапии гуселькумабом также было зафиксировано стойкое улучшение связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL). У пациентов с активным ПсА, получавших гуселькумаб, но ранее не получавших ГИБП, раннее улучшение показателей HRQoL сохранялось в течение двух лет³.

Т.В. Коротаева подчеркнула, что страдающие ПсА занимают особое место в практике ревматолога, поскольку им часто требуется специальный терапевтический подход. Наряду с выраженным воспалением у таких пациентов наблюдаются болевой синдром, признаки истощения, усталости, которые влияют на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания в ходе лечения. В ряде случаев предшествующая терапия стандартными базисными противовоспалительными препаратами (метотрексатом, лефлуномидом, циклоспорином А) оказывается недостаточно эффективной, поэтому требуется назначение различных ГИБП или таргетных препаратов.

² Coates L., Orbai A.M., Deodhar A., et al. Development of physical and mental component summary scores from PROMIS-29 instrument in patients with psoriatic arthritis. EULAR. 2022; POS1066: 856.

³ Curtis J., McInnes I., Rahman P., et al. Guselkumab provides sustained improvements in health-related quality of life in patients with active psoriatic arthritis through 2 years of DISCOVER-2. EULAR. 2022; AB0881: 1563.

⁴ Kerschbaumer A., Baker D., Smolen J.S., Aletaha D. The effects of structural damage on functional disability in psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (12): 2038–2045.

⁵ Nash P., Tam L.S., Tsai W.C., et al. Guselkumab provides consistent and durable pain improvement in patients with active psoriatic arthritis: results of 2 phase 3, randomized, controlled clinical trials. EULAR. 2022; POS1044: 839.



II Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

В случае недостижения целей терапии на фоне одного ГИБП его заменяют другим ГИБП.

Докладчик поделилась результатами клинического наблюдения тяжелого пациента с ПсА.

Больной М., 57 лет. Диагноз – псориатический спондилит с поражением поясничного отдела позвоночника, полиартрит, вторая эрозивная стадия, активность умеренная, псориаз распространенный, бляшечный, тяжелого течения, ониходистрофия.

Страдает псориазом и псориатическим артритом в течение 22 лет. Заболевание протекало по типу полиартрита в сочетании со спондилитом и с распространенным бляшечным псориазом. Предшествующая неэффективность и непереносимость терапии метотрексатом. Ранее (12 лет назад) также получал ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО- α) адалимумаб. Препарат применялся в течение трех месяцев с хорошим эффектом. В дальнейшем по ряду причин адалимумаб не использовался.

На данный момент времени у пациента наблюдаются ожирение и метаболические нарушения.

Было принято решение назначить гуселькумаб (Тремфея) в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции один раз в два месяца.

Через четыре недели от начала терапии отмечена положительная динамика кожных проявлений заболевания: уменьшение шелу-

шения, гиперемии бляшки. После трех месяцев лечения значительно уменьшились площадь и тяжесть поражения псориазом.

На момент обращения у пациента с ПсА было более десяти припухших и болезненных суставов, в основном суставов кисти (лучезапястные, пястно-фаланговые), высокий уровень СРБ – 39 мг/л. Обнаружены также признаки поражения позвоночника (BASDAI – 6), активный спондилит, высокая активность заболевания (DAPSA – 42), выраженный болевой синдром.

Через три месяца терапии гуселькумабом значительно сократилось число болезненных и припухших суставов, выраженность боли, улучшилась собственная оценка состояния здоровья. DAPSA – 3,4, BASDAI – 1. Уровень СРБ снизился до 4 мг/л.

Через 20 недель после трех инъекций гуселькумаба улучшилось состояние как кожи, так и суставов. Отмечены достижение минимальной активности ПсА, выраженное уменьшение площади и тяжести кожных поражений, исчезновение симптомов воспаления в суставах, значительное уменьшение выраженности боли. Индекс BSA – 5%, PASI – 3, DAPSA – 0,17, BASDAI – 0. Уровень СРБ – 1,68 мг/л.

Далее Т.В. Коротаева прокомментировала динамику клинических параметров оценки состояния здоровья пациентами на фоне терапии гуселькумабом. Гуселькумаб получали десять больных ПсА.

С третьего месяца терапии наблюдалось уменьшение числа болезненных и припухших суставов, BASDAI до значений, указывающих на ремиссию или низкую активность заболевания, а также выраженности боли. Кроме того, продемонстрирован выраженный положительный ответ на терапию со стороны кожи. PASI – 0, BSA – 2%.

Через пять месяцев терапии гуселькумабом все клинические параметры оценки состояния здоровья продолжили улучшаться.

На фоне терапии ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом у пациентов отмечена положительная динамика по опроснику PsAID-12. После трех и шести месяцев терапии значительно улучшились такие показатели, как выраженность боли, депрессии, нарушения сна, поражение кожных покровов, степень усталости, утомляемости, дискомфорта, физическая работоспособность.

В заключение Т.В. Коротаева отметила, что опыт применения ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба подтверждает его высокую эффективность у трудных пациентов с ПсА. В большинстве случаев улучшение состояния кожных покровов и суставов происходит уже после первой инъекции гуселькумаба. На фоне лечения гуселькумабом у пациентов с ПсА снижается выраженность боли и активности заболевания.



К.м.н.
А.И. Загребнева

Демонстрация клинических случаев пациентов с псориатическим артритом на фоне терапии гуселькумабом

Заведующая клинико-диагностическим отделением городской клинической больницы № 52 (ГКБ № 52) г. Москвы, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Алена

Игоревна ЗАГРЕБНЕВА представила клинические случаи пациентов с ПсА, получавших терапию гуселькумабом.

В начале выступления А.И. Загребнева отметила, что основные принципы лечения ПсА отражены в обновленных рекомендациях экспертов GRAPPA 2021 г. Псориатический артрит – гетерогенное состояние, для которого



II Всероссийская научно-практическая конференция
«Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»

характерны разнообразные проявления.

При назначении ГИБП у пациента с ПсА следует оценить активность процесса по каждому из выделенных клинических доменов. Далее необходима комплексная оценка сопутствующих заболеваний. Большая часть пациентов с псориазом и псориатическим артритом имеют тяжелые сопутствующие заболевания и высокий индекс коморбидности. У пациентов с ПсА часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, метаболический синдром. Сочетанная патология может значительно повлиять на план лечения, возможности использования различных терапевтических опций или режимов дозирования, а также ограничить формирование и оценку инфекционных рисков.

Кроме того, алгоритм принятия решения о назначении ГИБП предполагает оценку факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, более пяти болезненных или припухших суставов, наличие эрозий, повышение СОЭ и уровня СРБ, дактилит, псориатическая ониходистрофия, функциональные нарушения).

По словам А.И. Загребневой, в ГКБ № 52 осмотр пациента ревматологом проходит в соответствии с четким алгоритмом, который включает оценку следующих данных:

- ✓ воспалительная боль в спине (шейный, грудной, поясничный отдел);
- ✓ подвижность в позвоночнике и функция тазобедренных суставов по BASMI;
- ✓ суставной синдром (указывается количество припухших и болезненных суставов, эрозии);

- ✓ поражение кожи по PASI;
- ✓ наличие/отсутствии энтезитов по MASES;
- ✓ поражение ногтей;
- ✓ поражение органа зрения с указанием последнего обострения;
- ✓ наличие кокситов;
- ✓ наличие дактилитов;
- ✓ наличие воспалительных заболеваний кишечника;
- ✓ лабораторная активность заболевания;
- ✓ анамнез лекарственной терапии (ее эффективность);
- ✓ анализ настоящей терапии;
- ✓ анализ сопутствующих заболеваний.

При выборе препарата для конкретного пациента необходимо руководствоваться соотношением риска и пользы. В первую очередь рассматриваются ограничения, которые связаны с использованием стандартных противовоспалительных препаратов, таких как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС). При их недостаточной эффективности и непереносимости показано назначение ГИБП и таргетных синтетических препаратов.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению ПсА, выявление пяти неблагоприятных прогностических факторов считается основанием для раннего назначения ГИБП. Речь, в частности, идет о наличии полиартрита, эрозий по результатам рентгенографического исследования, дактилита, псо-

риатической ониходистрофии, функциональных нарушений, повышенных СОЭ и уровня СРБ. Докладчик подчеркнула, что инновационный подход к ведению пациентов с ПсА заключается не только в применении новых лекарственных препаратов, но и в определении окна терапевтических возможностей. Своевременное и рациональное применение ГИБП позволяет существенно улучшить результаты лечения, добиться лекарственной ремиссии, предотвратить развитие осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ПсА⁶.

Применение ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба у трудных пациентов с ПсА, в том числе старшей возрастной группы, имеет ряд преимуществ по сравнению с другими представителями ГИБП. Так, на фоне лечения гуселькумабом (Тремфея) не было отмечено развития оппортунистических инфекций, активного туберкулеза, реакций, сходных с анафилаксией или сывороточной болезнью, нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Накопленные данные свидетельствуют об эффективности гуселькумаба при тяжелом псориазе, резистентном к стандартному лечению.

Согласно результатам сравнительных исследований, гуселькумаб превосходил адалимумаб при проблемном псориазе, продемонстрировав устойчивый эффект в течение года наблюдения⁷.

Накопленные данные свидетельствуют об эффективности гуселькумаба при тяжелом псориазе, резистентном к стандартному лечению

⁶ Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации. 2021.

⁷ Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76 (3): 418–431.



В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях установлено, что терапия гуселькумабом сдерживала рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА⁸.

Как отметила А.И. Загребнева, препарат гуселькумаб (Тремфея) предпочтительно назначать пациентам с высокой активностью ПсА в отсутствие контроля любого клинического домена стандартной терапией, лицам с проблемным псориазом, высоким значением PASI, лабораторной активностью ПсА (повышенными СОЭ и СРБ), функциональными нарушениями и коморбидностью.

На сегодняшний день терапия гуселькумабом является одним из самых эффективных методов лечения псориаза средней и тяжелой степени.

Далее докладчик рассмотрела клинические случаи применения гуселькумаба в реальной практике.

Пациент Т., 1986 г.р. Диагноз – псориазический СпА. BASDAI – 1,7 и PASI – 13,9 на фоне терапии ГИБП.

В 2018 и 2019 гг. пациент находился на терапии ингибиторами ФНО-α (этанерцептом, цертолизумабом пэгол и адалимумабом). Из-за неэффективности терапии и сильной выраженности кожного процесса больной был переведен на препарат из группы ИЛ-17 секукинумаб. На фоне лечения отмечено снижение выраженности поражения осевого скелета и воспаления периферических суставов, однако ухудшился контроль кожного процесса, а также качество жизни. В связи с неполным ответом на терапию было принято решение заменить секукинумаб на гуселькумаб.

Пациентка Н., 1956 г.р. Диагноз – псориазический спондилит, высокая активность по BASDAI (7,8).

Результаты исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о расширении терапевтических возможностей препарата гуселькумаб у пациентов с ПсА

Сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения третьего функционального класса, гипертоническая болезнь третьей степени, хроническая сердечная недостаточность, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, сахарный диабет 2 типа. Диагноз «спондилоартрит» был поставлен поздно.

Пациентка ранее не получала ГИБП. С 2004 г. принимала НПВП. С 2011 по 2017 г. применяла метотрексат, который был отменен из-за развития афтозного стоматита, герпетической инфекции, лекарственного гепатита. Позже был назначен лефлуномид с частичным терапевтическим эффектом. Препарат был отменен из-за развития неконтролируемой артериальной гипертензии.

На момент осмотра пациентка продолжала принимать НПВП, ГКС.

При осмотре выявлены активный болевой синдром, изменение функциональной подвижности позвоночника. BASMI – 3,0, BASDAI – 7,4. Зафиксированы увеличение энтезов и дактилит. В связи с высоким коморбидным статусом, сохраняющимися тяжелыми проявлениями ПсА на фоне предшествующей терапии и наличием факторов неблагоприятного прогноза было принято решение назначить пациентке Н. гуселькумаб.

Через три месяца терапии гуселькумабом клиническое состояние пациентки значительно улучшилось: полностью купирована боль в спине, уменьшились выражен-

ность гиперемии, шелушение кожи, площадь псориаза, активность псориазического артрита, регрессировал дактилит.

Таким образом, гуселькумаб (Тремфея) позволяет добиваться быстрого и стойкого снижения основных показателей воспаления, активности ПсА. Кроме того, препарат отличается благоприятным профилем безопасности, что позволяет использовать его у коморбидных пациентов.

Подводя итог, А.И. Загребнева подчеркнула, что результаты исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о расширении терапевтических возможностей препарата гуселькумаб у пациентов с ПсА.

Заключение

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с белком ИЛ-23. Данный препарат подавляет биологическую активность ИЛ-23 путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим нарушением опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов. Таким образом, гуселькумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов.

Гуселькумаб (Тремфея) характеризуется быстрым и длительным клиническим эффектом, а также удобным режимом применения, что способствует более высокой приверженности пациентов лечению. ✪

⁸ McGonagle D., McInnes I., Deodhar A., et al. Effects of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of interleukin-23, on dactylitis and enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: pooled results through week 24 from two phase 3 studies. EULAR. 2020; AB0801: 1701.

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ

1/2 пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии^{2,3}

3/5 пациентов** достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии³

3/4 пациентов* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии³

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранялся в течение 5 лет⁸

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁵

у <1% пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения^{6,7}

Тремфрея – представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

*округленный результат. 75% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов дактилитов к 52 неделе терапии
**58% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов энтезитов к 52 неделе

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23. Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies. Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods. Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г; 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686
Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению. Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и иницирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силаг АГ Хоштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

**ВЫСТАВКА
«МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»**

**КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ
ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU



научно-практическая
конференция

системная РЕВМАТОЛОГИЯ

17-18
ноября
2022



здание
правительства Москвы
Новый Арбат, 36



нимесулид Нимесил®



🌀 Гранулированная форма* – более быстрый результат^{1, **}



🌀 Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}



🌀 Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}

🌀 Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁶

Реклама

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182

2. K. D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2005): 120-137

3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003; 63 Suppl 1: 37-46

4. Battacchini, A et al. J. Pharm. Pharmacol. 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al, Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellaque J, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице, боли в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов, тендиниты, бурситы, зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), свавление с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; гиперактивная или хроническая гипертоническая симптоматика; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; язвенно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; язвенно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; язвенно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорация или желудочно-кишечные кровотечения (включая в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП, цереброваскулярные кровотечения или другие язвенные кровотечения), или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания (включая в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит; боль в спине; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, АСК), пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня печеночных ферментов. Информация для специалистов PU_NIM-02-2022-v1-press. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.