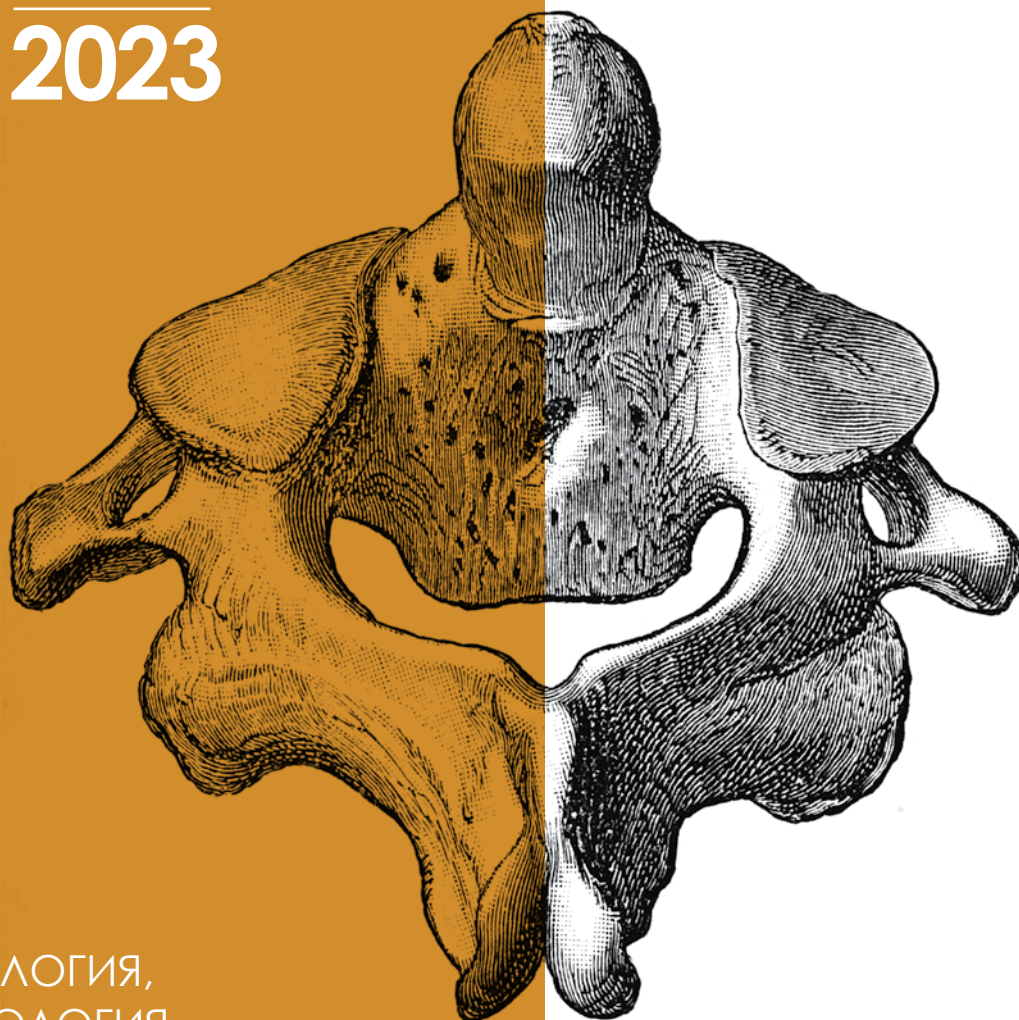


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ 29  
ТОМ 19  
2023РЕВМАТОЛОГИЯ,  
ТРАВМАТОЛОГИЯ  
И ОРТОПЕДИЯ № 2

Эффективность  
и безопасность  
нетакимаба  
при спондилоартрите  
с преимущественно  
аксиальным  
поражением

8

Влияние терапии  
фебуксостатом  
на достижение  
целевого уровня  
мочевой кислоты  
и функцию почек  
у пациентов с подагрой

16

Возможности  
комбинированного  
препарата  
хондроитина сульфата  
при остеоартрите  
суставов кистей

28



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# Аденурик®

фебуксостат

< 360  
мкмоль/л

**Пациентам с подагрой  
сывороточную концентрацию  
мочевой кислоты следует  
поддерживать на уровне ниже  
6 мг/дл (360 мкмоль/л)  
на протяжении всей жизни<sup>1,2</sup>**

1. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
2. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:31-38.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746 от 04.07.2023



Лечение фебуксостатом у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением!

**Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик®.** Международное непатентованное наименование: фебуксостат, дозы 80 мг и 120 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытие пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперуриемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подгригического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперуриемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (дозы для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки независимо от приема пищи. **Подагра:** 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. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. **Синдром распада опухоли:** Рекомендованная доза составляет 120 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат Аденурик® следует начинать принимать за два дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Аденурик® должна составлять не менее 7 дней. Однако продолжительность терапии может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии и клинической оценки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (кларен креатинин < 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 Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции (реакции гиперчувствительности) в анамнезе; серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (может повысить концентрацию данных веществ в плазме крови и вызвать острый токсический эффект); состояние после трансплантации органов (спыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (спыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспнея, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боли в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные НР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. **Особые указания.** У пациентов с уже существующими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) во время разработки препарата и в одном постмаркетинговом исследовании (DAREB) при применении фебуксостата наблюдалось более высокое количество сердечно-сосудистых явлений с летальным исходом по сравнению с аллопуринолом. Однако в последующем постмаркетинговом исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых явлений с летальным и не летальным исходом при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола. Лечение пациентов этой группы должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением. 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 тканей, дело и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Для профилактики развития приступа подагры в начале лечения препаратом Аденурик® рекомендуется однократное применение НПВП или колхицина в течение не менее 6 месяцев. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746 от 04.07.23. RU\_ADE-07-2023-V01-prim. Одобрено 23.08.2023.

Реклама



# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО  
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ<sup>2</sup> И  
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА<sup>3</sup>**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ  
БИОАКТИВНЫЙ  
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО  
ПРОИСХОЖДЕНИЯ<sup>4</sup>



**ОБШИРНАЯ  
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ  
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ<sup>5</sup>



**90% ПАЦИЕНТОВ  
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ<sup>6</sup>



Реклама

**BIOTENHOS**

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, к.6,  
тел. +7 (495) 150-24-71.

1. Согласно данным базы ООО «Айкьювиа Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», на российском розничном рынке по итогам 2021 года бренд Алфлупот является лидером по объему продаж в упаковках, в рублях в оптовых ценах и в евро в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М05 «Прочие препараты для лечения нарушений костно-мышечной системы» (Классификация ЕRhMRA). 2. Левин О. С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов. Consilium medicum. 2015; 17 (2): 75-78. 3. Светлова М. С. Рентгенологическое прогрессирование остеоартрита коленных суставов на фоне длительного лечения Алфлутопом (5-летнее наблюдение). 2017. Медицинский совет ревматология. 4. В фармакотерапевтической группе «репарации стимулятор природного происхождения» лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ. Инструкция по медицинскому применению препарата Алфлупот ПН\*012210/01. 5. А. Е. Каратеев. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111-124. 6. И. Крысанов, В. Крысанова, В. Ермакова. Фармакоэкономический анализ применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия в лечении остеоартрита. Фармакология и фармакотерапия. 2022; №2. Ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Алфлупот РУ ПН\*012210/01 grfs.rosminzdrav.ru. Информация для работников здравоохранения с распространением на медицинских мероприятиях.

**Уважаемые коллеги и друзья!**

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV съезда Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),  
III съезда Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)  
25–26 ноября 2023 года в Москве.**

- **Важные даты:** Прием заявок на доклады — до **04 сентября 2023 года**  
Предварительная регистрация на сайте — до **20 ноября 2023 года**  
Регистрация на месте — **25–26 ноября 2023 года**  
Научная программа — **25–26 ноября 2023 года**
- **Место проведения съезда:** ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России  
Конгресс-центр (вход с ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16).
- **Формат мероприятия** — аудиторный.
- **Целевая аудитория съезда** — врачи из всех регионов Российской Федерации:  
анестезиологи-реаниматологи, неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, ревматологи,  
стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики, терапевты, интервенционные радиологи.  
Ожидаемое количество участников — до 300 врачей.  
Ожидается участие в съезде спикеров из Казахстана, Армении, Индии, Израиля, Ирландии, США.
- **Ключевые темы:**
  - Организационные аспекты медицины боли
  - Новое в патофизиологии и фармакотерапии боли
  - Диагностика и дифференциальная диагностика у пациентов с хронической болью
  - Физическая терапия пациентов с хронической болью, немедикаментозные и альтернативные методы лечения
  - Головная, лицевая боль, боль в шее
  - Боль в спине и крупных суставах
  - Хроническая тазовая боль
  - «Трудные» болевые синдромы (постинсультная, параплегическая, ишемическая, постгерпетическая боль, хроническая боль у детей)
  - Лечение онкологической боли и боли в конце жизни
  - Хроническая послеоперационная боль
  - Технологии навигации при проведении интервенционных противоболевых процедур
  - Минимально-инвазивная хирургия боли
  - Нейромодуляция боли

**Участие в работе съезда — бесплатное.**

**Подробную информацию о вариантах и условиях участия в работе съезда  
вы можете найти на нашем сайте: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)**

- **Технический комитет съезда:**  
**ООО «Семинары, Конференции и Форумы»**  
телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70  
e-mail: [conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)  
сайт: [www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 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)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *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)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. 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)*  
Nikolay A. DAIKHES, *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. KNYAZEV, *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)*  
Kristina V. ORLOVA, *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,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, 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,  
I.A. TUZANKINA, 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. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, 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. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
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. МАЛЫШЕВ, 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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
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. MALYSHEV, 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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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](http://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](http://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](http://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](http://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

## Клинические исследования

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА  
Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего  
спондилита и псориатического спондилита  
в реальной клинической практике 8

М.С. ЕЛИСЕЕВ, М.Н. ЧИКИНА, О.В. ЖЕЛЯБИНА  
Влияние фебуксостата на вероятность достижения  
целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови  
и почечную функцию у пациентов с подагрой:  
результаты проспективного наблюдательного исследования 16

## Клиническая практика

М.В. КАРНАКОВА, А.Н. КАЛЯГИН, О.В. АНТИПОВА,  
К.Б. ВИТВИЦКАЯ, Е.Э. РАДНАЕВА  
Современная фармакотерапия  
при гранулематозе с полиангиитом 22

## Лекции для врачей

А.Н. КАЛЯГИН, О.В. АНТИПОВА, Г.М. СИНЬКОВА,  
Т.М. МАКСИКОВА  
Остеоартрит суставов кистей:  
обзор современных рекомендаций 28

Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА  
COVID-19 у больных ревматоидным артритом:  
течение и исходы 34

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА  
Артритогенные альфавирусные инфекции:  
что следует знать ревматологу 42

# Contents

## Clinical Studies

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA  
The Use of Netakimab for the Treatment  
of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis  
in Real Clinical Practice

M.S. YELISEYEV, M.N. CHIKINA, O.V. ZHELYABINA  
The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching  
the Target Serum Uric Acid Level  
and Renal Function in Patients with Gout:  
Results of a Prospective Observational Study

## Clinical Practice

M.V. KARNAKOVA, A.N. KALYAGIN, O.V. ANTIPOVA,  
K.B. VITVITSKAYA, E.E. RADNAEVA  
Modern Pharmacotherapy for Granulomatosis  
with Polyangiitis

## Clinical Lectures

A.N. KALYAGIN, O.V. ANTIPOVA, G.M. SINKOVA,  
T.M. MAKSIKOVA  
Osteoarthritis of the Joints of the Hands:  
a Review of Current Recommendations

E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA  
COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis:  
Course and Outcomes

B.S. BELOV, N.V. MURAVYEVA  
Arthritogenic Alphavirus Infections:  
What a Rheumatologist Should Know



# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

# ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





# Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Применение нетакимаба для лечения анкилозирующего спондилита и псориатического спондилита в реальной клинической практике. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 8-14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-8-14

*Спондилоартриты (SpA) – группа хронических воспалительных заболеваний с вовлечением позвоночника, периферических суставов, энтезисов, имеющая большое медико-социальное значение. Среди них анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический спондилит (аксиальный псориатический артрит – аксПсА) наиболее часто требуют назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Поэтому вопросы позиционирования и выбора конкретных препаратов весьма актуальны. Сейчас особое внимание привлекает российский оригинальный препарат из группы ингибиторов интерлейкина 17А нетакимаб. Нетакимаб доказал свою эффективность в рамках рандомизированных клинических исследований фазы III при псориазе, АС и псориатическом артрите (ПсА).*

**Целью** настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения нетакимаба при SpA с преимущественно аксиальным поражением.

**Материал и методы.** Настоящее открытое наблюдательное исследование основано на данных Московского областного регистра больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию. В исследование включались пациенты с диагнозами АС (код М45 по МКБ-10) и аксПсА (код М07.2 по МКБ-10) в возрасте старше 18 лет, которые получали нетакимаб на протяжении трех месяцев и более в условиях дневного стационара с января 2021 г. по июнь 2023 г. Диагноз АС устанавливался по модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), все больные АС также соответствовали классификационным критериям ASAS для аксиального SpA (2009 г.). Диагноз аксПсА устанавливался пациентам, которые соответствовали критериям CASPAR для ПсА, а также имели инструментально доказанный (рентгенологически или с помощью магнитно-резонансной томографии) сакроилиит и другую симптоматику спондилита (боль воспалительного характера в спине, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, синдесмофиты). Нетакимаб назначался при активном АС, а также при активном аксПсА в режиме монотерапии или в комбинации с синтетическими базисными препаратами при недостаточном ответе на стандартную терапию в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая в соответствии с инструкцией по применению. Для оценки активности болезни в динамике применялся BASDAI. Показатель BASDAI четыре балла или выше рассматривался как высокий уровень активности процесса.



**Результаты.** Включены 45 больных, из них 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин. Средний возраст пациентов –  $46,89 \pm 12,69$  года. Диагноз АС установлен у 19 (42,2%) больных, аксПсА – у 28 (57,8%). Средняя длительность заболевания составила  $87,42 \pm 71,91$  месяца. HLA-B27-позитивных было 37,8%, негативных – 46,7%. У 15,6% тест не проведен. Исходное значение BASDAI составило  $4,72 \pm 1,39$  балла. 31,1% пациентов ранее имели опыт применения других ГИБП. Продолжительность лечения нетакимабом составила  $9,40 \pm 4,07$  месяца (от трех до 24 месяцев). 39 (86,7%) больных продолжали получать нетакимаб на момент окончания периода наблюдения, у 6 (13,3%) препарат был отменен из-за неэффективности – первичной у одного больного и вторичной у пяти. Случаев отмены нетакимаба из-за непереносимости не зафиксировано. Уже через три месяца от начала лечения нетакимабом значения BASDAI снизились до уровня умеренной активности заболевания ( $3,58 \pm 1,62$  балла) и оставались такими на протяжении всего последующего периода наблюдения, демонстрируя тенденцию к дальнейшему снижению, – к 15-му месяцу  $3,39 \pm 0,72$  балла ( $p < 0,05$  во всех контрольных точках). Статистически значимых различий в отношении динамики BASDAI на фоне лечения в зависимости от диагноза (АС или аксПсА), пола, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП не выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Данная работа, которая является первой публикацией открытого регистрового исследования нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике, подтвердила высокую эффективность препарата при хороших показателях безопасности (не было серьезных нежелательных реакций, а также отмены из-за непереносимости).

**Ключевые слова:** нетакимаб, анкилозирующий спондилит, псориатический спондилит, реальная клиническая практика, регистр

**С**пондилоартриты (SpA) – группа хронических воспалительных заболеваний с вовлечением позвоночника, крестцово-подвздошных суставов, периферических суставов, энтезисов, которые могут привести к необратимым структурным повреждениям опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

SpA – довольно крупная и разнообразная по клиническим проявлениям группа заболеваний. Она включает как преимущественно аксиальные (классический представитель – анкилозирующий спондилит), так и периферические (псориатический артрит (ПсА)) формы. Тем не менее именно аксиальное поражение (вовлечение позвоночника) является наиболее характерным для SpA, и зачастую аксиальные формы представляют собой наиболее проблемные в плане терапии варианты болезни. Так, если при ПсА с преимущественным поражением периферических суставов можно рассчитывать на эффективность стандартных базисных препаратов, таких как метотрексат, то при псориатическом спондилите (аксиальном псориатическом артрите – аксПсА) в случае недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) стандартные базисные препараты заведомо малоэффективны, поэтому необходимо обсудить возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Раннее выявление и своевременное вмешательство имеют решающее значение для предотвращения

долгосрочных структурных повреждений, улучшения качества жизни и снижения бремени болезни. При этом имеется достаточно узкое окно возможностей для назначения наиболее активных ГИБП с целью получения максимального эффекта [1].

Помимо своевременности применения современной терапии необходим правильный выбор препарата. Важно учитывать не только клиническую эффективность, но и возможность предотвращения прогрессирования структурных изменений в позвоночнике, лежащее в основе необратимых функциональных нарушений [2]. Если в течение десятилетий наиболее распространенными ГИБП при SpA были ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), за последние несколько лет на первое место в терапии как анкилозирующего спондилита (АС), так и ПсА вышли ингибиторы интерлейкина 17А (ИЛ-17А). Это обусловлено патогенетически – ИЛ-17А является ключевой мишенью терапевтического воздействия при SpA [3]. Кроме того, получено множество доказательств клинической и структурно-модифицирующей эффективности ингибиторов этого важнейшего противовоспалительного цитокина [2, 4].

На сегодняшний день особое внимание привлекает российский оригинальный препарат из группы ингибиторов ИЛ-17А нетакимаб (Эфлейра®, ЛП-005439, АО «БИОКАД»). Нетакимаб доказал свою эффективность в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) фазы III при



псориазе [5], АС [6] и ПсА [7]. В настоящее время нетакимаб широко применяется для лечения разных форм СпА. Однако исследований, посвященных оценке его применения в реальной клинической практике, пока недостаточно.

*Целью* данного исследования стала оценка эффективности и безопасности нетакимаба при СпА с преимущественно аксиальным поражением – анкилозирующим и псориазическим спондилитами.

### Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное исследование, в основу которого легли данные Московского областного регистра больных ревматическими заболеваниями, получающих генно-инженерную биологическую и таргетную терапию. Регистр был создан на инициативной основе в отделении ревматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и утвержден приказом Министерства здравоохранения Московской области от 18.03.2019 № 256 «О создании Московского областного ревматологического центра».

Нами были проанализированы случаи лечения нетакимабом пациентов с наиболее клинически значимыми заболеваниями из группы СпА. В исследование включали лиц с диагнозами «анкилозирующий спондилит» (код М45 по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10)) и «псориазический спондилит», «аксиальный псориазический артрит» (код М07.2 по МКБ-10), старше 18 лет, которые получали терапию нетакимабом на протяжении трех месяцев и более в условиях дневного стационара с января 2021 г. по июнь 2023 г.

Диагноз АС устанавливался по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [8], включая наличие двустороннего сакроилиита не менее второй стадии по данным рентгенографии таза. Все больные АС также соответствовали классификационным критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS) 2009 г. для аксиального СпА [9]. Пациенты с аксПсА соответствовали Классификационным критериям псориазического артрита (CASPAR) для ПсА [10]. Кроме того, у них инструментально (с помощью рентгенографии или магнитно-резонансной томографии) был подтвержден сакроилиит, а также имела место другая симптоматика спондилита, а именно: боль воспалительного характера в спине, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, синдесмофиты [11].

В соответствии с инструкцией по применению нетакимаб назначался при активном АС пациентам с недостаточным ответом на стандартную терапию, а также при активном ПсА (включая аксПсА) в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. До назначения нетакимаба больные могли получать другие ГИБП.

При АС нетакимаб применялся в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая. Препарат вводился один раз в неделю на нулевой, первой и второй неделях, затем – каждые две недели. При аксПсА нетакимаб вводился в дозе 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата каждая по следующей схеме: один раз в неделю на нулевой, первой и второй неделях, затем – каждые две недели до десятой недели включительно. С 14-й недели нетакимаб вводился в дозе 120 мг один раз в четыре недели. При недостаточном ответе он применялся в дозе 120 мг один раз в две недели.

В качестве основного метода оценки патологического процесса использовали Батский индекс активности анкилозирующего спондилита (BASDAI) [12]. Это один из основных индексов, применяющихся при СпА, отличающийся простотой, доступностью и высокой скоростью оценки. В клинических рекомендациях Минздрава России данный индекс рекомендован также при ПсА [13].

Значения BASDAI четыре балла или более рассматривались как высокий уровень активности болезни, требующий коррекции терапии.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.22. Числовые значения непрерывных параметров представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения. С целью установления значимости различий для ранговых значений применялся хи-квадрат Пирсона. Для определения значимости различий средних значений использовались непараметрические тесты: критерий знаковых рангов Вилкоксона, U-критерий Манна – Уитни. Принимался 5%-ный уровень статистической значимости ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

В исследование включены 45 больных, из них 27 (60%) мужчин и 18 (40%) женщин. Средний возраст участников исследования составил  $46,89 \pm 12,69$  года. Диагноз АС установлен у 19 (42,2%) больных, аксПсА – у 28 (57,8%).

Основные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Длительность болезни к моменту назначения нетакимаба в среднем составила около семи лет.

Пациенты с АС и аксПсА статистически значимо не различались по полу, возрасту и длительности болезни, а также исходному значению BASDAI. HLA-B27-позитивность наблюдалась у 37,8%, однако это число может быть заниженным, поскольку у части пациентов тест не был проведен, так как расходы на него не покрываются в рамках системы обязательного медицинского страхования.

У всех больных имели место признаки спондилита: инструментально подтвержденный сакроилиит, у большинства в сочетании с такими симптомами, как воспалительная боль в спине, ограничение



подвижности в поясничном отделе позвоночника, наличие синдесмофитов. Среди внескелетных проявлений наиболее часто наблюдались периферический артрит (73,3%) и энтезиты (62,2%). Развитие дактилитов зафиксировано у 13,3% больных. У двух пациентов с аксПсА обнаружены рентгенологические признаки акроостеолиза.

До назначения нетакимаба 64,0% больных получали стандартные базисные противовоспалительные препараты (от одного до четырех), большинство – метотрексат. Системную терапию глюкокортикоидами (внутрь или внутривенно в виде пульс-терапии) применяли 17,8% пациентов.

В 68,9% случаев нетакимаб назначался в качестве первого ГИБП. Ранее 31,1% больных получали другие ГИБП (либо ингибиторы ФНО, либо другие ингибиторы ИЛ-17А – секукинумаб или иксекизумаб). При этом трое больных получали препараты обеих групп. Основной причиной отмены предшествовавшей терапии ГИБП была вторичная неэффективность.

Среднее значение исходной активности болезни по BASDAI составило  $4,72 \pm 1,39$  балла, что соответствовало высокому уровню активности болезни.

Средняя продолжительность лечения нетакимабом в указанный период составила  $9,4 \pm 4,07$  месяца. Длительность приема – от трех до 24 месяцев. Так, 44 (98,0%) больных получали нетакимаб шесть месяцев и более, 17 (37,7%) – 12 месяцев и более. На момент окончания периода наблюдения 39 (86,7%) пациентов продолжали получать нетакимаб. У шести (13,3%) нетакимаб был отменен. Причиной отмены нетакимаба у пяти (11,1%) пациентов была вторичная неэффективность (ускользание эффекта) через 9–12 месяцев от начала лечения, у одного (2,2%) – первичная неэффективность через три месяца от начала лечения. Случаев отмены нетакимаба из-за непереносимости не зафиксировано.

Двое больных были переведены на адалимумаб, один – на голимумаб, один – на инфликсимаб, двое пациентов – на секукинумаб.

Динамика значений BASDAI на фоне лечения представлена в табл. 2.

Если средние значения BASDAI исходно соответствовали высокому уровню активности процесса и требовался пересмотр терапии, то уже через три месяца от начала лечения нетакимабом его значения соответствовали уровню умеренной/приемлемой активности и оставались такими на протяжении всего периода наблюдения с тенденцией к дальнейшему снижению. Небольшое повышение среднего значения BASDAI к 15-му месяцу может быть объяснено малым количеством пациентов, которые находились на лечении 15 месяцев и более. Таковых было восемь человек.

Изменение значения BASDAI на всех контрольных точках (с третьего до 15-го месяца) относительного исходного значения было статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СпА, получавших терапию нетакимабом в реальной клинической практике

Показатель	Значение
Диагноз, абс. (%):	
■ анкилозирующий спондилит	19 (42,2)
■ псориатический спондилит	28 (57,8)
Длительность болезни к моменту назначения нетакимаба, мес.	$87,42 \pm 71,91$
Тест на HLA-B27, абс. (%):	
■ позитивный	17 (37,8)
■ негативный	21 (46,7)
■ нет данных	7 (15,6)
Основные клинические характеристики, абс. (%):	
■ спондилит	45 (100)
■ периферический артрит	33 (73,3)
■ энтезит	28 (62,2)
■ дактилит	6 (13,3)
■ остеоз	2 (4,4)
Стандартные базисные препараты, принимаемые до назначения нетакимаба, абс. (%):	29 (64,0)
■ метотрексат	23 (51,1)
■ сульфасалазин	13 (28,9)
■ лефлуномид	4 (8,9)
Глюкокортикоиды системные, абс. (%)	8 (17,8)
Генно-инженерные биологические препараты, принимаемые до назначения нетакимаба:	14 (31,1)
■ ингибиторы ФНО	7 (15,6)
■ ингибиторы ИЛ-17А	10 (22,2)

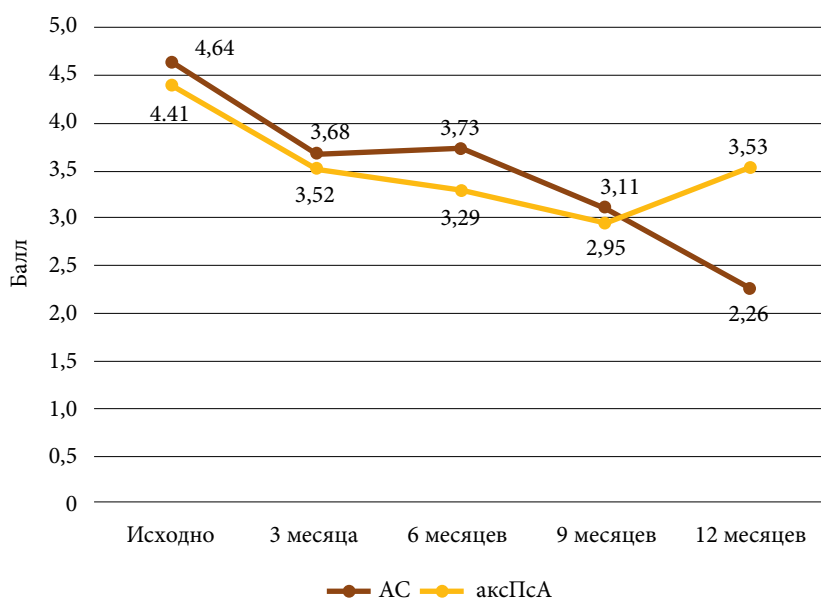
Таблица 2. Динамика значений BASDAI на фоне лечения нетакимабом, балл

Этапы оценки активности болезни	Среднее значение	p при сравнении с исходным значением*
Исходно	$4,50 \pm 1,12$	–
Через 3 месяца	$3,58 \pm 1,62$	0,000
Через 6 месяцев	$3,47 \pm 1,78$	0,001
Через 9 месяцев	$2,99 \pm 1,52$	0,003
Через 12 месяцев	$2,82 \pm 1,14$	0,015
Через 15 месяцев	$3,39 \pm 0,72$	0,021

\* Критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Динамика показателей BASDAI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с АС и аксПсА представлена на рисунке. В целом по каждому из состояний в отдельности она повторяла динамику во всей группе. Так, значимое снижение значений BASDAI наблюдалось уже через три месяца терапии нетакимабом как при АС, так и при аксПсА. Статистически значимых различий между исходными значениями BASDAI и его значениями на всех контрольных точках (с третьего до 12-го месяца) не получено ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимых различий в отношении изменения показателей BASDAI на фоне лечения в зависимости от пола, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП не выявлено ( $p < 0,05$ ).



*Динамика значений BASDAI на фоне лечения нетакимабом у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим спондилитом на фоне лечения нетакимабом*

Был также проведен анализ возможных факторов, отличавших пациентов, которым нетакимаб был отменен. Значимых различий в зависимости от пола, возраста, позитивности по HLA-B27, наличия в анамнезе опыта лечения другими ГИБП, исходного значения BASDAI не отмечено ( $p < 0,05$ ). Значения BASDAI у больных, у которых нетакимаб был отменен уже к третьему месяцу терапии, увеличились на 0,97 балла, в то время как у продолживших лечение снизились на 1,07 балла. Однако данные различия не были статистически значимыми в связи с малым количеством наблюдений с отменой нетакимаба – всего шесть больных.

На фоне лечения нетакимабом серьезных нежелательных реакций не наблюдалось.

## Обсуждение

Насколько нам известно, это первая публикация открытого регистрового исследования нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике. Ранее были описаны отдельные клинические случаи успешного применения нетакимаба при псориазе [14]. При ревматической патологии подобные публикации нам неизвестны.

Результаты нашей работы подтвердили достаточно высокую эффективность нетакимаба при наиболее клинически важных формах СпА с преимущественно аксиальным поражением – АС и аксПсА (псориатическом спондилите). Полагаем, что данные нозологии могут быть функционально объединены общностью клинических проявлений и течения, хотя между ними, несомненно, имеются определенные различия.

В исследуемой когорте клинические проявления и активность болезни по BASDAI при АС и аксПсА были практически сопоставимы, что подтверждает мнение ряда зарубежных исследователей [15].

Нам представляется особенно важным получение доказательства эффективности нетакимаба при аксПсА, которая не отличалась от эффективности при АС, поскольку исследований, демонстрирующих положительный эффект ингибиторов ИЛ-17А при псориатическом спондилите немного. Так, в один из последних метаанализов РКИ при аксиальном СпА, включая АС, вошли девять крупных РКИ, посвященных лечению ингибиторами ИЛ-17А [4], в том числе нетакимабом [16].

Оценке лечения аксПсА ингибиторами ИЛ-17А было посвящено РКИ MAXIMIZE [17]. В исследовании показано, что секукинумаб в дозах 300 и 150 мг по сравнению с плацебо обеспечивал значительное улучшение признаков и симптомов аксиального заболевания у пациентов с ПсА и аксиальными проявлениями при неадекватном ответе на НПВП. Опубликованы результаты субанализов РКИ фазы III, демонстрирующие эффективность при аксПсА ингибитора ИЛ-17А иксекизумаба [18] и ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба [19], а также ингибитора янус-киназ упадациниба [20].

В рамках исследования фазы III PATERA также проводился субанализ эффективности нетакимаба по таким показателям, как значения BASDAI и шкалы активности заболевания при анкилозирующем спондилите (ASDAS) с определением уровня С-реактивного белка, используемой преимущественно для оценки аксиального поражения. Через год терапии более чем у 80% пациентов отмечались значения BASDAI менее четырех баллов, а у 38,9% – значения ASDAS менее 1,3 балла [7, 21].

## Выводы

В отношении лечения ингибиторами ИЛ-17А в условиях реальной клинической практики в основном получены данные по секукинумабу. В частности, продемонстрированы хорошие результаты в отношении продолжительности лечения (retention rate) и клинического ответа при АС и ПсА [22–24], без конкретизации эффективности при аксПсА.

Результаты нашего исследования, проведенного в условиях клинической практики, подтвердили результаты РКИ нетакимаба при АС и ПсА, особенно при аксПсА. Так, доказана высокая эффективность и безопасность препарата. Это позволит правильно позиционировать его как препарат первого ряда биологической терапии при разных вариантах СпА.

С одной стороны, определенные ограничения накладывают небольшой объем когорты и открытый характер исследования. С другой стороны, подобные работы способствуют правильному позиционированию лекарственных препаратов.



Полученные нами данные позволяют рассматривать нетакимаб в качестве препарата с хорошим потенциалом при АС и псориатическом спондилите. За 2,5 года лечение нетакимабом продолжили 86,7% больных. Его безопасность можно оценить как высокую, поскольку не было произведено ни одной отмены в связи с развитием нежелательных реакций, а серьезные нежелательные реакции отсутствовали. Считаем, что целесообразно продолжить исследование нетакимаба при АС и аксПсА в реальной клинической практике, в том числе с применением методов инструментального контроля. 🌟

## Литература

1. Benavent D., Capelusnik D., Ramiro S., Navarro-Compán V. Looking through the window of opportunity in axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023; 90 (6): 105603.
2. Каратеев Д.Е. Как остановить прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите? Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (40): 26–34.
3. Sánchez-Rodríguez G., Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (12): 10305.
4. He C., Xue C., Zhu G., Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: a combined and updated meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021; 46 (4): 895–906.
5. Кубанов А.А., Бакулев А.Л., Самцов А.В. Нетакимаб – новый ингибитор ИЛ-17а: результаты 12 недель клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (2): 15–28.
6. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Эрдес Ш. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба, моноклонального антитела против интерлейкина-17а, у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (4): 376–386.
7. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М. и др. Эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с псориатическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (5): 480–488.
8. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27 (4): 361–368.
9. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (6): 777–783.
10. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (8): 2665–2673.
11. Poddubnyy D., Jadon D.R., van den Bosch F., et al. Axial involvement in psoriatic arthritis: an update for rheumatologists. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (4): 880–887.
12. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* 1994; 21 (12): 2286–2291.
13. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации // [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/562_2) (дата обращения: 02.07.2023).
14. Хотко А.А., Круглова Л.С., Помазанова М.Ю., Хотко Р.А. Эффективность препарата нетакимаб в реальной клинической практике у пациентов с тяжелыми формами псориаза. *Медицинский алфавит*. 2020; 6: 28–33.
15. Regierer A.C., Weiß A., Proft F., et al. Comparison of patients with axial PsA and patients with axSpA and concomitant psoriasis: an analysis of the German register RABBIT-SpA. *RMD Open*. 2023; 9 (1): e002837.
16. Erdes S., Nasonov E., Kunder E., et al. Primary efficacy of netakimab, a novel interleukin-17 inhibitor, in the treatment of active ankylosing spondylitis in adults. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (1): 27–34.
17. Baraliakos X., Gossec L., Pournara E., et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (5): 582–590.
18. Kavanaugh A., Marzo-Ortega H., Vender R., et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 (4): 566–574.
19. Mease P.J., Helliwell P.S., Gladman D.D., et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e715–e723.



20. Baraliakos X., Ranza R., Östör A., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active psoriatic arthritis and axial involvement: results from two phase 3 studies. *Arthritis Res. Ther.* 2023; 25 (1): 56.
21. Корогаева Т.В., Мазуров В.И., Лида А.М. и др. Эффективность нетакимаба в отношении ключевых проявлений псориазического артрита. Результаты 54 недель клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (1): 47–55.
22. Moskal M., Krawiec P., Zaręba W., et al. Drug retention and safety of secukinumab in a real-world cohort of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19 (23): 15861.
23. Sivera F., Núñez-Monje V., Campos-Fernández C., et al. Real-world experience with secukinumab in the entire axial spondyloarthritis spectrum. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1156557.
24. Gladman D.D., Choquette D., Khraishi M., et al. Real-world retention and clinical effectiveness of secukinumab for psoriatic arthritis: results from the canadian spondyloarthritis research network. *J. Rheumatol.* 2023; 50 (5): 641–648.

## The Use of Netakimab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Spondylitis in Real Clinical Practice

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

*Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases involving the spine, peripheral joints, and entheses, which is of great medical and social importance. Among them, ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic spondylitis (axial psoriatic arthritis – axPsA) most often require the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (biologics). Therefore, the issues of positioning and selection of specific drugs are very relevant. Special attention is drawn now to the netakimab, original Russian drug from the group of IL-17A inhibitors. Netakimab has been shown to be effective in phase III randomized clinical trials for psoriasis, AS, and psoriatic arthritis (PsA).*

**The aim** of this study was to evaluate the efficacy and safety of netakimab in SpA with a predominantly axial involvement.

**Material and methods.** This open observational study is based on data from the Moscow Regional Register of Patients with Rheumatic Diseases Receiving Biological and Targeted Therapy. Patients  $\geq 18$  y.o. who received netakimab in real clinical practice for  $\geq 3$  months in a day care unit from January 2021 to June 2023 with the diagnosis of AS (ICD-10 code M45) and axPsA (ICD-10 code M07.2) were included. The diagnosis of AS was established according to the modified New York criteria (1984), all AS patients also met the ASAS classification criteria for axial SpA (2009). The diagnosis of axPsA was established in patients who met the CASPAR criteria for PsA, and also had sacroiliitis proven by visualization (radiological or magnetic resonance imaging) and other symptoms of spondylitis (inflammatory back pain, limited mobility in the lumbar spine, syndesmophytes). Netakimab was prescribed in active AS, as well as in active axPsA as monotherapy or in combination with synthetic basic medications in case of insufficient response to standard therapy in a dose of 120 mg in the form of two subcutaneous injections of 1 ml (60 mg) of the drug each in accordance with the instructions for use. The BASDAI index was used to assess disease activity, with a score of 4 or higher being considered a high disease activity level.

**Results.** 45 patients were included: 27 (60%) men and 18 (40.0%) women, mean age  $46.89 \pm 12.69$  years, the diagnosis of AS was established in 19 (42.2%), axPsA in 28 (57.8%) patients. The average duration of the disease was  $87.42 \pm 71.91$  months, HLA-B27 positive 37.8%, negative 46.7%, 15.6% were not tested. The initial BASDAI index was  $4.72 \pm 1.39$  points. 31.1% of patients had previous experience with other biologics. The duration of treatment with netakimab was  $9.40 \pm 4.07$  months (from 3 to 24 months). 39 (86.7%) patients continued to receive netakimab at the end of the observation period, in 6 (13.3%) patients netakimab was discontinued due to inefficiency – primary in 1 patient and secondary in 5 patients. There were no cases of discontinuation of netakimab due to intolerance. Already after 3 months from the start of treatment with netakimab, the BASDAI index decreased to the level of moderate disease activity ( $3.58 \pm 1.62$ ) and remained at this level during the entire follow-up period, demonstrating a trend towards a further decrease –  $3.39 \pm 0.72$  at 15 month ( $p < 0.05$  at all control points). There were no statistically significant differences in the BASDAI change during treatment, depending on the diagnosis (AS or axPsA), gender, HLA-B27 positivity, history of treatment with other biologics ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** This study, which is the first publication of an open registry study of netakimab in AS and axPsA in real clinical practice, confirmed the high efficacy of netakimab with a good safety profile (no serious adverse reactions, no withdrawals due to intolerance).

**Key words:** netakimab, ankylosing spondylitis, psoriatic spondylitis, real clinical practice, register



## ПРЕПАРАТ ЭФФЕКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ ВСЕХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

**АРТРИТ**

**82%**

пациентов  
достигли ответа  
по ACR20\*

**ПСОРИАЗ**

**83%**

пациентов  
достигли ответа  
по PASI75\*

**ЭНТЕЗИТ**

**63%**

пациентов достигли  
разрешения  
энтезита\*

**ДАКТИЛИТ**

**77%**

пациентов достигли  
разрешения  
дактилитов\*

**ВЫРАЖЕНО СНИЗИЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ  
АКСИАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ\* НА 24-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ**

### 2 РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ\*\*

**Разовая доза 120 мг  
Индукция 0,1,2 недели**

Далее:  
1 раз в 2 недели, начиная с недели  
4 по неделю 10 включительно,  
далее 1 раз в 4 недели с недели 14

Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели

\* Biocad Data on File, 2019

\*\* ИМП ГРЛС

BCD-085-8 PATERA. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-085 у пациентов с псориатическим артритом.

#### Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®.

#### Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

#### Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

#### Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

#### С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

#### Режим дозирования:

• Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.  
• Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.  
• Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. 2 режима введения препарата при псориатическом артрите\*: Разовая доза 120 мг. Индукция 0,1,2 недели. Далее: 1 раз в 2 недели, начиная с недели 4 по неделю 10 включительно, далее 1 раз в 4 недели с недели 14. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

#### Особые указания:

• Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез,

ACR20 – индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 – % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.

- Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
- При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
- Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
- Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

**Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

**Иммуногенность:** в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

**Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!  
**Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.

RU.EFLP.00149.23.07.2020

РЕКЛАМА

**BIOCAD**  
Biotechnology Company



# Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования

М.С. Елисеев, к.м.н., М.Н. Чикина, О.В. Желябина

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elismax@yandex.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-16-21

**Цель** – оценить влияние терапии фебуксостатом на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови и функцию почек у пациентов с подагрой.

**Материал и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование включали пациентов старше 18 лет с диагнозом «подагра», негативным опытом приема аллопуринола и уровнем МК в сыворотке крови более 360 мкмоль/л. Всем больным назначали фебуксостат в дозе 80 мг/сут. Согласно рекомендациям экспертов Ассоциации ревматологов России (АРР), в случае недостижения целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л или 300 мкмоль/л) дозу фебуксостата увеличивали до 120 мг/сут при отсутствии противопоказаний, в частности профилактического приема противовоспалительных препаратов.

Определяли сывороточные уровни креатинина, МК, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, а также показатели, предусмотренные общим анализом крови. Оценивалась также динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Период наблюдения составил 26 недель.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 80 пациентов, 75 (94%) из которых завершили исследование. У 40 (50%) больных в качестве целевого был выбран уровень МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, у оставшихся 40 (50%) – менее 300 мкмоль/л. Целевой уровень МК был достигнут у 54 (72%) пациентов из 75 завершивших исследование. Фебуксостат в дозе 80 мг/сут получали 28 (52%) пациентов, в дозе 120 мг/сут – 26 (48%). Сывороточный уровень креатинина снизился с  $103,6 \pm 24,9$  до  $100,1 \pm 23,9$  мкмоль/л, однако различия не были статистически значимыми ( $p = 0,25$ ). При этом отмечено статистически значимое возрастание среднего значения рСКФ – с  $74,10 \pm 21,00$  до  $77,6 \pm 20,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,033$ ).

**Вывод.** Терапия фебуксостатом при строгом соответствии клиническим рекомендациям по лечению подагры АРР позволяет достичь целевого уровня МК в сыворотке крови у 72% больных и сопровождается улучшением почечной функции.

**Ключевые слова:** подагра, фебуксостат, целевой уровень мочевой кислоты, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек



**П**одагра – хроническое аутовоспалительное системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных органах и тканях и развитием воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Это наиболее часто встречающееся воспалительное ревматическое заболевание у взрослых [3], распространенность которого в последние десятилетия продолжает неуклонно увеличиваться [4].

Основной целью лечения подагры является достижение и длительное поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК) с помощью уратснижающих препаратов. В Российской Федерации уратснижающая терапия должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями, разработанными экспертами Ассоциации ревматологов России (АРР) [5]. Так, препаратом первой линии терапии признан аллопуринол, в случае его неэффективности и/или развития нежелательных реакций (НР) следует назначать фебуксостат. Одна из возможных причин лимитации применения аллопуринола – сниженная функция почек. При таковой применение аллопуринола в высоких дозах небезопасно. Однако низкие дозы препарата довольно редко приводят к достижению целевых показателей МК в сыворотке крови, особенно по сравнению с фебуксостатом [6]. При этом у пациентов с подагрой и гиперурикемией фебуксостат в отличие от аллопуринола может положительно влиять на почечную функцию [7–10].

На сегодняшний день безапелляционных ответов на принципиальные вопросы: могут ли уратснижающие препараты предотвратить развитие хронической болезни почек (ХБП), снизить скорость ее прогрессирования, есть ли различия между отдельными препаратами в отношении почечной функции, каков должен быть режим дозирования для каждого из них исходя из скорости клубочковой фильтрации (СКФ), должна ли быть лимитация при их назначении в зависимости от значений определенных показателей и т.д., пока нет, так же как и достаточного количества исследований [11, 12]. Так, данные об эффективности фебуксостата в отношении достижения целевых уровней МК в сыворотке крови при безукоризненном соблюдении рекомендаций по лечению подагры весьма ограничены [13]. Именно поэтому необходимо проведение новых исследований механизмов влияния подагры на функцию почек и реальных возможностей лекарственной интервенции.

Целью настоящей работы стало получение данных о влиянии фебуксостата на функцию почек у пациентов с исходной неэффективностью или непереносимостью аллопуринола при проведении терапии подагры строго в соответствии с рекомендациями АРР.

## Материал и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование, выполненное на базе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насо-

новой, включали пациентов с установленным диагнозом «подагра».

Критерии включения:

- диагноз, установленный по совместным критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской ассоциации ревматологов 2015 г.;
- возраст старше 18 лет;
- сывороточный уровень МК более 360 мкмоль/л;
- анамнестические данные о неэффективности аллопуринола и/или развитии НР при его применении;
- неиспользование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование и как минимум на протяжении двух недель до начала исследования;
- не менее двух приступов артрита за год до начала исследования;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- наличие других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом;
- наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- расчетная СКФ (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- наличие абсолютных противопоказаний к назначению фебуксостата;
- анамнестические данные о приеме фебуксостата;
- отказ от приема профилактической противовоспалительной или уратснижающей терапии.

Фебуксостат в дозе 80 мг/сут назначался всем больным. У пациентов с наличием подкожных тофусов и/или хроническим артритом при недостижении целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 или 300 мкмоль/л) через две-три недели от начала приема препарата его доза увеличивалась до 120 мг/сут.

Лабораторные исследования включали определение сывороточного уровня креатинина, МК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), проведение клинического анализа крови. У всех пациентов также оценивалась динамика рСКФ по формуле СКД-EP1 до начала приема фебуксостата и через 26 недель лечения. Период наблюдения составил 26 недель (шесть месяцев).

Для профилактики приступов артрита в качестве препарата выбора был выбран колхицин в дозе 0,5 мг/сут. В случае противопоказаний к назначению колхицина и/или плохой его переносимости использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в минимально эффективной противовоспалительной дозе. При их непереносимости или наличии противопоказаний для применения – глюкокортикостероид преднизолон в дозе 7,5 мг/сут. Длительность профилактической противовоспалительной терапии также составляла 26 недель, препараты назначались одновременно с фебуксостатом. Коррекция гипотензивной и сахароснижающей терапии на протяжении исследования не проводилась. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непар-



**Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов, которые получали лечение фебуксостатом**

Параметр	Значение
<i>Общая характеристика</i>	
Возраст, лет (М ± δ)	52,0 ± 10,8
Пол мужской/женский, абс. (%)	75 (94)/5 (6)
Рост, см (М ± δ)	177,6 ± 7,8
Вес, кг (М ± δ)	98,9 ± 20,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (М ± δ)	31,3 ± 6,2
<i>Лабораторные данные (сывороточные уровни)</i>	
МК, мкмоль/л (М ± δ)	537,1 ± 104,4
Креатинин, мкмоль/л (М ± δ)	103,6 ± 24,9
АСТ, ед/л (М ± δ)	22,1 (17,4; 26,1)
АЛТ, ед/л (Ме (25-й; 75-й перцентили))	25,1 (17,6; 37,2)
КФК, ед/л (Ме (25-й; 75-й перцентили))	103 (82; 145)
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (М ± δ)	73,9 ± 20,5
<i>Клинические данные</i>	
Длительность заболевания, лет (Ме (25-й; 75-й перцентили))	12,5 (6,7; 17,1)
Число пораженных суставов, абс. (Ме (25-й; 75-й перцентили))	7 (5; 10)
Частота приступов артрита в год, абс. (Ме (25-й; 75-й перцентили))	10 (6; 18)
Наличие тофусов, абс. (%)	40 (50)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (15)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	46 (57,5)
Ожирение, ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	35 (43,7)
ХБП С3 и более, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , абс. (%)	24 (30)

**Таблица 2. Динамика сывороточного уровня креатинина и рСКФ у пациентов с подагрой до и через 26 недель терапии фебуксостатом**

Показатель	До начала терапии	Через 6 месяцев терапии	р
Креатинин, мкмоль/л (М ± δ)	103,6 ± 24,9	100,1 ± 23,9	0,25
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (М ± δ)	74,1 ± 21,0	77,6 ± 20,9	0,033*

\* Различия статистически значимые (р < 0,05).

раметрической статистики. Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана (М), 25-й и 75-й перцентили, М ± стандартное отклонение. При сравнении зависимых групп использовали критерий Вилкоксона.

Различия считались статистически значимыми при р < 0,05.

## Результаты

Фебуксостат был назначен 80 пациентам, соответствующим критериям включения.

У 40 (50%) больных в качестве целевого был выбран уровень МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, у остальных 40 (50%) – менее 300 мкмоль/л. Общая исходная характеристика группы представлена в табл. 1. Из 80 пациентов мужчин было 75 (94%), женщин – 5 (6%). Средний возраст больных составил 52,0 ± 10,8 года (от 29 до 73 лет). Общая длительность заболевания – 12,5 (6,7; 17,1) года (от трех месяцев до 35 лет). Среднее количество пораженных суставов за все время заболевания – 7 (5; 10) (от одного до 31). Частота приступов артрита в год – 10 (6; 18) (от одного до 36). Подкожные тофусы зафиксированы у 47,6% пациентов. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 15% пациентов, артериальная гипертензия – у 57,5%. Индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> имел место у 43,7% больных. Одновременно с фебуксостатом принимали колхицин в дозе 0,5 мг/сут 50 (62%) пациентов, НПВП в низких дозах – 14 (18%), преднизолон в дозе 7,5 мг/сут – 9 (11%) больных. Профилактическую терапию не получали 7 (9%) пациентов.

Исследование завершили 75 (94%) пациентов из 80. У четырех больных были зарегистрированы НР, послужившие причиной отмены препарата и завершения исследования: у одного – развитие лекарственного дерматита, у двух – более чем двукратное превышение уровня АЛТ и АСТ, еще у одного – увеличение сывороточного уровня КФК до 547,8 мкмоль/л и АСТ до 40,7 ед/л при приеме фебуксостата в дозе 120 мг/сут. Необходимо отметить, что последний пациент помимо фебуксостата получал НПВП в целях профилактики приступов артрита. Один пациент отказался от динамического наблюдения в процессе исследования.

Через 26 недель наблюдения из 75 закончивших исследование 54 (72%) достигли и удержали целевого уровня МК, из них 28 (52%) получали фебуксостат в дозе 80 мг/сут, 26 (48%) – в дозе 120 мг/сут.

По окончании исследования отмечалось снижение сывороточного уровня креатинина с 103,6 ± 24,9 до 100,1 ± 23,9 мкмоль/л, которое, однако, не достигло статистически значимых различий. При этом зафиксировано статистически значимое увеличение среднего значения рСКФ (табл. 2).

## Обсуждение

Несмотря на наличие некоторых ограничений (небольшой период наблюдения, небольшое количество участников и отсутствие их стратификации в зави-



симости от исходных значений рСКФ), особенностью данной работы стали максимально возможная приближенность к реальной клинической практике и полное соответствие требованиям рекомендаций АРР к назначению лекарственной терапии больным подагрой [5]. Так, вышеупомянутые рекомендации предполагают назначение фебуксостата в качестве второй линии терапии при неэффективности и/или наличии противопоказаний к приему аллопуринола, параллельный прием противовоспалительных препаратов с целью профилактики приступов артрита, а также градицию целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 или 300 мкмоль/л) в зависимости от тяжести процесса.

Основной целью исследования стала оценка динамики почечной функции. Однако прежде всего необходимо отметить эффективность терапии фебуксостатом: почти у  $\frac{3}{4}$  пациентов, завершивших исследование, сывороточный уровень МК сохранялся ниже целевого, причем у половины его значения были менее 300 мкмоль/л. В единственном аналогичном исследовании, проведенном А.К. Tausche и соавт. и оценивающим последовательное назначение аллопуринола и фебуксостата в клинической практике, целевого уровня МК в сыворотке крови (менее 360 мкмоль/л) на фоне терапии фебуксостатом достигли только 50% пациентов. При этом в нашем исследовании 48% пациентов принимали фебуксостат в дозе 120 мг/сут, в цитируемой работе – только 12%, таким образом, стратегия лечения до достижения цели не была реализована [14]. Важно, что только 43,1% пациентов получали сопутствующую терапию для профилактики обострений. В нашем исследовании таких было 91,0%. Крайне редкая вероятность развития НР (2,6%), продемонстрированная в работе А.К. Tausche и соавт., была зафиксирована и в нашем исследовании.

Во многом схожим по дизайну с нашим исследованием было исследование А. Becker и соавт. В нем фебуксостат назначался пациентам с предшествующей неэффективностью аллопуринола. Через 52 недели от начала терапии фебуксостатом в дозах 80–120 мг/сут уровень МК менее 360 мкмоль/л сохранялся у 67% [15].

В недавно проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой исследовании, задачей которого был анализ практического применения федеральных клинических рекомендаций по лечению подагры, показано, что при последовательном назначении максимальных доз аллопуринола и фебуксостата достичь уровня МК сыворотки менее 360 мкмоль/л возможно у 92% пациентов, а при дифференциации по целевому уровню МК – у 79% [13]. Однако эффективность терапии оценивалась всего через 12 недель от ее начала. Таким образом, в случае выбора целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л для всех участников данные были бы более впечатляющими, а сравнение результатов с иными работами более простым, однако, как

было подчеркнуто выше, исходная градиция цели терапии (достижение искомого уровня МК) полностью согласуется с большинством современных рекомендаций по лечению подагры [5, 16–18].

Еще один важный результат исследования – статистически значимое увеличение рСКФ по завершении 26-недельного периода наблюдения. Данный факт принципиально важен с учетом сосуществования концептуально разных подходов к назначению уратснижающих препаратов: от неприятия [19] до неукоснительного требования назначать сразу после постановки диагноза, не оценивая частоту приступов артрита, сывороточный уровень МК и наличие сопутствующих заболеваний [17].

Если исходить из риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также развития и прогрессирования ХБП, то при подагре он опосредован не столько наличием сопутствующей патологии, сколько наличием локального (сосудистая стенка, тубулоинтерстициальный аппарат почек) и системного воспаления, связанного с отложением кристаллов уратов и гиперурикемией [12]. Так, в исследовании J.A. Singh и соавт. было проанализировано влияние подагры на риск развития ХБП у 1 699 613 лиц старше 65 лет [20]. Общие показатели заболеваемости ХБП при установленном диагнозе «подагра» или отсутствии такового составили 78,1 и 15,6 на 1000 человеко-лет соответственно. Даже при использовании наиболее строгой модели, включающей коррекцию по индексу коморбидности Charlson – Romano, наличие определенных заболеваний (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, ожирение и т.д.), отношение рисков (ОР) развития ХБП при подагре составило 2,59 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,54–2,63) [20].

Согласно результатам ретроспективного когортного исследования D.H. Jaffe и соавт., смертность среди пациентов с подагрой в возрасте как младше 55 лет, так и старше 55 лет была значительно выше при наличии ХБП. Так, пятилетняя смертность от всех причин оказалась выше среди пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. Для популяции моложе 55 лет ОР составило 1,65 (95% ДИ 1,01–2,71), 55-летних и старше – 1,50 (95% ДИ 1,37–1,65) [21].

По нашему мнению, важен и факт безуспешного предшествующего приема аллопуринола, что не повлияло на положительную динамику СКФ.

Различия в динамике рСКФ на фоне приема низких доз аллопуринола и фебуксостата прослеживаются только через шесть месяцев от начала лечения, при этом фебуксостат демонстрирует более выраженный ренопротективный эффект [10]. Динамика СКФ до начала и по завершении терапии аллопуринолом нам не была доступна. Однако благоприятное влияние на функцию почек могла оказать замена аллопуринола на фебуксостат. Согласно данным, представленным T. Tsuji и соавт., двухлетний прием аллопуринола ассоциировался с постепенным снижением рСКФ, как и в случае замены аллопуринола на фебуксостат, при этом



исходное назначение фебуксостата позволяло сохранять средние значения рСКФ на прежнем уровне [8]. Можно также предположить, что ренопротективный эффект фебуксостата в большей степени реализуется у пациентов с исходно нормальной или умеренно сниженной функцией почек, тогда как при наличии клинически значимого снижения рСКФ он может быть меньшим. Так, стратификация в зависимости от стадии ХБП показала, что применение фебуксостата в течение полугода пациентами с нормальной или слегка сниженной рСКФ способствовало достоверному увеличению данного показателя [22]. У страдающих ХБП С2–4 он оставался стабильным [22]. Возможно, что реализация ренопротективного эффекта ингибиторов ксантиноксидазы в целом зависит от того, насколько проводимая терапия эффективна в отношении сыровоточного уровня МК – как минимум достижения такого уровня МК, при котором образование кристаллов уратов маловероятно, а уже имеющиеся кристаллы могут полностью раствориться. Так, первый успешный опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой и НР на фоне терапии аллопуринолом был получен вскоре после регистрации препарата в Российской Федерации. Установлено, что даже относительно непродолжительное по времени применение фебуксостата способно почти полностью редуцировать подкожные тофусы огромных размеров [23]. Насколько это применимо по отношению к кристаллам уратов в почках, пока неясно, однако вероятность их формирования в мозговом веществе почек довольно высока, что подтверждают данные исследования Т. Bardin и соавт. Исследователи

убедительно доказали, что сонографические признаки отложения кристаллов уратов имеют место у 36% лиц с нелеченой подагрой. По мнению ученых, это подтверждает гипотезу о микрокристаллической природе нефропатии при подагре, преимущественно наблюдаемой у нелеченых пациентов, которую следует рассматривать в качестве важной мишени уратснижающей терапии независимо от клинических проявлений [24].

## Выводы

Можно предположить, что своевременное назначение уратснижающих препаратов, в частности фебуксостата, адекватное лечение, направленное на поддержание уровня МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л, а также менее 300 мкмоль/л, могут быть важнейшими условиями не только достижения стойкой ремиссии заболевания, но и предотвращения развития и замедления прогрессирования почечной недостаточности при ее наличии. В этой связи определяющими могут быть крупные, тщательно продуманные исследования, направленные на анализ реальных возможностей такой терапии в отношении почечной функции. ☼

## Конфликт интересов

*Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования, государственный регистрационный № 123041800013-3.*

*Все авторы принимали участие в разработке концепции исследования, обследовании пациентов и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

## Литература

1. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (2): 186–191.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 1: 5–7.
3. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020; 50 (3S): S11–S16.
4. Pisaniello H.L., Lester S., Gonzalez-Chica D., et al. Gout prevalence and predictors of urate-lowering therapy use: results from a population-based study. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 143.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2017.
6. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59 (11): 1540–1548.
7. Liu X., Qiu Y., Li D., et al. Effectiveness of drug treatments for lowering uric acid on renal function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 690557.
8. Tsuji T., Ohishi K., Takeda A., et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018; 22 (6): 1300–1308.
9. Hsu Y.O., Wu I.W., Chang S.H., et al. Comparative renoprotective effect of febuxostat and allopurinol in predialysis stage 5 chronic kidney disease patients: a nationwide database analysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 107 (5): 1159–1169.
10. Yang N., Cao B. Low-dose febuxostat exhibits a superior renal-protective effect and non-inferior safety profile compared to allopurinol in chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia: a double-centre, randomized, controlled study. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2022; 47 (12): 2214–2222.
11. Stamp L.K., Farquhar H., Pisaniello H.L., et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (10): 633–641.



12. Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G., Lanaspá M.A., et al. Uric acid and chronic kidney disease: still more to do. *Kidney Int. Rep.* 2022; 8 (2): 229–239.
13. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020; 14 (2): 97–103.
14. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study. *Int. J. Rheumatol.* 2014; 2014: 123105.
15. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (23): 2450–2461.
16. Richette P., Doherty M., Pascual E., et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (1): 29–42.
17. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M., et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine.* 2020; 87 (5): 395–404.
18. Neilson J., Bonnon A., Dickson A., Roddy E. Gout: diagnosis and management – summary of NICE guidance. *BMJ.* 2022; 378: o1754.
19. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A., et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166 (1): 58–68.
20. Singh J.A., Cleveland J.D. Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 93.
21. Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A., et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol.* 2019; 3: 11.
22. Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3): 140–147.
23. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. *Современная ревматология.* 2017; 11 (3): 81–84.
24. Bardin T., Nguyen Q.D., Tran K.M., et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 218–226.

### The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study

M.S. Yeliseyev, PhD, M.N. Chikina, O.V. Zhelyabina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maksim S. Yeliseyev, elicmax@yandex.ru

**Objective:** to evaluate the effect of febuxostat therapy on the probability of achieving the target serum uric acid (UA) level and kidney function in patients with gout.

**Material and methods.** A single-center prospective observational study included patients over the age of 18 with a diagnosis of gout, a negative experience of taking allopurinol and a serum UA level of more than 360 mmol/l. All patients were prescribed febuxostat at a dose of 80 mg/day. According to the recommendations of the experts of the Association of Rheumatologists of Russia (ARR), in case of failure to reach the target level of UA in the blood serum (less than 360 mmol/l or 300 mmol/l), the dose of febuxostat was increased to 120 mg/day in the absence of contraindications, in particular preventive administration of anti-inflammatory drugs.

Serum levels of creatinine, UA, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, as well as indicators provided by the general blood test were determined. The dynamics of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was also evaluated.

The follow-up period was 26 weeks.

**Results.** The study involved 80 patients, 75 (94%) of whom completed the study. In 40 (50%) patients, the serum UA level of less than 360 mmol/l was selected as the target, in the remaining 40 (50%) – less than 300 mmol/l. Febuxostat at a dose of 80 mg/day was received by 28 (52%) patients, at a dose of 120 mg/day – 26 (48%). The target level of UA was achieved in 54 (72%) patients out of 75 who completed the study. The serum creatinine level decreased from  $103.6 \pm 24.9$  to  $100.1 \pm 23.9$  mmol/l, but the differences were not statistically significant ( $p = 0.25$ ). At the same time, a statistically significant increase in the mean eGFR value was noted – from  $74.10 \pm 21.00$  to  $77.6 \pm 20.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p = 0.033$ ).

**Conclusion.** Therapy with febuxostat in strict compliance with clinical recommendations for the treatment of gout ARR allows to achieve the target level of UA in serum in 72% of patients and is accompanied by an improvement in renal function.

**Key words:** gout, febuxostat, uric acid target level, glomerular filtration rate, chronic kidney disease



<sup>1</sup> Иркутский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Иркутская  
городская  
клиническая  
больница № 1

# Современная фармакотерапия при гранулематозе с полиангиитом

М.В. Карнакова, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Н. Калягин, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.В. Антипова<sup>2</sup>,  
К.Б. Витвицкая<sup>2</sup>, Е.Э. Раднаева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Калягин, akalagin@mail.ru

Для цитирования: Карнакова М.В., Калягин А.Н., Антипова О.В. и др. Современная фармакотерапия при гранулематозе с полиангиитом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-22-26

*Гранулематоз с полиангиитом, диагностика которого в последнее время улучшается, относится к группе АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Данная нозология отличается тяжелым прогрессирующим течением, чаще затрагивающим лор-органы, легкие и почки, и резким снижением качества и продолжительности жизни.*

*У многих пациентов своевременная анти-В-лимфоцитарная терапия высокоэффективна и позволяет достичь стойкой ремиссии. Не менее перспективной представляется анти-С5а-терапия.*

*В статье представлен клинический случай гранулематоза с полиангиитом у молодого больного с развитием деструкции легких, быстрой положительной клинической и лабораторной динамикой на фоне адекватной патогенетической терапии.*

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом, анти-В-лимфоцитарная терапия, ритуксимаб

## Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, представляет собой некротизирующий васкулит сосудов малого и среднего калибра, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Номенклатура АНЦА-ассоциированных системных васкулитов включает гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа – Стросса) [1].

Первое наблюдение было сделано немецким студентом Х. Клингером в 1931 г. Пять лет спустя немецкий патологоанатом Ф. Вегенер описал три случая особого поражения мелких и средних сосудов с гранулематозным воспалением и определил это заболевание как отдельную форму васкулита [2]. Современная номенклатура системных васкулитов представлена на конференции в г. Чапел-Хилл (США) в 2012 г., где также впервые официально был введен термин «гранулематоз с полиангиитом» [3].

Как было отмечено ранее, существенную роль в патогенезе гранулематоза с полиангиитом играют АНЦА. Выделяют классические, или цитоплазматические, АНЦА к протеиназе 3 и перинуклеарные АНЦА к миелопероксидазе, эластазе и другим фер-

ментам. Атакуя нейтрофилы, АНЦА приводят к их дегрануляции и разрушению с развитием воспалительных реакций. Наиболее важную роль в патогенезе, предположительно, играют В-клетки, поскольку они продуцируют АНЦА, вызывают дисбаланс в подтипах Т-клеток и/или цитокин-хемокиновых сетях. Относительно недавно была установлена роль альтернативного пути комплемента, что способствовало инициации исследований антагониста человеческого рецептора С5а (авакопана), продемонстрировавших обнадеживающие результаты [4]. ГПА отмечается среди всех расовых групп, однако чаще им страдают представители европеоидной расы. В Европе распространенность ГПА составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения. При этом в Северной Европе частота встречаемости патологии выше. Так, ежегодная первичная заболеваемость составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения. Большая распространенность ГПА по сравнению с иными системными васкулитами в странах Северной Европы и России, вероятно, связана с лучшей информированностью врачей о данной нозологии и диагностическими возможностями [5, 6].

Патология с одинаковой частотой встречается у лиц обоего пола, может наблюдаться в разных возрастных группах.





### Клинические особенности

ГПА характеризуется некротизирующим гранулематозным поражением дыхательных путей, васкулитом и гломерулонефритом. Поскольку в подавляющем большинстве случаев при ГПА в патологический процесс вовлекаются верхние дыхательные пути, поражение лор-органов может быть первым клиническим проявлением [7]. Поражение полости носа и околоносовых пазух отмечается более чем в 80% случаев, органов слуха – примерно в 35% [6, 8].

Вовлечение в патологический процесс легких наблюдается у 60–80% больных в виде маломанифестных и манифестных клинических форм, а также угрожающего жизни кровотечения. Клинические проявления включают кашель, кровохарканье, инспираторную одышку и боль в груди [9]. К рентгенологическим признакам ГПА следует отнести округлые очаги и образования, довольно часто с явлениями полостного распада, существенно реже с изменениями в легких в виде консолидации и/или матового стекла [5, 9–13]. Нарушения со стороны почек наблюдаются у 80% больных, причем при всех вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов имеет место сходная клиничко-морфологическая картина. ГПА может манифестировать с гломерулонефрита. Последний может присоединиться в ходе развертывания клинической картины ГПА.

Для ГПА типично формирование периорбитальной гранулемы, которая в ряде случаев может вызывать необратимую утрату зрения [9, 11].

Вследствие локализации патологического процесса в области орбит, лор-органов нередко возникают невриты V и VII пар черепно-мозговых нервов, а также мононевриты иных локализаций.

Поражение кожи представлено в виде язвенно-геморрагической экзантемы.

При ГПА системное воспаление также повышает риск поражения пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [9, 11].

### Диагностика

Диагноз ГПА устанавливается с помощью клинической оценки, серологических тестов на АНЦА с цитоплазматическим типом иммунофлуоресцентного свечения и гистологического исследования [9]. При биопсии слизистых оболочек в зоне поражения выявляются признаки васкулита и гигантоклеточные некротизирующие гранулемы, почек – пролиферативный гломерулонефрит с полулуниями, а также фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол [9].

### Выживаемость

При поражении почек десятилетняя выживаемость больных составляет 40%, в его отсутствие – до 70% [8, 9].

### Ведение больных

С учетом полисистемности поражения, агрессивного течения и серьезности прогноза для своевременной диагностики и эффективного лечения ГПА необходим мультидисциплинарный подход, включая учас-

тие не только ревматологов, но и оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, стоматологов, нефрологов, а также офтальмологов [7, 9, 11].

В настоящее время стандартное лечение тяжелого ГПА для достижения ремиссии включает непродолжительную индукционную терапию глюкокортикоидами в сочетании с анти-В-клеточными препаратами (ритуксимабом), реже с циклофосфамидом.

Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что индукционные режимы с уменьшенными дозами глюкокортикоидов не уступают ранее использованным более высокодозным схемам.

В качестве поддерживающей терапии в серии исследований установлено превосходство ритуксимаба над азатиоприном или метотрексатом [4].

Необходимы также мероприятия по снижению риска развития коморбидных заболеваний и осложнений [9–11]. Известно, что легочные полости склонны к инфицированию, а инфекционные осложнения – важная причина летальности. Именно поэтому ограничивается использование неселективных иммуносупрессоров (циклофосфамида, метотрексата, азатиоприна и др.) [5, 13]. Нередки и другие проявления мощной иммуносупрессии, в частности саркома Капоши [14, 15].

Современные генно-инженерные средства отличаются более высокой безопасностью и эффективностью. В частности, в *post hoc*-анализе, проведенном X. Ruéchal и соавт., из 194 пациентов с ГПА ремиссия через шесть ( $\pm$  два) месяцев была достигнута у 73,1% принимавших ритуксимаб и 40,1% получавших циклофосфамид (относительный риск 1,82 при 95%-ном доверительном интервале 1,22–2,73, разница рисков 33,0% при 95%-ном доверительном интервале 12,2–53,8%) [16]. Аналогичные результаты были достигнуты в подгруппах пациентов с впервые диагностированным ГПА и длительным его течением.

Использование анти-С5а-агента авакопана может стать новым бесстероидным терапевтическим подходом.

C. Alihosseini и соавт. проанализировали результаты 52-недельного клинического испытания ADVOCATE и 12-недельного клинического испытания CLEAR с целью оценки безопасности и эффективности нового анти-С5а-агента авакопана [17]. В исследовании ADVOCATE частота достижения ремиссии составила 65,7 и 54,9% в группах авакопана и плацебо соответственно. В исследовании CLEAR значения Бирмингемского индекса активности васкулита улучшились на 50% и более у 86,4% принимавших авакопан и 70,0% получавших преднизолон.

Селективные ингибиторы С5а можно рассматривать в качестве средств для монотерапии васкулитов [18]. В настоящее время препарат авакопан в Российской Федерации не зарегистрирован.

### Клинический случай

Проведено наблюдение за пациентом Л. 37 лет с ГПА, у которого отмечались полиорганное поражение и прогрессирующая деструкция типичных для ГПА



локусов. Согласно результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), адекватная патогенетическая терапия ритуксимабом способствовала быстрой положительной динамике, что согласуется с данными литературы [19].

В 2019 г. пациент Л. отметил выделения из носа, периодически – корочки в носу. Оториноларингологом выполнена МСКТ, по результатам которой выявлена картина острого синусита. Назначены антибактериальные препараты без контроля эффективности.

Через несколько месяцев повышение температуры до 39 °С с эпизодами по несколько дней. Больной связывал это с переохлаждением. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты. За шесть месяцев похудел на 30 кг.

В конце 2019 г. появились кашель с мокротой, одышка при незначительной физической нагрузке, повышение температуры сохранялось.

В январе 2020 г. пациент Л. был госпитализирован в пульмонологическое отделение с подозрением на пневмонию, по поводу которой получал антибактериальную терапию. В общем анализе крови отмечалась легкая анемия (уровень эритроцитов –  $4,0 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина –  $10^6 г/л$ ), небольшой лейкоцитоз ( $12,4 \times 10^9/л$ ) с палочкоядерным сдвигом (10%), увеличение скорости оседания эритроцитов до 62 мм/ч. В общем анализе мочи минимальные протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Фтизиатр исключил туберкулезную этиологию процесса, а оториноларинголог выявил двусторонний гайморит и этмоидит справа в сочетании с повышением титра АНЦА-антител и установил диагноз ГПА. Пациент Л. был переведен в ревматологическое отделение Иркутской городской клинической больницы № 1, где в дальнейшем проходил стационарное лечение.

В отделении больному была выполнена МСКТ придаточных пазух носа. Обнаружены признаки искривления носовой перегородки влево, сфеноидита,

фронтита, ринита и разрушения медиальных стенок обеих верхнечелюстных пазух. Согласно результатам МСКТ органов грудной клетки, выявлены затемнение обоих легких с очагами деструкции и медиастинальная лимфаденопатия.

На консилиуме установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, высокая активность, ринит, полисинусит, деструкция медиальных стенок верхнечелюстных пазух, правосторонний тубоотит, очаговая инфильтрация легких с полостями деструкции, медиастинальная лимфаденопатия, миокардит, лихорадка, похудение, анемия легкой степени, нефрит с мочевым синдромом (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле по СКД-ЕРІ, – 123 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, хроническая болезнь почек С1), АНЦА-антитела (антитела к протеиназе 3), антинуклеарные антитела.

С целью индукции ремиссии проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 250 мг и циклофосфамидом в дозе 1000 мг. Далее назначен метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут *per os*. Разработана схема снижения дозы глюкокортикоидов. Рекомендованы препараты кальция и витамина D, а также профилактический прием сульфаметоксазола/триметоприма. На фоне низкой активности болезни рекомендована вакцинация от пневмококковой инфекции и гриппа. Составлен план дальнейшего ведения пациента, и рекомендовано амбулаторное наблюдение ревматолога по месту жительства.

Предполагалось, что во время следующей госпитализации будет инициирована анти-В-клеточная терапия. Однако с повторной госпитализацией возникли трудности в связи с продолжительным периодом противоэпидемических мероприятий по поводу COVID-19, что соответствовало ситуации в других медицинских учреждениях [20].

В период пандемии связь с пациентом была утрачена. На фоне позитивной динамики после индукционной терапии пациент Л. нерегулярно принимал препараты, у профильного специалиста не наблюдался.

В июне 2022 г. больной был госпитализирован в хирургическое отделение с диагнозом «легочное кровотечение». Проведена эмболизация легочной артерии, и больной был переведен в ревматологическое отделение с жалобами на головную боль, боль в тазобедренных суставах. Согласно результатам МСКТ органов грудной клетки, имели место множественные неправильной и округлой формы полостные очаги диаметром 11–30 мм в обоих легких, с четкими контурами, толстой стенкой, перифокально с паренхиматозными тяжами (рис. 1).

При проведении МСКТ придаточных пазух носа обнаружены плотные скопления в левой верхнечелюстной и решетчатой пазухах, дефекты медиальных стенок верхнечелюстных пазух, дефект хрящевой части носовой перегородки, деструкция средних, а также частично верхних и нижних носовых раковин, остеолиз верхней челюсти справа (рис. 2). Рентгенография таза в прямой проекции позволила верифициро-

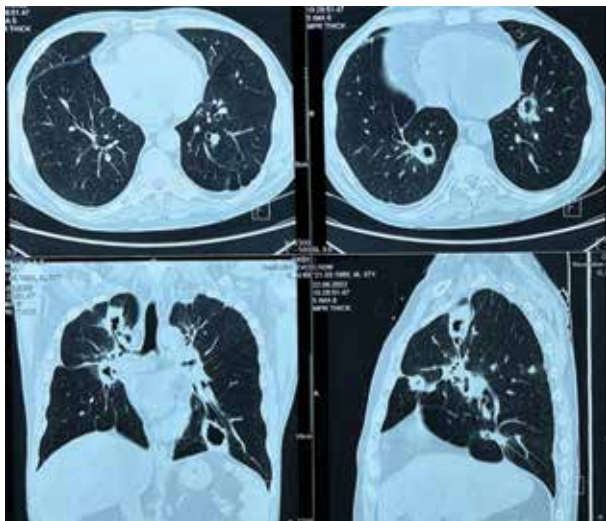


Рис. 1. Множественные полостные очаги в обоих легких



вать двусторонний остеонекроз головок бедренных костей.

На консилиуме ревматологов с учетом тяжести состояния больного и высокой активности процесса принято решение о назначении ритуксимаба в дозе 1000 мг дважды с интервалом четыре недели, далее – каждые шесть месяцев. Из-за сохранения риска заражения коронавирусной инфекцией больному введен комбинированный препарат антител к коронавирусу (тиксагевимаб + цилгавимаб). Определена поддерживающая доза преднизолона – 7,5 мг/сут.

Через три месяца после первого курса ритуксимаба у пациента Л. наблюдалась выраженная клиническая (значительное уменьшение головной боли) и лабораторная положительная динамика. Уровень гемоглобина увеличился с 97 до 143 г/л, скорость оседания эритроцитов уменьшилась с 39 до 14 мм/ч, уровень С-реактивного белка – с 164,7 до 4,0 мг/л.

Согласно данным МСКТ пазух носа и органов грудной клетки, отмечена стабилизация процесса. МСКТ органов грудной клетки: картина участков пневмофиброза легких в проекции ранее существовавших полостей деструкции, ателектаз S3 левого легкого (рис. 3).

На данный момент времени пациенту установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, умеренная активность, инфильтрация легких с множественными полостями деструкции с исходом в очаговый фиброз, эндovasкулярная эмболизация сосудов легких микроэмболами (от 13 июня 2022 г.), хронический правосторонний гнойный мезотимпанит, хронический атрофический ринит, деструкция медиальных стенок верхнечелюстных пазух, остеонекроз верхней челюсти справа, медиастинальная лимфаденопатия, миокардит, лихорадка, похудение, нефрит с мочевым синдромом (хроническая болезнь почек С1), АНЦА (анти-тела к протеиназе 3), остеонекроз головок бедренной кости с обеих сторон, вторичный остеоартрит тазобедренных суставов третьей стадии, функциональная недостаточность третьего функционального класса.

В представленном клиническом наблюдении на фоне терапии ритуксимабом было достигнуто выраженное улучшение клинико-лабораторной и рентгенологической картины ГПА при изначально неблагоприятном течении, полисистемном поражении, развитии массивной деструкции легких. Ряд исследователей сообщают о высокой частоте ремиссии (до 80%) при ГПА у пациентов с полостями распада, в том числе в случаях, рефрактерных к стандартной терапии [11, 12].

Хорошая переносимость терапии и отсутствие инфекционных осложнений позволили рекомендовать продолжить лечение у данного больного и стремиться

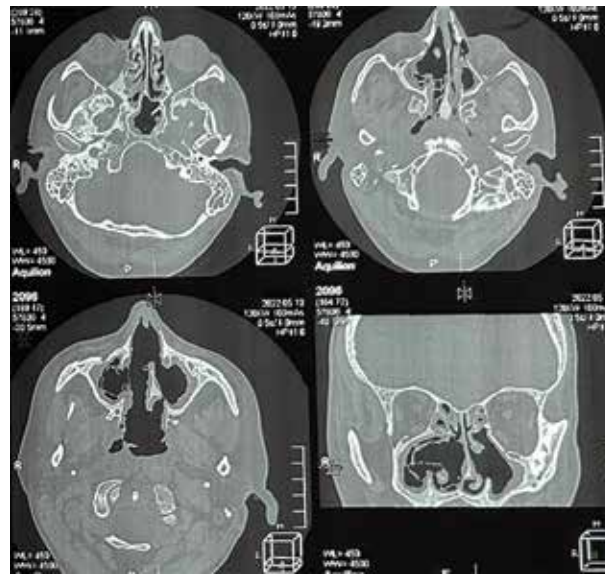


Рис. 2. Деструкция стенок верхнечелюстных пазух, остеонекроз верхней челюсти справа

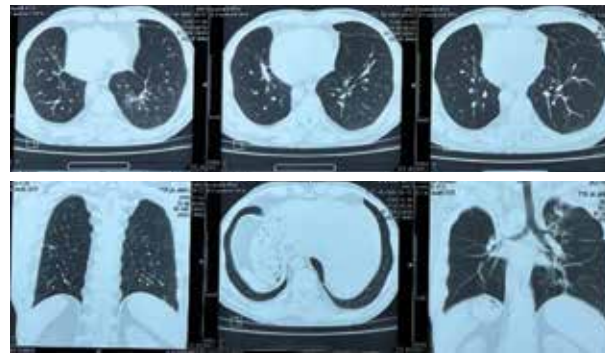


Рис. 3. Формирование очагов пневмосклероза на месте деструктивных изменений в легких

ся к достижению низкой активности болезни или ремиссии.

### Заключение

ГПА является наиболее распространенным АНЦА-ассоциированным васкулитом. Для него характерно поражение легких, почек, лор-органов, а также лихорадка, похудение и др.

Тактика лечения ГПА долгие годы включала использование высоких доз глюкокортикоидов, а также базисных противовоспалительных средств (циклофосфида, метотрексата, азатиоприна и др.). В настоящее время применяются умеренные дозы глюкокортикоидов, а также анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб). ☼

### Литература

1. Ringwald M., Chevalley D., Bongard C., et al. Granulomatosis with polyangiitis: what's new? Rev. Med. Suisse. 2023; 19 (821): 674–679.
2. Garlapati P., Qurie A. Granulomatosis with polyangiitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.



- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11.
- Ross C., Makhzoum J., Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur. J. Rheumatol.* 2022; 9 (3): 153–166.
- Сафонова Т.Д., Шейх Ж.В. Современные представления о распространенности, патоморфологии и диагностике гранулематоза с полиангиитом с поражением легких (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2021; 25 (3): 97–108.
- Bataille P.M., Durel C.A., Chauveau D., et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *J. Autoimmun.* 2022; 133: 102910.
- Сизых Т.П., Гуртовая Г.П., Батороев Ю.К. и др. Гранулематоз Вегенера. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 1999; 18 (3): 65–69.
- Greco A., Marinelli C., Fusconi M., et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29 (2): 151–159.
- Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. М., 2017 // [https://vrachnauchebe.ru/klin\\_rek/diagnostika-i-lechenie-sistemnyh-vaskulitov/?ysclid=li1nfacsa292135164](https://vrachnauchebe.ru/klin_rek/diagnostika-i-lechenie-sistemnyh-vaskulitov/?ysclid=li1nfacsa292135164) (дата обращения 01.05.2023).
- Болдарева Н.С., Злобина Т.И., Антипова О.В. и др. Поражение легких при гранулематозе Вегенера. *Современные проблемы ревматологии.* 2005; 2: 119–122.
- Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А., Марченкова М.С. Гранулематоз с полиангиитом в практике врача-пульмонолога. *Практическая пульмонология.* 2020; 2: 64–68.
- Бекетова Т.В., Бабак В.В., Супрун М.Д. и др. Эффективность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом при гранулематозе с полиангиитом с тяжелым деструктивным поражением легких. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (3): 357–361.
- Мазуров В.И., Беляева И.Б., Чудинов А.Л., Инамова О.В. Осложнения и причины летальности у пациентов с первичными некротизирующими системными васкулитами. *Медицинский алфавит.* 2021; 33: 30–34.
- Злобина Т.И., Осипок Н.В., Якубович А.И. и др. Саркома Капоши, ассоциированная с гранулематозом Вегенера. *Научно-практическая ревматология.* 2004; 42 (1): 92–93.
- Якубович А.И., Злобина Т.И., Калягин А.Н. и др. Случай развития иммуносупрессивной саркомы Капоши у больного гранулематозом Вегенера. *Клиническая дерматология и венерология.* 2005; 3 (1): 11–14.
- Pu chal X., Iudici M., Perrodeau E., et al. Rituximab vs cyclophosphamide induction therapy for patients with granulomatosis with polyangiitis. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (11): e2243799.
- Alihosseini C., Kopelman H., Zaino M., Feldman S.R. Avacopan for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann. Pharmacother.* 2023; 10600280231161592.
- Бекетова Т.В. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (1): 75–79.
- Masiak A., Zdrojewski Z. Relapsing granulomatosis with polyangiitis with severe lung and upper respiratory tract involvement successfully treated with rituximab. *Reumatologia.* 2017; 55 (4): 208–212.
- Глуткина Н.В., Матвейчик А.И., Добровольская Т.В. и др. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): особенности диагностики в условиях COVID-19 инфекции (клинический случай). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2021; 19 (3): 331–334.

## Modern Pharmacotherapy for Granulomatosis with Polyangiitis

M.V. Karnakova, PhD<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.V. Antipova<sup>2</sup>, K.B. Vitvitskaya<sup>2</sup>, E.E. Radnaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University

<sup>2</sup> Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1

Contact person: Aleksey N. Kalyagin, akalagin@mail.ru

*Granulomatosis with polyangiitis is a disease from the group of ANCA-associated systemic vasculitis, the diagnosis of which has recently improved. This nosology is characterized by a severe progressive course, affecting most often the upper respiratory organs, lungs and kidneys, and dramatically reduces the quality and life expectancy of patients. In many patients, timely anti-B-lymphocyte therapy is highly effective and achieves stable remission. No less promising and anti-C5a therapy.*

*The article presents a clinical case of granulomatosis with polyangiitis in a young patient with a polysystemic lesion, the development of lung destruction and rapid positive clinical and laboratory dynamics against the background of adequate pathogenetic therapy.*

**Key words:** granulomatosis with polyangiitis, anti-B-lymphocyte therapy, rituximab



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**





<sup>1</sup> Иркутский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Иркутская  
городская  
клиническая  
больница № 1

# Остеоартрит суставов кистей: обзор современных рекомендаций

А.Н. Калягин, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, О.В. Антипова<sup>2</sup>, Г.М. Синькова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Т.М. Максикова, к.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Калягин, akalagin@mail.ru

Для цитирования: Калягин А.Н., Антипова О.В., Синькова Г.М., Максикова Т.М. Остеоартрит суставов кистей: обзор современных рекомендаций. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-28-32

*В статье рассмотрены ключевые проблемы распространенности, клиники и диагностики остеоартрита суставов кистей. Отдельное внимание уделено обзору современных рекомендаций по ведению больных с данной формой остеоартрита, включая использование немедикаментозных и медикаментозных методов. Проведен сравнительный анализ рекомендаций EULAR, OARSI и ACR. Сделан акцент на возможности применения комбинированного препарата хондроитина сульфата (АМБЕНЕ®БИО), доказавшего высокую эффективность при различных локализациях остеоартрита, в том числе остеоартрита суставов кистей. Данные основаны на протоколе КОЛИБРИ и его анализе post hoc.*

**Ключевые слова:** остеоартрит суставов кистей, хондроитина сульфат, АМБЕНЕ®БИО, АМБЕНЕ®ХОНДРО, рекомендации по лечению

## Введение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа суставных болезней, представляющая собой серьезную медико-социальную проблему.

Согласно данным исследований 2006 г., в популяции разных стран распространенность ОА оценивалась в пределах 11–13% [1]. Однако последние публикации свидетельствуют о том, что частота встречаемости ОА увеличилась на 113,25%. Так, с 1990 по 2019 г. количество больных возросло с 247,51 до 527,81 млн. При этом наибольшее число случаев приходится на возрастную категорию от 55 до 70 лет [2]. Согласно данным официальной статистики, в целом в Российской Федерации за период с 2010 по 2014 г. общая заболеваемость ОА повысилась на 12,1% [3]. Аналогичная динамика отмечена во многих регионах России [4, 5].

Наиболее распространенными формами являются ОА коленных и тазобедренных суставов. Однако нередко случаи ОА мелких суставов кистей [2].

## Клинические особенности

Поражение мелких суставов кистей требует широкого дифференциального диагноза, так как может встречаться не только при ОА.

Один из основных симптомов – боль в мелких суставах кистей. Настороженность в отношении иной причины боли в суставах должны вызвать раннее

появление симптомов (до наступления менопаузы), вовлечение пястно-фаланговых суставов, признаки артрита, кожный псориаз у больного или членов его семьи [6, 7].

При ОА суставов кистей наблюдаются их тугоподвижность, кратковременная утренняя скованность, неловкость при взятии предметов в руку, формирование слегка болезненных узелковых деформаций (*digitorum nodi*). Узелки представляют собой остеофиты, часто сопровождаемые пролиферативными и отечными изменениями параартикулярных структур. Узелковое поражение дистальных межфаланговых суставов получило название «узелки Гебердена», проксимальных – «узелки Бушара». Располагаясь по боковым поверхностям суставов, узелки вызывают увеличение сустава и придают пальцам веретенообразный вид.

В силу наследственной предрасположенности следует уточнить семейный анамнез в отношении ОА мелких суставов кистей [6–9].

ОА мелких суставов кистей нередко сопровождается умеренным воспалением. Как следствие, помимо перечисленных выше признаков при лабораторном исследовании может фиксироваться небольшое повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, при ультразвуковом исследовании – утолщение синовиальной оболочки и легкая экссудация.



Прогноз при эрозивной форме менее благоприятный, чем при неэрозивной форме [8, 9].

При ОА любой локализации повышен риск развития и прогрессирования коморбидной патологии, в частности сердечно-сосудистой [10, 11]. Это связано с развитием субклинического воспаления, а также с систематическим применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [10].

### Диагностика

Для диагностики ОА суставов кистей с 1991 г. применяются критерии Альтмана с чувствительностью 93% и специфичностью 91% (табл. 1) [12].

Обзорная рентгенография кистей в прямой проекции, когда обе кисти находятся рядом на одной пленке, позволяет увидеть рентгенологическую картину. При этом выявляются характерные признаки ОА, такие как уменьшение величины суставных щелей, субхондральный остеосклероз и остеофитоз, субхондральные кисты, а при эрозивной форме – субхондральные эрозии.

Определение стадии патологического процесса по рентгенологическим данным осуществляется по классификации Kellgren – Lawrence [13–15].

В настоящее время широко используются современные методы визуализации, в частности магнитно-резонансная томография [16].

### Ведение больных

Вопросы ведения больных ОА суставов кистей являются одними из широко обсуждаемых в российской [7–9, 17, 18] и зарубежной [19] литературе. Предполагается, что лечение должен осуществлять специалист первичного звена – врач-терапевт или врач общей практики (семейный врач). Привлечение врача-ревматолога возможно в трудных ситуациях, при неэффективности проводимой терапии и возникновении побочных эффектов [18].

Целями терапевтических мероприятий являются сохранение функциональных возможностей кистей, высокого качества жизни, а также купирование боли и скованности [17].

Терапевтические мероприятия включают немедикаментозные (табл. 2) и медикаментозные (табл. 3) методы. Важным направлением лечения признаны немедикаментозные методы. В сравнительном анализе рекомендаций по немедикаментозной терапии, выполненном S.E.S. Terpstra и соавт. (2022 г.), от-

Таблица 1. Критерии диагностики ОА суставов кистей

Клинические данные	Рентгенологические данные
Боль или скованность в сочетании с тремя из четырех критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ плотные узелки в области <math>\geq 2</math> суставов из 10 оцениваемых*</li> <li>■ плотные узелки в области <math>\geq 2</math> дистальных межфаланговых суставов</li> <li>■ <math>&lt; 3</math> припухших пястно-фаланговых суставов</li> <li>■ деформация по крайней мере 1 из 10 оцениваемых суставов*</li> </ul>	Изменения по крайней мере в 1 суставе кисти, соответствующие стадии II и более по классификации Kellgren – Lawrence Изменения по крайней мере в 2 суставах кисти, соответствующие стадии II и более по классификации Kellgren – Lawrence Изменения, соответствующие стадии II и более по классификации Kellgren – Lawrence, в 2 из 3 групп суставов (дистальные межфаланговые суставы, проксимальные межфаланговые суставы, первые запястно-пястные суставы) Счет Альтмана $\geq 1$ , остеофит или сужение суставного пространства в $\geq 1$ суставе кисти

\* Второй и третий дистальные межфаланговые суставы, второй и третий проксимальные межфаланговые суставы и первые запястно-пястные суставы обеих кистей.

Таблица 2. Немедикаментозные методы лечения ОА суставов кистей

Виды мероприятий	EULAR (2018 г.)	OARSI (2019 г.)	ACR (2020 г.)
Упражнения	Следует учитывать для каждого пациента улучшение функции и мышечной силы	Важнейшая рекомендация	Настоятельно рекомендуются
Физиотерапия	Метод должен быть предложен каждому пациенту	Важнейшая рекомендация	Вероятная польза для большинства пациентов
Трудотерапия	Метод должен быть предложен каждому пациенту	НД	Вероятная польза для большинства пациентов
Образование	Метод должен быть предложен каждому пациенту	Важнейшая рекомендация	Настоятельно рекомендуется (программы самоэффективности и самоконтроля)
Ортезы	Следует рассматривать при ОА первого пальца кисти, рекомендуется длительное использование	НД	Настоятельно рекомендуются при ОА первого пальца кисти, условно для других суставов кисти
Вспомогательные устройства	Метод должен быть предложен каждому пациенту	НД	НД

Примечание: НД – нет данных.



Таблица 3. Медикаментозные методы терапии ОА суставов кистей

Виды мероприятий	EULAR (2018 г.)	OARSI (2019 г.)	ACR (2020 г.)
Парацетамол (ацетаминофен)	Может рассматриваться, предпочтительно в течение ограниченного периода времени, у отдельных пациентов, например если пероральные НПВП противопоказаны	Не поддерживается	Условно рекомендуется
НПВП пероральные	Эффективны, но следует рассматривать для приема в течение короткого периода времени в самой низкой эффективной дозе только из-за побочных эффектов	Условно рекомендуются	Настоятельно рекомендуются
НПВП локальные	Первый фармакологический выбор, предпочтительнее системного лечения из-за профиля безопасности	Условно рекомендуются	Условно рекомендуются
Трамадол	Рассматривается как альтернативный пероральный анальгетик	НД	Условно рекомендуется
Опиоиды, не содержащие трамадола	НД	Не поддерживаются	Условно не поддерживаются
SYSADOA	Хондроитина сульфат может быть использован для облегчения боли и улучшения функционирования	Не поддерживаются	Хондроитина сульфат условно рекомендуется
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов	Как правило, не следует применять у пациентов с ОА кисти, но могут рассматриваться у пациентов с отдельными болезненными суставами	Не поддерживаются	Условно рекомендуются

Примечание: НД – нет данных.

мечается, что акцент должен быть сделан на образовании больных, позволяющем эффективно применять различные способы управления болезнью, а также осознанно относиться к ее симптомам [19]. При ведении данных пациентов может применяться когнитивно-поведенческая терапия, а также тренинги по самоконтролю и повышению самооценки.

Пациенты должны использовать методы физической и реабилитационной медицины, включая лечебную (кистевую) гимнастику и физиотерапию. Эффективным также является использование ортезов, кинезиотейпирования, особенно при ОА первого запястно-пястного сустава.

Определенную роль могут сыграть иглорефлексо-терапия, оказывающая анальгетический эффект, а также бальнеотерапия и тепловое воздействие, в частности парафинотерапия.

Среди медикаментозных методов наибольшую ценность представляют НПВП, которые рекомендуется использовать непродолжительным курсом в минимально эффективной дозе. Рациональным также считается применение местных форм НПВП.

Использование ацетаминофена рассматривается как необоснованная стратегия. Данный препарат показан при непереносимости НПВП и применяется в течение ограниченного периода времени в минимально эффективной дозе.

В качестве анальгетика третьего ряда обоснованно назначение трамадола. Он показан при неэффективности или непереносимости вышеупомянутых средств.

В последнем проекте российских рекомендаций указывается на возможность использования дулоксетина и антиконвульсантов [18].

Основу медикаментозного лечения ОА составляют симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA) [19]. Так, в широко цитируемом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, проведенном С. Gabay и соавт. (2011 г.), с участием 162 больных ОА суставов кистей было отмечено более выраженное уменьшение боли, восстановление функции у получавших хондроитина сульфат в дозе 800 мг/сут по сравнению с принимавшими плацебо ( $p = 0,016$  и  $p = 0,008$  соответственно) [20]. В группе хондроитина сульфата также зарегистрировано снижение скованности в суставах кистей [20].

Внутрисуставное введение глюкокортикоидов при ОА суставов кистей считается нерациональным.

В отдельных случаях при ОА первого запястно-пястного сустава может проводиться инъекционная терапия гиалуроновой кислотой [18].





### Возможности использования комбинированного препарата хондроитина сульфата

Инъекционный препарат АМБЕНЕ®БИО относится к группе SYSADOA и содержит хондроитина сульфат, усиленный низкомолекулярными пептидами, аминокислотами и микроэлементами [21], что обеспечивает симптом- и структурно-модифицирующий эффекты.

В частности, в экспериментальном исследовании на фоне применения комбинированного препарата хондроитина сульфата зафиксирована положительная динамика клинико-лабораторных показателей, морфологической структуры тканевой суставки, в том числе цитоархитектоники хряща с уменьшением количества хондроцитов, подверженных апоптозу, особенно на финальных его стадиях, и обменных процессов в хондроцитах, а именно усиление синтетических процессов и оптимизация биополимерного состава матрикса суставного хряща [22].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности АМБЕНЕ®БИО при ОА различной локализации КОЛИБРИ включало 118 пациентов, в том числе 13 с ОА мелких суставов кистей, а post hoc-анализ – 233 пациентов, в том числе 21 с поражением суставов кистей. Длительность исследования в среднем составила  $330 \pm 14$  дней. Общее число визитов – четыре, включая первый скрининговый. Было отмечено уменьшение боли в мелких суставах кистей на 55% ( $p < 0,05$ ). При этом 54% больных прекратили прием НПВП ( $p < 0,05$ ). При оценке с помощью индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера в группе больных в целом отмечено уменьшение скованности на 48% ( $p < 0,05$ ), функциональных нарушений – на 43% ( $p < 0,05$ ). Выраженность боли при движении, определяемая по визуальной аналоговой шкале, снизилась на 50% ( $p < 0,05$ ), в покое – на 75% ( $p < 0,05$ ) [23].

Препарат продемонстрировал эффективность уже к моменту второго визита.

К моменту второго визита выраженность боли в кистях, оцениваемая с помощью Австралийского/Канадского индекса остеоартрита рук, уменьшилась на 33% ( $p < 0,05$ ), скованности – на 46% ( $p < 0,05$ ), функция суставов улучшилась на 25% ( $p < 0,05$ ), суммарные показатели – на 22% ( $p < 0,05$ ) [24].

Необходимо отметить, что эффективность упомянутого комбинированного препарата хондроитина сульфата была продемонстрирована и при других локализациях ОА – при поражении коленных и тазобедренных суставов, а также фасеточных суставов позвоночника [25].

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, курс лечения включает десять внутримышечных инъекций по 2 мл АМБЕНЕ®БИО через день. Указанный в протоколе КОЛИБРИ анальгетический эффект сохраняется до шести месяцев.

Эффект терапии парентеральной формой препарата может быть закреплен путем использования пероральной формы АМБЕНЕ®ХОНДРО [21–25].

### Заключение

Остеоартрит суставов кистей является актуальной проблемой современного здравоохранения.

Диагностика рассматриваемой формы ОА основывается на наличии боли в мелких суставах кистей, отягощенном семейном анамнезе в отношении данной патологии, а также выявлении изменений при рентгенографическом исследовании, прежде всего остеофитов, в ряде случаев – субхондральных эрозий.

Лечение ОА суставов кистей предполагает использование немедикаментозных (образование больных, лечебная гимнастика, бальнеотерапия, ортезирование и др.), а также медикаментозных методов. Широко используются анальгетики – местные и системные НПВП, а также препараты хондроитина сульфата. ☺

### Литература

1. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006; 20 (1): 3–25.
2. Long H., Liu Q., Yin H., et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (7): 1172–1183.
3. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (3): 266–270.
4. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Горяев Ю.А. Динамика заболеваемости остеоартрозом в г. Иркутске. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2005; 7: 187–190.
5. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (4): 416–422.
6. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2005; 50 (1): 97–101.
7. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. *РМЖ.* 2020; 7: 2–8.
8. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Лиля А.М., Громова О.А. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. *Современная ревматология.* 2019; 13 (4): 130–136.



9. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Лиля А.М. Остеоартрит суставов кистей: распространенность, факторы риска, фенотипы, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2022; 16 (6): 98–105.
10. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Патогенетические особенности сердечно-сосудистой патологии у пациентов с остеоартритом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (3): 3416.
11. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2660.
12. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D., et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum. 1990; 33 (11): 1601–1610.
13. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann. Rheum. Dis. 1957; 16 (4): 494–502.
14. Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. и др. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (6): 662–667.
15. Haugen I.K., Slatkowsky-Christensen B., Boyesen P., et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? Osteoarthritis Cartilage. 2016; 24 (4): 647–654.
16. Кудинский Д.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (1): 91–99.
17. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: современные подходы к терапии (сообщение 2). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005; 51 (2): 93–97.
18. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). Терапия. 2023; 9 (1): 7–22.
19. Terpstra S.E.S., van de Stadt L.A., Kloppenburg M. The management of hand osteoarthritis: the rheumatologist's perspective. J. Hand Ther. 2022; 35 (3): 322–331.
20. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthritis Rheum. 2011; 63 (11): 3383–3391.
21. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (3): 126–132.
22. Денисов Л.Н., Платова А.И., Меншикова И.В., Лиля А.М. Остеоартрит – аспекты фармакотерапии. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 97–102.
23. Меншикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач. 2021; 24 (4): 54–59.
24. Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г. и др. Post hoc анализ результатов сравнительного наблюдательного клинического исследования КОЛИБРИ у пациентов с остеоартритом коленных суставов и мелких суставов кистей. Современная ревматология. 2022; 16 (6): 64–72.
25. Комаров А.Н. Комплексный подход в коррекции болевого синдрома и нарушений функции поясничного отдела позвоночника у пациентов с хронической формой спондилоартроза в стадии обострения. Фарматека. 2022; 29 (3): 58–66.

## Osteoarthritis of the Joints of the Hands: a Review of Current Recommendations

A.N. Kalyagin, MD, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, O.V. Antipova<sup>2</sup>, G.M. Sinkova, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, T.M. Maksikova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University

<sup>2</sup> Irkutsk Municipal Clinical Hospital No. 1

Contact person: Aleksey N. Kalyagin, akalagin@mail.ru

*The article deals with the key problems of the prevalence, clinic and diagnosis of osteoarthritis of the joints of the hands. Special attention is paid to the review of modern recommendations for the management of patients with this form of osteoarthritis, including the use of non-drug and drug methods. A comparative analysis of the recommendations of EULAR, OARSI, ACR was carried out. Emphasis was placed on the possibility of using a combined preparation of chondroitin sulfate (AMBENE®BIO), which has shown high efficiency in the treatment of patients with various localizations of osteoarthritis, including osteoarthritis of the joints of the hands. The data are based on the COLIBRI protocol and its post hoc analysis.*

**Key words:** osteoarthritis of the hand joints, chondroitin sulfate, AMBENE®BIO, AMBENE®CHONDRO, recommendations for treatment

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

# АМБЕНЕ®БИО

## БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



### КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ<sup>1</sup>

### ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>



**ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ**  
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)<sup>1</sup>



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО  
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА<sup>2</sup>



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**  
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ  
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА<sup>2</sup>



**ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ**  
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЕСА (300-600 ДА)<sup>2</sup>

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.

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

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



ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106  
тел. +7 (495) 640-25-28 [www.promo-med.ru](http://www.promo-med.ru)

Реклама



## COVID-19 у больных ревматоидным артритом: течение и исходы

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

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

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. COVID-19 у больных ревматоидным артритом: течение и исходы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 34–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-34-40

*Накопленные в первые годы пандемии данные позволили изучить особенности течения COVID-19 у больных ревматоидным артритом (РА). Установлено, что у пациентов с РА повышен риск заражения SARS-CoV-2 в связи с нарушениями в работе иммунной системы, проведением противоревматической терапии, включая прием глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов, и наличием сопутствующей патологии.*

*После начала кампании по вакцинации против COVID-19 у пациентов с РА риск инфицирования COVID-19 и степень его тяжести снизились. Однако новые данные свидетельствуют о том, что страдающие РА могут подвергаться риску развития постковидного синдрома. Именно поэтому необходимо соблюдать настороженность в отношении снижения риска заражения и как можно раньше начинать лечение COVID-19 и реабилитацию в данной популяции.*

*Актуальны дальнейшие исследования клинических исходов и механизмов возникновения постковидного синдрома у больных РА.*

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты

На сегодняшний день в мире насчитывается порядка 20 млн страдающих ревматоидным артритом (РА), которые как минимум один раз были инфицированы SARS-CoV-2 с начала пандемии в 2020 г. В ходе сравнительного когортного исследования клинического течения и исходов COVID-19, выполненного К.М. D'Silva и соавт. в ряде регионов США с наибольшими эпидемиологическими показателями данной инфекции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), среди которых преобладал РА, таким больным чаще требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и дополнительная оксигенация (относительный риск (ОР) 3,11 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,07–9,05) [1]. В исследовании, проведенном Т.У. Hsu и соавт., анализ медицинской документации госпитализированных больных показал, что при ИВРЗ чаще возникали тяжелые осложнения, в том числе гипервоспалительный синдром (синдром активации макрофагов) [2]. В других исследованиях у больных РА также фиксировались более тяжелое течение пневмонии, что подтверждалось

данными лучевой диагностики [3], меньшая реактивность гуморального иммунитета после перенесенной инфекции [4], длительное выделение SARS-CoV-2 после клинического выздоровления [5] и высокая частота неблагоприятных исходов у получавших анти-В-клеточную терапию [6]. На исходе первого года пандемии были опубликованы данные Глобального ревматологического альянса о факторах риска госпитализации и смерти в связи с COVID-19 [7, 8], к которым были отнесены некоторые противоревматические препараты [9], коморбидные заболевания, активность ИВРЗ, определенная раса/этническая принадлежность [10], а также территориальные/социальные факторы [11]. Мета-анализ и систематический обзор R. Conway и соавт. свидетельствуют о том, что у пациентов с ИВРЗ имел место более высокий риск заражения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 1,53 (95% ДИ 1,16–2,01)) и смерти (ОШ 1,74 (95% ДИ 1,08–2,80)) по сравнению с общей популяцией [12]. Накопленные в первые годы пандемии данные позволили провести исследования в группах пациентов, стратифицированных по ревматическим нозологиям,



в том числе с РА. Установлено, что у лиц с РА риск заражения SARS-CoV-2 был увеличен в связи с иммунопатологическими расстройствами в рамках основного заболевания, проводимой противоревматической терапией, включая прием глюкокортикоидов (ГК) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и сопутствующей патологией. Так, согласно данным B.R. England и соавт., риск COVID-19 у больных РА оказался на 25% выше, чем у пациентов без РА (скорректированный коэффициент риска (сКР) 1,25 (95% ДИ 1,13–1,39)) [13]. При этом указанные риски у лиц с антителами к циклическому цитруллин-ринованному пептиду (АЦЦП) и/или ревматоидным фактором (РФ) не превосходили таковые у больных серонегативным РА. Аналогичные результаты были получены другими исследователями. В частности, в работе Y. Wang и соавт. при сравнении заболеваемости COVID-19 у пациентов с и без РА скорректированный коэффициент риска вероятного/подтвержденного или подтвержденного COVID-19 составил 1,19 (95% ДИ 1,05–1,36) и 1,42 (95% ДИ 1,01–1,95) соответственно [14].

Некоторые противоревматические препараты, в том числе ГК, стандартные (с) и таргетные (т) базисные противовоспалительные препараты (БПВП), а также ГИБП могут влиять на противоинфекционный иммунитет и повышать восприимчивость к COVID-19. В упоминавшемся выше исследовании среди больных РА, получавших тБПВП/ГИБП в сочетании с ГК, отмечены максимальные риски как развития COVID-19, так и госпитализации/летального исхода, обусловленных данной инфекцией (сКР 1,66 (95% ДИ 1,36–2,03) и 2,12 (95% ДИ 1,48–3,03) соответственно) [13].

Таким образом, РА *per se*, сопутствующие факторы и противоревматическая терапия влияют на заболеваемость инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

### Ревматоидный артрит и течение/исходы COVID-19

Пациенты с ИВРЗ, в том числе с РА, подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19 по сравнению со здоровой когортой, включая тяжелое поражение легких (20 и 11% соответственно,  $p = 0,02$ ), госпитализацию в инфекционное отделение (ОР 1,14 (95% ДИ 1,03–1,26)) или отделение интенсивной терапии (ОР 1,32 (95% ДИ 1,03–1,68)), развитие острой почечной недостаточности (ОР 1,81 (95% ДИ 1,07–3,07)), венозной тромбоэмболии (ОР 1,74 (95% ДИ 1,23–2,45)) и необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОШ 3,11,  $p = 0,02$ ) [1, 3, 15, 16]. Некоторые исследователи выделяют дополнительные факторы риска тяжелого течения COVID-19. Так, согласно данным M.A. Gianfrancesco и соавт., повышенному риску госпитализации, потребности в ИВЛ и смерти подвержены представители негроидной расы (скорректированное ОШ (сОШ) 2,74 (95% ДИ 1,90–3,95)), латиноамериканцы (сОШ 1,71 (95% ДИ 1,18–2,49)) и монголоиды (сОШ 2,69 (95% ДИ 1,90–3,95)) по сравнению с европейцами [10].

По мнению авторов, эти данные иллюстрируют особенности течения ИВРЗ и доступность медицинской помощи в разных странах. Риск смерти от COVID-19 увеличивают такие факторы, как пожилой возраст (ОШ 3,00 (95% ДИ 2,13–4,22)), мужской пол (ОШ 1,46 (95% ДИ 1,11–1,91)), артериальная гипертензия в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ 1,89 (95% ДИ 1,31–2,73)), хронические болезни легких (ОШ 1,68 (95% ДИ 1,26–2,25)) и умеренная/высокая активность ИВРЗ (ОШ 1,87 (95% ДИ 1,27–2,77)) [8].

В нескольких работах показано, что РА ассоциируется с более тяжелым течением COVID-19, включая повышенную частоту госпитализаций [13], развитие венозной тромбоэмболии и сепсиса [17], а также летального исхода [17, 18].

Некоторые исследователи выделяют ряд факторов, ассоциирующихся с ухудшением прогноза COVID-19 у больных РА. Речь, в частности, идет о серопозитивности по РФ и АЦЦП, наличии эрозивного артрита и интерстициального поражения легких. Так, G. Figueroa-Parra и соавт. в ходе ретроспективного сравнительного многоцентрового когортного исследования показали, что пациенты с РА по сравнению с общей популяцией были подвержены более высокому риску госпитализаций или летального исхода в результате COVID-19 (ОР 1,75 (95% ДИ 1,45–2,10)). В то же время у серопозитивных по РФ и АЦЦП пациентов, а также пациентов с активным эрозивным артритом имел место более высокий внутригрупповой риск вышеуказанных событий (ОР 1,97 (95% ДИ 1,58–2,46) и 1,93 (95% ДИ 1,41–2,63) соответственно). Кроме того, риск тяжелого течения COVID-19 был выше у пациентов с РА, осложненным интерстициальным поражением легких (ОР 2,50 (95% ДИ 1,66–3,77)) [19].

### Противоревматическая терапия и исходы COVID-19

При анализе базы данных Глобального ревматологического альянса установлено, что больные, в том числе с РА, получавшие ритуксимаб (РТМ) и высокие дозы ГК (> 10 мг/сут в эквиваленте преднизолона), подвергались большему риску тяжелого течения COVID-19 [8]. В отношении с/тБПВП и других ГИБП получены разрозненные результаты, что требует дополнительных исследований. Так, согласно данным H. Bower и соавт., тБПВП и ГИБП не увеличивали потребность в стационарном лечении COVID-19 у больных ИВРЗ [20]. В вышеупомянутом исследовании было показано, что некоторые ГИБП, в частности ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), ассоциировались со снижением тяжести течения COVID-19 и частоты госпитализаций [7]. Результаты другого когортного исследования продемонстрировали, что у пациентов с РА применение РТМ и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6 ассоциировалось с повышением частоты госпитализаций по сравнению с использованием иФНО- $\alpha$  [17]. В то же время между группами, получавшими ин-



гибиторы янус-киназа/абатацепт/иФНО- $\alpha$ , различий по указанному показателю не получено [17]. В когортном исследовании, проведенном N. Singh и соавт., у пациентов с РА, получавших РТМ, при развитии COVID-19 отмечен более высокий риск госпитализаций (сОР 2,1 (95% ДИ 1,5–3,0)), в том числе в отделение интенсивной терапии (сОР 5,2 (95% ДИ 1,8–15,4)), а также потребности в ИВЛ (сОР 2,7 (95% ДИ 1,4–5,5)) по сравнению с получавшими только БПВП [21].

## Постковидный синдром

В октябре 2021 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения определили постковидный синдром (ПКС) как состояние, которое возникает у лиц с наличием в анамнезе вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев с момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее двух месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [22].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предполагать, что ИБРЗ, в том числе РА, и ПКС имеют схожий патогенез, определяемый аутоиммунными реакциями, развитием фиброза, гиперкоагуляции и воспаления.

Известно, что вирусные инфекции, в том числе вызванные коронавирусами, являются триггером развития и обострения ИБРЗ. Считается, что ПКС может модифицировать течение РА, усугубляя системное воспаление [23]. Так, в исследовании RheumCARD из 174 пациентов с ИБРЗ, в том числе 50% с РА, перенесших COVID-19, у 45% симптомы COVID-19 продолжались не менее 28 дней. К факторам риска развития ПКС были отнесены сравнительно большее количество симптомов COVID-19 и потребность в госпитализации в инфекционной фазе болезни [24]. Согласно нашим данным, частота развития ПКС при РА составила 47,8%. Данный синдром преимущественно был представлен слабостью, повышенной утомляемостью, снижением концентрации внимания, нарушениями сна, усилением артралгий и одышкой при физической нагрузке. В среднем (медиана) каждый пациент отмечал 10 (6,5; 12,0) симптомов ПКС одновременно. При этом у больных РА и ПКС отмечались более высокая частота госпитализаций и более тяжелое течение COVID-19 [25].

## Вакцинация и течение COVID-19

Вакцины против SARS-CoV-2 снижают риск заражения и тяжесть течения COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом [26]. Однако РА и/или препараты, назначаемые для его лечения, в определенной степени ослабляют иммуногенный эффект вакцин (таблица) [27–42].

Показано, что у вакцинированных лиц с РА повышалась частота заражения SARS-CoV-2, так называемая прорывная инфекция, по сравнению с груп-

пой контроля [43]. Ранее уже было известно, что пациенты с ИБРЗ более подвержены прорывным инфекциям [44], даже с неблагоприятным исходом. Особенно это касалось получавших РТМ и микофенолата мофетил (ММФ) [45]. Ретроспективный анализ данных крупной американской когорты показал, что среди невакцинированных пациентов с РА увеличен риск госпитализаций и летального исхода, ассоциированных с COVID-19, по сравнению с общей популяцией при оценке в контрольной точке через три месяца наблюдения (сОР 1,62 (95% ДИ 1,34–1,96) и 1,88 (95% ДИ 1,37–2,60) соответственно). В то же время среди вакцинированных у больных РА уровень заражения COVID-19 был выше по сравнению с общей популяцией при оценке девятимесячного временного интервала (сКР 1,10 (95% ДИ 1,00–1,20)), при этом в контрольных точках через три и шесть месяцев различий не наблюдалось [18]. Согласно данным общенационального датского исследования, несмотря на то что потребность в госпитализации у пациентов с РА по сравнению с лицами контрольной группы была выше независимо от статуса вакцинации, риск госпитализаций был ниже в когорте вакцинированных (сОР 1,22 (95% ДИ 1,09–1,57) и 1,09 (95% ДИ 0,92–1,14) соответственно). У невакцинированных пациентов с РА, получавших РТМ, вероятность госпитализации была значительно выше, чем у применявших БПВП, и этот показатель оставался повышенным в группе вакцинированных [46]. I. Jyssum и соавт. установили, что среди больных РА, получивших две дозы вакцины против SARS-CoV-2, серологический ответ на вакцинацию в группе РТМ отмечался значимо реже, чем в контрольной группе, – 21 и 98% соответственно ( $p < 0,0001$ ). У 16,3% применявших РТМ серологический ответ наблюдали только при введении бустерной дозы вакцины. В этом же исследовании оценивался Т-клеточный ответ, который у пациентов исследуемой группы также был снижен после второй и повышался после третьей дозы вакцины [47].

Таким образом, применение ряда противоревматических препаратов может негативно влиять на поствакцинальный ответ и повышать риск развития прорывной инфекции COVID-19.

В клинической практике при применении различных вакцин, в том числе против SARS-CoV-2, нередки ситуации, когда те или иные антигены, полученные из инфекционных агентов и являющиеся вакцинальными компонентами, могут выступать в качестве триггеров развития различных аутоиммунных феноменов, в том числе возникновения или обострения уже существующих ИБРЗ, включая РА [48–50]. Однако, как свидетельствуют данные обзора, выполненного отечественными авторами, в целом частота активации ИБРЗ после вакцинации против COVID-19 представляется достаточно низкой (5–7%) и не имеет статистически значимых ассоциаций с конкретной вакциной или проводимой противоревматической терапией [51].



## Оценка иммуногенности вакцинации против COVID-19 у больных РА и другими ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание/ контроль, абс.	Вакцина	Терапия, %	Основные результаты
P. Deepak и соавт. [27]	РА – 38 Другие ХВЗ – 95 Контроль – 53	Pfizer Moderna	иФНО-α – 28,6 МТ – 21,8 ГК – 13,0 АВКТ – 7,5 и др.	Выработка анти-S IgG-АТ: в целом – 88,7%, группа ГК – 65%, группа АВКТ – 60%, группа контроля – 100%
R. Spiera и соавт. [28]	РА – 23 Другие ИОВЗ – 66	Pfizer Moderna	РТМ – 34,0 МТ – 15,0 ГК – 19,0 и др.	95% серологически отрицательных результатов связаны с применением РТМ
U.M. Geisen и соавт. [29]	РА – 9 Другие ХВЗ – 26 Контроль – 42	Pfizer Moderna	ГИБП – 81,0 БПВП – 31,0 ГК – 27,0	Значимое снижение титров анти-S IgG-АТ после вторичной иммунизации у больных по сравнению с контролем (p = 0,037)
A.C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [30]	РА – 256 Другие АВРЗ – 654 Контроль – 82	CoronaVac	МТ – 25,2 ММФ – 13,1 ГИБП – 35,3 и др.	Значимое снижение сероконверсии анти-S IgG-АТ и содержания вируснейтрализующих АТ у больных по сравнению с контролем (p < 0,001 в обоих случаях)
S. Bugatti и соавт. [31]	РА – 83 ПсА – 29 СпА – 28	Pfizer	МТ – 47,1 иФНО-α – 43,6 ГК – 37,9 и др.	Выработка анти-S IgG-АТ в целом – 60,7%. Применение МТ и ГК было предиктором низкого ответа на вакцинацию
D. Simon и соавт. [32]	РА – 25 Другие ИОВЗ – 59 Контроль – 182	Pfizer	сБПВП – 23,9 ГИБП/тБПВП – 42,9 ГК – 11,9 и др.	Положительный анти-S IgG-АТ-ответ: больные – 94,5%, контроль – 100% (p = 0,003). Активность нейтрализующих АТ – 90,5 и 99,5% соответственно (p < 0,001)
G.J. Szebeni и соавт. [33]	РА – 41 Другие РМЗ – 48 Контроль – 74	Sinopharm Gam-COVID-Vac Pfizer Moderna AstraZeneka	БПВП – 48,0 ГИБП – 39,0 ГК – 18,0 РТМ – 9,0 и др.	Через четыре месяца АТ-ответ при СпА был выше, чем при РА и АИРЗ. Факторы риска снижения иммуногенности: большая продолжительность заболевания (p = 0,016), положительный иммуносерологический профиль (p = 0,0036) и АВКТ (p = 0,0074)
C. Ferri и соавт. [34]	РА – 101 Другие АВЗ – 437 Контроль – 502	Pfizer Moderna	ГК – 42,7 МТ – 16,0 ММФ – 16,5 и др.	Значимое снижение уровней вируснейтрализующих АТ у больных (p < 0,0001), а также у получавших ГК, ММФ и РТМ
Y. Braun-Moscovici и соавт. [35]	РА – 96 ИВРЗ – 168	Pfizer	БПВП – 61,0 ГИБП – 64,0 ГК – 35,0	Значимая связь низкого АТ-ответа с длительностью болезни (p = 0,043), применением ММФ (p < 0,0001), АВКТ (p < 0,0001), АБЦ (p = 0,003)
L. Boekel и соавт. [36]	РА – 260 АВЗ – 372 Контроль – 289	AstraZeneka Pfizer Moderna Johnson & Johnson	МТ – 35,0 иФНО-α – 22,0 ГК – 17,0 АВКТ – 4,0 и др.	СК после первой вакцинации: пациенты – 49,0%, контроль – 73,0% (p < 0,00001). Более низкая СК у получавших МТ или АВКТ. После второй вакцинации СК > 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
M. Krasselt и соавт. [37]	РА – 127 Другие АВРЗ – 176	Pfizer Moderna AstraZeneka Johnson & Johnson	МТ – 37,0 иФНО-α – 23,1 РТМ – 9,6 и др.	Общий уровень серопозитивности – 78,5%. ГК, ММФ, иФНО-α, ТЦЗ, АБЦ и РТМ были связаны с отсутствием поствакцинального ответа
S. Ahmed и соавт. [38]	РА – 415 Другие АИРЗ – 215	Pfizer Bharat Biotech	МТ – 57,0 ГК – 17,0 ТОФА – 7,5 ММФ – 6,5 и др.	Не ответили на вакцину 16,9% больных. Низкий уровень поствакцинального ответа и прием ММФ расценены как факторы риска прорывных инфекций
B. Saleem и соавт. [39]	РА – 100	Pfizer AstraZeneka	РТМ – 38,0 иФНО-α – 31,0 МТ – 81,0 и др.	Самые низкие показатели сероконверсии при лечении АБЦ, РТМ (менее шести месяцев после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C.S.R. Araujo и соавт. [40]	РА – 102	Sinovac	МТ – 102,0	Отмена МТ после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ. Зафиксировано нарастание частоты обострений РА после второй отмены
C. Ammitzbøll и соавт. [41]	СКВ – 61 РА – 73	Pfizer	МТ – 55,0 иФНО-α – 49,0 РТМ – 21,0 ГК – 48,0 и др.	Положительный АТ-ответ: у пациентов в целом – 77,0%, у получавших РТМ – 24,0%
E. Simader и соавт. [42]	РА – 53 СпА – 46 Контроль – 169	mPHK	МТ – 55,0 ГИБП – 51,0 ГК – 22,0 и др.	Положительный АТ-ответ после первой дозы вакцины: пациенты – 54,0%, контроль – 98,0%. Положительный ответ после второй дозы – 100% в обеих группах

Примечание: ХВЗ – хронические воспалительные заболевания; анти-S IgG-АТ – IgG-антитела к спайковому белку; АВКТ – анти-В-клеточная терапия; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания; СКВ – системная красная волчанка; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; ПсА – псориазический артрит; СпА – спондилоартрит; АИРЗ – аутоиммунные ревматические заболевания; ТОФА – тофацитиниб; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб.



Следует подчеркнуть, что, несмотря на риск развития прорывных инфекций и минимальную вероятность обострения РА, равно как и других ИВРЗ, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ, включая Ассоциацию ревматологов России [52], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием вышеуказанных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19.

## Заключение

С начала пандемии COVID-19 накоплен большой объем информации, касающейся частоты, особенностей клиники и исходов этого заболевания у пациентов ревматологического профиля, а также его влияния на течение РА и других ИВРЗ. Несомненного внимания заслуживает ПКС, оценка риска развития которого необходима для адекватного распределения нагрузки на систему здравоохранения, а также для разработки стратегии, направленной

на его профилактику, своевременную диагностику и лечение при РА в частности и ИВРЗ в целом. При активной вакцинации наблюдается явное снижение частоты тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, связанных с данной инфекцией. Однако в данной области остается ряд нерешенных вопросов, в частности разработка графика бустерной вакцинации, активное изучение и быстрое внедрение в практику новых антиковидных вакцин и препаратов, содержащих моноклональные антитела, направленные на нейтрализацию циркулирующих и возможных будущих штаммов SARS-CoV-2. Для достижения указанных целей необходимы новые широкомасштабные исследования на крупных когортах пациентов с ИВРЗ. 📌

### **Заявление о конфликте 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. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Wallwork R., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1156–1162.
2. Hsu T.Y., D'Silva K.M., Patel N.J., et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (9): e638–e647.
3. Patel N.J., D'Silva K.M., Li M.D., et al. Assessing the severity of COVID-19 lung injury in rheumatic diseases versus the general population using deep learning-derived chest radiograph scores. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023; 75 (3): 657–666.
4. D'Silva K.M., Serling-Boyd N., Hsu T.Y., et al. SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (6): 817–819.
5. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (23): 2291–2293.
6. Patel N.J., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among recipients of anti-CD20 monoclonal antibodies for immune-mediated diseases: a comparative cohort study. *ACR Open Rheumatol.* 2022; 4 (3): 238–246.
7. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866.
8. Strangfeld A., Schafer M., Gianfrancesco M.A., et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (7): 930–942.
9. Izadi Z., Brenner E.J., Mahil S.K., et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (10): e2129639.
10. Gianfrancesco M.A., Leykina L.A., Izadi Z., et al. Association of race and ethnicity with COVID-19 outcomes in rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician registry. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (3): 374–380.
11. Izadi Z., Gianfrancesco M.A., Schmajuk G., et al. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (9): e603–e613.
12. Conway R., Grimshaw A.A., Konig M.F., et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (5): 766–775.
13. England B.R., Roul P., Yang Y., et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (12): 2179–2188.





14. Wang Y., D'Silva K.M., Jorge A.M., et al. Increased risk of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2022; 74 (5): 741–747.
15. D'Silva K.M., Jorge A., Cohen A., et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (6): 914–920.
16. Jorge A., D'Silva K.M., Cohen A., et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (2): e131–e137.
17. Raiker R., DeYoung C., Pakhchanian H., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter research network study in the United States. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (5): 1057–1066.
18. Li H., Wallace Z.S., Sparks J.A., et al. Risk of COVID-19 among unvaccinated and vaccinated patients with rheumatoid arthritis: a general population study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2023; 75 (5): 956–966.
19. Figueroa-Parra G., Gilbert E.L., Valenzuela-Almada M.O., et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (11): e765–e774.
20. Bower H., Frisell T., di Giuseppe D., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on patients with inflammatory joint diseases in Sweden: from infection severity to impact on care provision. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001987.
21. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
22. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107.
23. Zhao J., Schank M., Wang L., et al. Plasma biomarkers for systemic inflammation in COVID-19 survivors. *Proteomics. Clin. Appl.* 2022; 16 (5): e2200031.
24. Di Iorio M., Cook C.E., Vanni K.M.M., et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2022; 55: 152025.
25. Аронова Е.С., Гриднева Г.И., Белов Б.С. Всероссийский терапевтический конгресс «Боткинские чтения». Сборник тезисов. СПб., 2022. С. 19–20.
26. Widdifield J., Kwong J.C., Chen S., et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e430–e440.
27. Deepak P., Kim W., Paley M.A., et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (11): 1572–1585.
28. Spiera R., Jinich S., Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1357–1359.
29. Geisen U.M., Berner D.K., Tran F., et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1306–1311.
30. Medeiros-Ribeiro A.C., Aikawa N.E., Saad C.G.S., et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat. Med.* 2021; 27 (10): 1744–1751.
31. Bugatti S., De Stefano L., Balduzzi S., et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (12): 1635–1638.
32. Simon D., Tascilar K., Fagni F., et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1312–1316.
33. Szebeni G.J., Gémes N., Honfi D., et al. Humoral and cellular immunogenicity and safety of five different SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases in remission or with low disease activity and in healthy controls: a single center study. *Front. Immunol.* 2022; 13: 846248.
34. Ferri C., Ursini F., Gragnani L., et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J. Autoimmun.* 2021; 125: 102744.
35. Braun-Moscovici Y., Kaplan M., Braun M., et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1317–1321.
36. Boekel L., Steenhuis M., Hooijberg F., et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e778–e788.
37. Krasselt M., Wagner U., Nguyen P., et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 61 (SI2): SI180–SI188.



38. Ahmed S., Mehta P., Paul A., et al. Postvaccination antibody titres predict protection against COVID-19 in patients with autoimmune diseases: survival analysis in a prospective cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 868–874.
39. Saleem B., Ross R.L., Bissell L.A., et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T cell responses. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002050.
40. Araujo C.S.R., Medeiros-Ribeiro A.C., Saad C.G.S., et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 889–897.
41. Ammitzbøll C., Bartels L.E., Bøgh Andersen J., et al. Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2021; 3 (9): 622–628.
42. Simader E., Tobudic S., Mandl P., et al. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (3): 416–421.
43. Sun J., Zheng Q., Madhira V., et al. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. *JAMA Intern. Med.* 2022; 182 (2): 153–162.
44. Vanni K.M., Patel N.J., Di Iorio M., et al. Breakthrough infection after three doses of COVID-19 mRNA vaccine in systemic autoimmune rheumatic diseases: two cases in patients on TNF inhibitor monotherapy. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002082.
45. Patel N.J., Wang X., Fu X., et al. Factors associated with COVID-19 breakthrough infection among vaccinated patients with rheumatic diseases: a cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152108.
46. Cordtz R., Kristensen S., Westermann R., et al. COVID-19 infection and hospitalization risk according to vaccination status and DMARD treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022; 62 (1): 77–88.
47. Jyssum L., Kared H., Tran T.T., et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (3): e177–e187.
48. Chen Y., Xu Z., Wang P., et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022; 165 (4): 386–401.
49. Watanabe T., Minaga K., Hara A., et al. Case report: new-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front. Immunol.* 2022; 13: 859926.
50. Li X., Tong X., Yeung W.W.Y., et al. Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (4): 564–568.
51. Белов Б.С., Ли́ла А.М., Насонов Е.Л. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология.* 2022; 60 (1): 21–31.
52. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (3): 239–254.

## COVID-19 in Patients with Rheumatoid Arthritis: Course and Outcomes

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Evgenia S. Aronova, eugpozd@mail.ru

*The data accumulated in the early years of the pandemic made it possible to study the features of the course of COVID-19 in patients with RA. The results indicated that patients with RA have an increased risk of SARS-CoV-2 infection due to disorders in the immune system, antirheumatic therapy, including the use of glucocorticoids and genetically engineered biological drugs, and comorbidities. Since the start of the COVID-19 vaccination campaign, the risk and severity of COVID-19 infection has decreased for patients with RA, but remained higher compared to the general population. In addition, literature data indicate a high risk of breakthrough infection after vaccination. However, new evidence suggests that patients with RA may be at risk of developing post-COVID syndrome. Care must be taken to reduce the risk of infection and to begin treatment of COVID-19 and rehabilitation of patients with RA as early as possible. Further studies of clinical outcomes and mechanisms of post-COVID syndrome in patients with RA are relevant.*

**Key words:** COVID-19, post-COVID syndrome, rheumatoid arthritis, genetic engineering biological therapy, basic anti-inflammatory drugs

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

### uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



# Артритогенные альфавирусные инфекции: что следует знать ревматологу

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В. Артритогенные альфавирусные инфекции: что следует знать ревматологу. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (29): 42–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-29-42-49

*Арбовирусы – болезнетворные вирусы, передающиеся при укусе кровососущих членистоногих, таких как комары и клещи. Среди них род альфавирусов семейства *Togaviridae* считается наиболее артритогенным, вызывающим такие заболевания, как лихорадка Чикунгунья, вирусная лихорадка О'Ньонг-Ньонг, вирусная болезнь реки Росс, вирусная болезнь леса Барма, вирусная болезнь Синдбиса и лихорадка Маяро. В последние десятилетия эти альфавирусные заболевания оказали большое влияние на здравоохранение из-за вызванных ими масштабных эпидемий, особенно в развивающихся странах, их высокого потенциала к хронизации, функциональных нарушений и значительного воздействия на качество жизни. В статье представлены данные об эпидемиологии и патогенезе артритогенных альфавирусных инфекций, клиническая картина, методы диагностики и основные подходы к терапии.*

**Ключевые слова:** альфавирусные инфекции, вирусный артрит, артралгии, диагностика, лечение

## Введение

Альфавирусы представляют собой род оболочечных РНК-содержащих вирусов семейства *Togaviridae*, в который входят 32 вида. Все альфавирусы, для которых известен механизм передачи, являются арбовирусами, то есть передаются при участии кровососущих членистоногих. Обычным природным переносчиком и промежуточным хозяином альфавирусов являются комары.

За последние десятилетия альфавирусные заболевания превратились в серьезную проблему здравоохранения, так как приводят к разрушительным эпидемиям, особенно в развивающихся странах, ассоциируются с высокой вероятностью хронизации процесса, выраженных функциональных нарушений и снижения качества жизни.

Глобальное распространение альфавирусных заболеваний происходило быстро и неконтролируемо. В качестве причин рассматриваются различные демографические и социальные факторы, такие как увеличение численности населения в результате неконтролируемой урбанизации, темпов миграции людей, животных и переносчиков болезней, изменение моделей землепользования и ирригационных систем, обезлесение.

Генетические изменения делают вирусы более вирулентными и повышают их способность вызывать эпидемии в наивных популяциях [1].

В статье рассматриваются артритогенные представители альфавирусов, к которым относят вирус Чикунгунья (ВЧ), в настоящее время широко распространенный вирус О'Ньонг-Ньонг, обнаруженный в странах Африки к югу от Сахары, вирус Маяро – в Латинской Амери-

ке, вирус реки Росс и вирус леса Барма – в Австралии и Океании, вирус Синдбис, выявленный как причина заболевания в Карелии, Швеции (болезнь Оккельбо) и Финляндии (болезнь Погоста) [2].

В России описаны девять завозных случаев ВЧ из Индонезии, Сингапура, Индии, с острова Реюньон и Мальдивских островов [3, 4].

## Патогенез

После укуса комара вирус проникает в макроорганизм с развитием краткосрочной первичной вiremии. В дальнейшем он распространяется по организму с инфицированием дендритных клеток, макрофагов, фибробластов или эндотелиальных клеток. Репликация вируса в указанных клетках приводит к лизису последних и развитию вторичной вiremии, совпадающей с развитием лихорадки, сыпи, артралгии и лейкопении. Затем вирус переносится по лимфатической системе и кровотоку с помощью дендритных клеток и инфицированных мононуклеаров. Главным образом вирус поражает клетки эпителиального происхождения, а именно эндотелиоциты, недифференцированные мышечные клетки, фибробласты и фибробластоподобные синовиоциты, тканевые макрофаги и, возможно, другие периферические и тканевые резидентные мононуклеарные клетки в составе синовиальной оболочки, печени и мозга. В этих местах репликация вируса продолжается, причем ее пик приходится на шестой день заражения. Именно в фазе вiremии, которая обычно длится четыре – шесть дней после появления симпто-



мов, возможно обнаружение вирусной РНК, содержание которой достигает  $10^8$ – $10^9$  копий/мл [5]. Полагают, что с уровнем виремии связаны интенсивность первоначального противовирусного ответа, поддержание воспалительного процесса в подострой фазе и даже переход в хроническую форму болезни [6].

Обнаружение вирусных компонентов моноклеарными клетками запускает иммунный ответ с продукцией интерферонов I, различных цитокинов и хемокинов, активацией цитотоксических CD8<sup>+</sup>T-клеток. Примерно на четвертый – шестой день заболевания формируется гуморальный ответ с продукцией антител, обеспечивающих элиминацию вируса из кровотока. В ряде случаев возможна хронизация воспалительного процесса с развитием продолжительного поражения суставов. Для объяснения данного феномена предложены как минимум две гипотезы:

- 1) персистенция фрагментов вирусной РНК или белков в макрофагах и моноцитах, вызывающая клеточную активацию и последующую выработку цитокинов и антител;
- 2) индукция аутоиммунитета у генетически предрасположенных индивидуумов.

### Клиническая картина

Клиническая картина представлена в табл. 1 [1].

Инкубационный период болезни составляет от трех до десяти дней. Он может варьироваться от одного до 12 дней.

В зависимости от длительности симптомов выделяют острую (до 14 дней), подострую (до трех месяцев) и хроническую (более трех месяцев) формы заболевания.

В ряде случаев болезнь протекает субклинически или асимптомно.

При острой форме клиническая манифестация наблюдается в 55–97% случаев с развитием классической триады: внезапной высокой лихорадки, артралгий/артритов и кожной сыпи. Поражение суставов обычно носит симметричный и полиартикулярный характер с развитием скованности и синовитов. Чаще в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, а также лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. В 50–75% случаев наблюдается макулопапулезная сыпь, нередко с зудом и преимущественной локализацией на туловище и конечностях. Возможно также поражение кожи лица, ладоней и/или подошв. Другие неспецифичные признаки включают генерализованные миалгии, боль в спине, головную боль, выраженную слабость [7]. При наличии факторов риска (пожилой возраст, алкоголизм, фоновая респираторная или сердечно-сосудистая патология) существует вероятность тяжелого течения заболевания.

Клинические и лабораторные характеристики отдельных альфавирусных инфекций в острой фазе схожи, что затрудняет дифференциальную диагностику в этот период. Следовательно, для определения наиболее вероятной этиологии важно использовать эпидемиологические данные, географическое распространение вируса и переносчиков.

При подострой форме болезни костно-суставная система поражается у 50% больных, инфицированных ВЧ. Клинические проявления включают стойкие артралгии/артриты, бурситы, теносиновиты, утреннюю скованность и астению.

Хронические формы суставной патологии описаны при всех альфавирусных инфекциях. Наиболее изученным в этом плане является ВЧ. Так, в проспективной когорте пациентов с острова Реюньон проблемы со стороны опорно-двигательного аппарата наблюдались в 83% случаев через 32 месяца после перенесенной ВЧ-инфекции и сопровождалась астенией и депрессией [8]. Согласно данным ряда исследований, к факторам риска хронизации суставного синдрома после ВЧ-инфекции относятся женский пол, возраст старше 40 лет, клинически манифестная патология при острой форме (полиартрит, теносиновит), наличие фоновых заболеваний суставов (остеоартрит) и сахарного диабета [9, 10].

Характер поражения опорно-двигательного аппарата при хронических воспалительных формах может варьироваться. Так, после одного – шести лет наблюдения артрит выявляли с частотой 0,3–5,0% случаев [11, 12]. На этой стадии, как правило, отмечаются стойкие (20–40%) или рецидивирующие (60–80%) симметричные олиго- или полиартралгии различной интенсивности с преимущественным вовлечением суставов кистей и стоп, а также голеностопных и коленных суставов. Половина пациентов жалуется на утреннюю скованность продолжительностью более 30 минут [13]. Периартикулярные воспалительные проявления включают тендовагинит, тендинит, энтезит, бурсит, капсулит и периостит. В дополнение к воспалительным симптомам могут отмечаться астения, миалгия, расстройства настроения и сна с серьезным ухудшением качества жизни [11, 14].

В систематическом обзоре, проведенном E.S. Paixão и соавт., наиболее распространенными симптомами при хронических формах были боль (артралгия, миалгия), усталость, скованность, депрессия, нарушения настроения и сна [15]. Кроме того, описаны отек мягких тканей, компрессионные синдромы, невралгии мелких волокон и феномен Рейно [14]. В некоторых случаях развивается диффузная боль, подобная боли при фибромиалгии. В исследовании с участием взрослых больных спустя шесть лет с момента заражения ВЧ-инфекцией отмечены высокая распространенность головной боли, усталости, подавленного настроения, ухудшение качества жизни и значимые расходы, связанные с оказанием медицинской помощи [16].

Учитывая актуальность рассматриваемого аспекта, E. Murillo-Zamora и соавт. предложили индекс для прогнозирования развития хронического воспалительного поражения суставов в течение 12 месяцев после острой фазы ВЧ-инфекции. Данный индекс может быть полезным для определения более агрессивной терапевтической стратегии в острой и подострой фазах с целью предотвращения перехода процесса в хронический [17].



Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика артритогенных альфовирусных инфекций

Показатель	Вирус Чикунгунья	Вирус О'Ньонг-Ньонг	Вирус реки Росс	Вирус леса Барма	Вирус Маяро	Вирус Синдбис
Инкубационный период	3–7 дней	8 дней	7–9 дней	7–10 дней	8 дней	4 дня
Наличие симптомов в острой фазе	В 70–90% случаев	В 64–86% случаев	В 55–70% случаев	Большинство случаев протекает субклинически или малосимптомно	В 90% случаев	Большинство случаев протекает субклинически или малосимптомно
Частые клинические симптомы	Острое повышение температуры (> 38,5 °С), интенсивные симметричные полиартралгии (с артритом или без него), макулопапулезная сыпь (часто с зудом), миалгия, головная боль, периартикулярный отек, тендовагинит, после острой фазы суставные симптомы становятся менее выраженными	Внезапная лихорадка, сильная боль в крупных суставах (с артритом или без него), головная боль, диффузная макулопапулезная сыпь (часто с зудом), задняя шейная лимфаденопатия, конъюнктивит, боль в груди	Лихорадка, макулопапулезная сыпь (50%), острый и тяжелый симметричный артрит с поражением периферических суставов (кистей, запястий, стоп, голеностопных), артралгии, энтезопатии, миалгии, головная боль, усталость	Внезапная лихорадка, артрит/артралгия легкой и умеренной степени тяжести, сыпь (умеренная), миалгия, вялость и конституциональные симптомы, головная боль	Внезапная лихорадка, артралгии с отеком суставов, миалгии, головная боль, диффузная сыпь и боль в затылке	Папулезная сыпь, симптомы периферических суставов (коленных/ голеностопных, стоп, кистей, запястий), усталость, миалгия, головная боль, лихорадка (35%)
Менее частые клинические симптомы	Конъюнктивит, тошнота, рвота, неврологические проявления, неонатальная инфекция, миоперикардит	Кровотечение из десен и носа	Тошнота, боль в глазах, лимфаденопатия, диарея, гломерулонефрит, энцефалит	Лихорадка (может длиться 10 дней и вновь появиться после периода, свободного от гипертермии)	Зуд, головокружение, анорексия, лимфаденопатия, желтуха, рвота, кровоточивость десен, носовое кровотечение, петехии	Лихорадка в сочетании с симптомами поражения верхних дыхательных путей
Основные лабораторные показатели в острой фазе	Повышение СОЭ и СРБ, небольшая лейкопения и лимфопения, незначительное повышение уровня трансаминаз, гипокальциемия, умеренное повышение креатинфосфокиназы	Небольшая нейтропения	Без существенных изменений		Небольшая лейкопения и тромбоцитопения	Без существенных изменений
Хроническое течение	Постоянные или перемежающиеся симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата, у 43% пациентов боль появляется через три месяца, у 21% – через год, при хронизации отмечается длительное выявление IgM-антител	Хроническая боль в суставах возникает у меньшинства пациентов, типично самокупируемое, продолжительность – до 90 дней	В некоторых случаях симптомы заболевания суставов развиваются более 3 месяцев (стойкие или рецидивирующие), большинство из них проходят в течение 6 месяцев, при наличии депрессии или предшествующего ревматического заболевания симптомы могут сохраняться более 12 месяцев	У 10% пациентов симптомы продолжаются более 6 месяцев, очень редко – более 12 месяцев	Суставные симптомы могут длиться до 12 месяцев, возможна также периодическая головная боль, длительная артралгия наблюдается в 50% случаев и более	Может проявляться симптомами хронизации и сохранением повышенного уровня IgM в сыворотке крови (50% через 1 год и 25% через 4 года)
Смертность	Увеличение частоты случаев во время эпидемий	О повышении частоты случаев не сообщалось				



## Лабораторная диагностика

В острой фазе (преимущественно при ВЧ-инфекции) у большинства больных отмечаются высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Возможны лейкопения, лимфопения, гипокальциемия, повышение уровней креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также отклонение показателей функции печени и почек. В отличие от лихорадки Денге (ЛД) показатели коагуляции не изменены. Согласно данным М. Oliver и соавт., криоглобулинемия встречалась у 94% ВЧ-инфицированных лиц с суставной патологией [18].

Подтверждением ВЧ-инфекции на ранней стадии болезни, то есть на четвертый – седьмой день, служит выявление вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией. На более поздних этапах болезни чувствительность молекулярных методов снижается по причине выраженного иммунного ответа макроорганизма и, как следствие, снижения вирусной нагрузки. При этом возрастает роль серологического тестирования, которое дает значимую диагностическую информацию об иммунных реакциях макроорганизма в ответ на альфавирусную инфекцию. Специфические антитела к иммуноглобулинам (Ig) М и G вырабатываются с четвертого дня острой фазы инфекции. Уровень IgG остается повышенным на протяжении всей жизни, в то время как уровень IgM обычно снижается в период от двух до трех месяцев. Однако IgM-антитела, специфичные для ВЧ, могут определяться в течение нескольких месяцев или даже лет [19]. Показано, что после острой фазы инфекции данные антитела были выявлены у 76,2% пациентов в течение двух – шести месяцев, у 69,8% – в течение 7–12 месяцев, у 55,5% – в течение 13–18 месяцев [20]. Через год после заражения ВЧ частота персистенции IgM-антител варьировалась от 17% в районах с умеренным климатом до 51,4% в тропической зоне Камеруна [21, 22]. В когорте на острове Реюньон у 39,8% из 88 пациентов выявлены положительные IgM-антитела в среднем через 18,7 месяца без какой-либо связи с персистирующей артралгией [23].

## Инструментальная диагностика

У больных в хронической фазе альфавирусной инфекции целесообразность проведения визуализирующих тестов должна быть обоснована клинической симптоматикой. Пациентам с воспалительными заболеваниями суставов первоначально следует назначить стандартную рентгенографию в зависимости от локализации поражения, чтобы определить исходный статус и наличие эрозий. Рентгенологические данные, наблюдаемые при ВЧ-ассоциированной артропатии, как правило, выявляются на снимках, выполненных в период от трех месяцев до двух лет от начала болезни [24, 25].

Ультразвуковое исследование позволяет оценить наличие синовита, степень активности воспаления, наличие эрозий костей, повреждений связок и сухожилий, а также дифференцировать воспалительные и невоспалительные состояния.

Исследования, посвященные оценке применения магнитно-резонансной томографии при хронической ВЧ-артропатии, малочисленны, носят преимущественно описательный характер, не определяют четких показаний для назначения данного метода, его превосходства над ультразвуковым исследованием и целесообразности проведения с целью динамического наблюдения. При этом рекомендуется учитывать стоимость и доступность обследования, а также опыт врача в выборе подходящего метода визуализации в каждом конкретном случае. Результаты магнитно-резонансной томографии при хронической ВЧ-артропатии большей частью аналогичны таковым при других воспалительных заболеваниях суставов, особенно при ревматоидном артрите (РА) [26].

## Диагностические критерии

В 2017 г. экспертами Бразильского общества ревматологов был разработан диагностический алгоритм для ВЧ-инфекции (табл. 2) [24]. Диагноз основывается на типичной клинической картине (внезапно возникшая лихорадка с острым суставным синдромом) в сочетании с эпидемиологическими данными. Для верификации диагноза, включая случаи с атипичным течением, необходимо выполнение соответствующих лабораторных исследований.

## Дифференциальный диагноз

Симптомы, типичные для острой фазы альфавирусных инфекций (лихорадка, суставной синдром, экзантема), могут наблюдаться при других вирусных нозологиях, в частности при ЛД и лихорадке Зика (ЛЗ). При ЛД лихо-

Таблица 2. Диагностика ВЧ-инфекции

Показатель	Описание
Клинические критерии	Внезапная лихорадка > 38,5 °С и острые интенсивные артралгии или артриты, не объяснимые иными причинами
Эпидемиологические критерии	Проживание или посещение эндемичной или эпидемической зоны за 15 дней до появления симптомов либо эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем
Лабораторные критерии	Выделение ВЧ в культуре клеток Определение ВЧ-РНК с помощью ПЦР в режиме реального времени Определение анти-ВЧ-IgM антител Четырехкратное нарастание титров анти-ВЧ-IgG-антител в парных сыворотках, взятых как минимум с 14-дневным интервалом Определение анти-ВЧ-нейтрализующих антител в сыворотке крови путем реакции нейтрализации бляшкообразования
Дефиниции	Предполагаемый случай – пациент удовлетворяет клиническим и эпидемиологическим критериям Подтвержденный случай – предполагаемый случай + один из лабораторных критериев Атипичный случай – лабораторный критерий у больного с иными клиническими симптомами (неврологические, кожные, поражение сердца, глаз, почек, органов дыхания и т.д.)



радка выражена в меньшей степени, кожная сыпь возникает позже (на пятый – седьмой день), значительно чаще наблюдаются одинофагия (боль в пищеводе при глотании), ретроорбитальная головная боль, кашель, рвота, диарея, абдоминальные боли, анорексия, тахикардия, нейтропения и тромбоцитопения. При ЛЗ лихорадочный и суставной синдромы протекают легче, гиперемия конъюнктивы и кожная сыпь с зудом встречаются чаще. Развитие указанной клинической картины наряду с альфа-вирусами может быть обусловлено другими вирусами (аденовирус, энтеровирус, парвовирус В<sub>19</sub>), а также бактериальными инфекциями (лептоспироз) и паразитарными заболеваниями (малярия).

Для ревматолога представляется важным разграничение острой формы альфа-вирусных инфекций с системными аутоиммунными заболеваниями. В частности, высокая лихорадка, экзантема, артралгии/артриты, повышение уровней трансаминаз входят в симптомокомплекс болезни Стилла. По мнению экспертов Бразильского общества ревматологов, наличие лихорадочного синдрома в сочетании с поражением суставов, кожи, почек, легких, нервной системы и лимфопенией требует проведения дифференциальной диагностики осложненной формы ВЧ-инфекции и системной красной волчанки [24].

При подострой и хронической формах альфа-вирусных инфекций клиническая симптоматика может быть аналогична таковой при ряде хронических воспалительных ревматических заболеваний. Так, наблюдаемое в рамках ВЧ-инфекции (преимущественно у женщин среднего возраста) симметричное поражение суставов кистей, коленных и голеностопных суставов в сочетании с утренней скованностью и повышением острофазовых показателей воспалительной активности ставит ревматолога перед необходимостью исключения РА [27, 28]. Согласно имеющимся данным, 5–36% больных с ВЧ-ин-

фекцией и суставным синдромом удовлетворяли критериям Американской коллегии ревматологов для РА спустя 10–27 месяцев от момента начала инфекции [29, 30]. Дифференциальная диагностика осложняется возможностью обнаружения ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) при ВЧ-инфекции. Несмотря на низкую частоту определения АЦЦП, в большинстве случаев течение болезни было тяжелым [31]. Примечательно, что содержание РФ, повышенное при острой и хронической формах ВЧ-инфекции, может нормализоваться после разрешения клинической симптоматики.

### Лечение

В современной литературе нет данных о рандомизированных исследованиях, позволяющих сделать однозначные выводы о тактике лечения поражения суставов в рамках альфа-вирусных инфекций. Рекомендации, представленные ниже, основаны на результатах открытых исследований, описании серии случаев, а также мнении экспертов [32]. В связи с недостатком данных будут изложены основные подходы к лечению наиболее изученной ВЧ-инфекции, которые можно экстраполировать на другие формы альфа-вирусных инфекций.

Поскольку эффективной противовирусной терапии до сих пор не разработано, основные усилия направлены на купирование артралгий, артритов и теносиновитов, при этом они изменяются в зависимости от фазы заболевания.

В острой фазе основная цель терапии – ликвидация или значительное уменьшение болевого синдрома, выраженность которого при оценке по стомиллиметровой визуальной аналоговой шкале нередко превышает 70 мм. Препаратами выбора являются анальгетики и опиоиды (табл. 3) [1]. С учетом трудности разграни-

Таблица 3. Препараты, применяемые в острой фазе вирусных инфекций

Препарат	Доза и схема применения	Риски и меры предосторожности
Парацетамол	60 мг/кг/сут, не более 4 г/сут, перорально четыре раза в день	Повышенный риск развития гепатита из-за связи вирусемии, лекарственного взаимодействия и сопутствующих заболеваний (заболевания печени или почек или алкоголизм) с высокими дозами препарата
Трамадол	50–100 мг, перорально 2–4 раза в день	Риск угнетения дыхания у пожилых В возрасте > 65 лет – начинать с минимальной дозы, > 75 лет – не превышать дозу 300 мг/сут
Парацетамол + кодеин	500 мг + 30 мг, перорально 2–4 раза в день	Гепатотоксичность
НПВП	В зависимости от выбранного препарата	Самая низкая доза за самое короткое время Не применять два НПВП в комбинации Оценить факторы риска: возраст > 65 лет, язвенная болезнь в анамнезе, гипертония, заболевания почек, прием ГК, антикоагулянтов, астма и курение Контроль артериального давления, водообмена и функции почек
Амитриптилин	25–50 мг/сут, перорально	С осторожностью применять при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, почечной или печеночной недостаточности, дисфункции щитовидной железы или эпилепсии Постепенное уменьшение дозы вплоть до отмены препарата
Габапентин	300 мг, перорально 2–3 раза в день	У детей в возрасте от 3 до 12 лет существует риск развития нейropsychиатрических побочных эффектов (эмоциональной лабильности, враждебности, нарушения мышления и гиперкинезии) Постепенное уменьшение дозы вплоть до отмены препарата
Прегабалин	50–150 мг, перорально 2–4 раза в день	С осторожностью применять при сердечной и почечной недостаточности Контроль числа тромбоцитов Постепенное уменьшение дозы вплоть до отмены препарата





чения ВЧ-инфекции и ЛД в острой фазе применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не показано из-за повышенного риска кровотечений. Следует избегать приема салицилатов, так как в период острой вирусной инфекции эти препараты могут спровоцировать развитие синдрома Рея, быстро прогрессирующей угрожающей жизни острой энцефалопатии в сочетании с поражением печени. При наличии боли нейропатического характера (жжения, пульсации, пощипывания, ощущения уколов и/или покалывания и т.д.) могут быть использованы трициклические антидепрессанты (амитриптилин) или противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин или карбамазепин).

Применение глюкокортикоидов (ГК) при острой форме, когда имеет место высокий уровень вирусемии, не рекомендуется в связи с отсутствием положительных отдаленных результатов. Более того, при отмене ГК возрастает риск рецидива артрита или теноосиновита (rebound-синдром).

У большинства пациентов симптоматика острой фазы болезни регрессирует, как правило, в течение двух недель.

Лечение больных в подострой фазе аналогично предыдущему с использованием анальгетиков, опиоидов, противосудорожных средств и антидепрессантов, назначаемых в зависимости от преобладающих симптомов. На данном этапе представляется важным включение физиотерапевтических мероприятий, поскольку они могут помочь более быстрому восстановлению подвижности суставов.

При неэффективности вышеуказанных анальгетиков применяют НПВП. Выбор конкретного препарата осуществляется врачом в зависимости от его опыта и клинического статуса больного. V. Rosario и соавт. наблюдали 514 больных ВЧ-инфекцией со средней длительностью болезни 2,5 месяца и в большинстве (89%) случаев отметили хороший эффект различных НПВП (напроксена, целекоксиба, эторикоксиба) [33].

Эффективность НПВП оценивают на седьмой – десятый день терапии. В отсутствие положительной динамики применяют препарат из другой группы НПВП. При наличии клинической эффективности и хорошей переносимости лечение НПВП продолжают в течение нескольких недель с постепенной отменой.

Исследования, подтверждающие целесообразность назначения гидроксихлорохина (ГХ) в острой и подострой фазах болезни, в настоящее время отсутствуют. При неэффективности анальгетиков и НПВП могут быть использованы ГК. Хотя единого мнения относительно схемы лечения нет, представляется целесообразным применять преднизолон в дозе 10 мг/сут в случаях легкой и умеренной степени тяжести и 0,5 мг/кг/сут в наиболее тяжелых случаях. По мере улучшения отмену ГК следует проводить медленно, не превышая общую продолжительность курса лечения, составляющую четыре недели. В отдельных случаях могут быть выполнены внутрисуставные инъекции ГК, а также обкалывание околосуставных мягких тканей. Необ-

ходимо соблюдать осторожность при назначении ГК пациентам с трудно контролируемой артериальной гипертонией, диабетом, ожирением третьей степени, хронической почечной недостаточностью, психическими расстройствами, аритмиями, ишемической болезнью сердца, остеопоротическими переломами, глаукомой и находящимся на диализе. По окончании терапии ГК в целях профилактики rebound-синдрома возможно назначение НПВП.

При хронической форме у большинства больных с успехом применяют ГК в дозах от 5 до 20 мг/сут, но не более 40 мг/сут, в течение периода, не превышающего шесть – восемь недель. При наличии сопутствующих заболеваний, указанных выше, необходимо назначать самую низкую дозу ГК в течение как можно более короткого промежутка времени.

При стойких умеренных или выраженных артралгиях целесообразно применение ГХ в дозе 400 мг/сут в течение шести недель.

При безуспешности указанных схем показан метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/нед с оценкой эффективности терапии каждые четыре недели. J.K. Amaral и соавт. через четыре недели применения МТ у больных ВЧ-ассоциированным артритом отметили явную положительную динамику в виде снижения числа припухших суставов в среднем с 7,15 до 2,89 [34]. В случае необходимости доза МТ может быть повышена до 25 мг/нед, при этом длительность лечения должна составлять не менее трех месяцев. При недостаточном эффекте монотерапии МТ следует добавить сульфасалазин (СУЛЬФ) в дозе 2–3 г/сут. Последний также применяют при плохой переносимости МТ. В ходе рандомизированного открытого 24-недельного исследования в параллельных группах было показано, что применение комбинации «МТ + СУЛЬФ + ГХ» по ряду параметров значимо превосходило монотерапию ГХ при ВЧ-ассоциированном хроническом артрите [35].

Недостаточная эффективность вышеуказанной терапии у больных со стойким артритом в рамках хронической ВЧ-инфекции ставит на повестку дня вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , по схемам, аналогичным при РА и спондилоартритах, с соблюдением всех пунктов рекомендаций и мер предосторожности. Однако малочисленность случаев применения указанных препаратов в данной популяции не позволяет сформулировать определенное мнение по этому вопросу.

При развитии ВЧ-инфекции у пациентов с системным воспалительным ревматическим заболеванием, по поводу которого проводится активная терапия (гормональная, цитостатическая, генно-инженерными биологическими препаратами). Последнюю во время острой формы рекомендуется отменить с дальнейшим возобновлением.

На всех этапах ВЧ-инфекции рекомендуются разные методы реабилитации: лечебная физкультура, массаж, физиотерапия (исключая тепловые процедуры в острой фазе) и т.д.



## Профилактика

Специфическая вакцинопрофилактика в настоящее время не проводится из-за отсутствия лицензированных препаратов [36].

Неспецифическая профилактика эпидемических вспышек включает в себя мониторинг популяции переносчиков и проведение санитарно-гигиенических мероприятий противозидемической направленности.

## Заключение

В настоящее время в связи с глобализацией, увеличением объемов торговли и путешествий, нарастающей урбанизацией и, как следствие, более широким распространением комаров вида *Aedes* вероятность возникновения вспышек трансмиссивных инфекций, включая альфавирусные, существенно возрастает во всем мире. Следовательно, ревматологи должны проявлять заинтересованность в отношении этих инфекций у лиц со стойким суставным синдромом, проживающих или недавно вернувшихся из эндемичных регионов.

Программа будущих исследований, несомненно, должна быть направлена на изучение патофизиологических

процессов хронизации и формирования стойких проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата [37]. В этом аспекте заслуживает пристального внимания и требует дальнейшего изучения широкий диапазон сходных патогенетических и клинических признаков ВЧ-артрита и РА [38]. Необходимо проведение сравнительных рандомизированных исследований для получения информации об эффективности и безопасности антиревматических препаратов, в первую очередь МТ, у пациентов с хроническим ВЧ-артритом [39]. Сохраняют актуальность работы, связанные с разработкой и быстрым внедрением в практику различных вакцин, которые позволят активно и продуктивно решать вопросы специфической профилактики альфавирусных инфекций. ☺

## Заявление о конфликте интересов

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7. Конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. Lopes Marques C.D., Ranzolin A., Cavalcanti N.G., Branco Pinto Duarte A.L. Arboviruses related with chronic musculoskeletal symptoms. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2020; 34 (4): 101502.
2. Zaid A., Burt F.J., Liu X., et al. Arthritogenic alphaviruses: epidemiological and clinical perspective on emerging arboviruses. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21 (5): e123–e133.
3. Шелканов М.Ю., Львов Д.К., Колобухина Л.В. и др. Изоляция вируса Чикунгунья в Москве от приезжего из Индонезии (сентябрь 2013 г.). *Вопросы вирусологии.* 2014; 3: 28–34.
4. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншин Ю.А. и др. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 1: 35–38.
5. Couderc T., Chrétien F., Schilte C., et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog.* 2008; 4 (2): e29.
6. Hoarau J.J., Jaffar Bandjee M.C., Krejbich Trotot P., et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J. Immunol.* 2010; 184 (10): 5914–5927.
7. Runowska M., Majewski D., Niklas K., Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (3): 494–501.
8. Bouquillard E., Fianu A., Bangil M., et al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: a study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine.* 2018; 85 (2): 207–210.
9. Gérardin P., Fianu A., Michault A., et al. Predictors of Chikungunya rheumatism: a prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15 (1): R9.
10. Huits R., De Kort J., Van Den Berg R., et al. Chikungunya virus infection in Aruba: diagnosis, clinical features and predictors of post-Chikungunya chronic polyarthralgia. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0196630.
11. Javelle E., Ribera A., Degasne I., et al. Specific management of post-Chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006–2012. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9 (3): e0003603.
12. Javelle E., Gautret P., Ribera A., et al. The challenge of chronic Chikungunya. *Travel Med. Infect. Dis.* 2017; 15: 3–4.
13. Dupuis-Maguiraga L., Noret M., Brun S., et al. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6 (3): e1446.
14. Couturier E., Guillemin F., Mura M., et al. Impaired quality of life after Chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (7): 1315–1322.
15. Paixão E.S., Rodrigues L.C., Costa M.C.N., et al. Chikungunya chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2018; 112 (7): 301–316.
16. Marimoutou C., Ferraro J., Javelle E., et al. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21 (7): 688–693.
17. Murillo-Zamora E., Mendoza-Cano O., Trujillo-Hernández B., et al. Persistent arthralgia and related risks factors: a cohort study at 12 months from laboratory-confirmed Chikungunya infection. *Arch. Med. Res.* 2018; 49 (1): 65–73.



18. Oliver M., Grandadam M., Marimoutou C., et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3 (2): e374.
19. Chelluboina S., Robin S., Aswathyraj S., Arunkumar G. Persistence of antibody response in Chikungunya. *Virusdisease.* 2019; 30 (3): 469–473.
20. Grivard P., Le Roux K., Laurent P., et al. Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. *Pathol. Biol. (Paris).* 2007; 55 (10): 490–494.
21. Pierro A., Rossini G., Gaibani P., et al. Persistence of anti-Chikungunya virus-specific antibodies in a cohort of patients followed from the acute phase of infection after the 2007 outbreak in Italy. *New Microbes New Infect.* 2015; 7: 23–25.
22. Demanou M., Antonio-Nkondjio C., Ngapana E., et al. Chikungunya outbreak in a rural area of Western Cameroon in 2006: a retrospective serological and entomological survey. *BMC Res. Notes.* 2010; 3: 128.
23. Borgherini G., Poubeau P., Jossaume A., et al. Persistent arthralgia associated with Chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion island. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 469–475.
24. Marques C.D.L., Duarte A.L.B.P., Ranzolin A., et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 – Diagnosis and special situations. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57 (Suppl. 2): 421–437.
25. Madariaga M., Ticona E., Resurrecion C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz. J. Infect. Dis.* 2016; 20 (1): 91–98.
26. Mogami R., de Almeida Vieira A., Filho E.A.J., Lopes A.J. Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. *J. Clin. Ultrasound.* 2017; 45 (1): 43–44.
27. Blettery M., Brunier L., Polomat K., et al. Brief Report: management of chronic post-Chikungunya rheumatic disease: the Martinican experience. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (11): 2817–2824.
28. Simon F., Javelle E., Cabie A., et al. French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations). *Med. Mal. Infect.* 2015; 45 (7): 243–263.
29. Baxter V.K., Heise M.T. Immunopathogenesis of alphaviruses. *Adv. Virus Res.* 2020; 107: 315–382.
30. Amaral J.K., Bingham C.O., Taylor P.C., et al. Pathogenesis of chronic Chikungunya arthritis: resemblances and links with rheumatoid arthritis. *Travel Med. Infect. Dis.* 2023; 52: 102534.
31. Essackjee K., Goorah S., Ramchurn S.K., et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with Chikungunya virus. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89 (1054): 440–447.
32. Marques C.D.L., Duarte A.L.B.P., Ranzolin A., et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 2 – Treatment. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57 (Suppl. 2): 438–451.
33. Rosario V., Munoz-Louis R., Valdez T., et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (7): 1285–1287.
34. Amaral J.K., Bingham I.C.O., Schoen R.T. Successful methotrexate treatment of chronic Chikungunya arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; 26 (3): 119–124.
35. Ravindran V., Alias G. Efficacy of combination DMARD therapy vs. hydroxychloroquine monotherapy in chronic persistent Chikungunya arthritis: a 24-week randomized controlled open label study. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36 (6): 1335–1340.
36. Millsapps E.M., Underwood E.C., Barr K.L. Development and application of treatment for Chikungunya fever. *Res. Rep. Trop. Med.* 2022; 13: 55–66.
37. De Carvalho Cardoso R., Rezende B., Alencar A.K.N., et al. Role of arbovirus infection in arthritogenic pain manifestation – a systematic review. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022; 7 (11): 390.
38. Zaid A., Gérardin P., Taylor A., et al. Chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (4): 484–495.
39. Miner J.J., Lenschow D.J. Editorial: lessons learned from Chikungunya in the Americas. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (4): 477–479.

### Arthritogenic Alphavirus Infections: What a Rheumatologist Should Know

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyeva, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris S. Belov, belovbor@yandex.ru

*Arboviruses are pathogenic viruses transmitted by the bite of blood-sucking arthropods, such as mosquitoes and ticks. Among them, the genus of alphaviruses of the Togaviridae family is considered the most arthritic, causing diseases such as Chikungunya fever, O’Nyong-Nyong viral fever, Ross River viral disease, Barma Forest viral disease, Sindbis viral disease and Mayaro fever. These alphavirus diseases have had a great impact on public health in recent decades, causing large-scale epidemics, especially in developing countries, due to their high potential for chronization, functional disorders and significant impact on quality of life. This article presents data on the epidemiology and pathogenesis of arthritic alphavirus infections, describes in detail the clinical picture, diagnostic methods and basic approaches to the treatment of these diseases.*

**Key words:** alphavirus infections, viral arthritis, arthralgia, diagnosis, treatment



# 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.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



**МЕДИКА**  
КЛИНИКА  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ



**МЕДИКА**  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ХОЛДИНГ


ГИБРИДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

27-28 | ОКТЯБРЯ  
2023

 г. Санкт-Петербург, Невский пр-т, 70

Уважаемые друзья!

05–06 октября 2023 года в Санкт-Петербурге пройдет  
Ежегодная научно-практическая конференция,  
посвященная актуальным вопросам  
травматологии и ортопедии детского возраста,

## «ТУРНЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»



### Организатор

- Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### При поддержке:

- Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Ассоциации травматологов-ортопедов России
- Ассоциации детских ортопедов-травматологов Санкт-Петербурга

**Важные даты:** предварительная регистрация участников на сайте — до 29 сентября 2023 года  
регистрация на месте — 05–06 октября 2023 года  
научные заседания — 05–06 октября 2023 года

**Место проведения:** Санкт-Петербург, отель «Московские ворота»  
(Санкт-Петербург, Московский пр., 97А, станция метро «Московские ворота»)

**Сайт конференции:** <https://turnerreadings.org>

**Формат мероприятия:** аудиторный

### Целевая аудитория

Врачи травматологи-ортопеды, детские хирурги, нейрохирурги, неврологи, реабилитологи и другие специалисты, которые занимаются диагностикой, лечением и реабилитацией детей с заболеваниями и врожденными пороками развития опорно-двигательной системы, повреждениями костно-мышечной системы и их последствиями

### Темы для обсуждения:

- Организация помощи детям с повреждениями и заболеваниями костей, мышц и суставов
- Реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение (в том числе высокотехнологичное) и реабилитация детей с врожденными пороками развития позвоночника, верхних и нижних конечностей
- Консервативное и хирургическое лечение травм и их последствий
- Хирургическое лечение детей с нейроортопедической патологией и двигательными нарушениями
- Организация ортопедической и протезной помощи детям с ограниченными возможностями вследствие повреждений, заболеваний и врожденных пороков развития костно-мышечной системы
- Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации детей с повреждениями, заболеваниями и врожденными пороками развития костно-мышечной системы
- Секция для медицинских сестер «Пациентоориентированный подход в практике медицинской сестры»

### Контакты:

#### Организатор

Научно-организационный отдел ФГБУ  
«НМИЦ детской травматологии и ортопедии  
имени Г. И. Турнера» Минздрава России:

Залетина Анна Владимировна,  
тел. +7 (812) 465-56-84,  
e-mail: [omoturner@mail.ru](mailto:omoturner@mail.ru)

#### Технический комитет конференции

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

тел.: +7-812-339-89-70, +7-812-943-36-62

[conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)

[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)



Министерство здравоохранения РФ  
Администрация и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга  
СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента РФ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

Формат  
гибридный

**19–20  
ОКТАБРЯ  
2023**



**V** **ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

# **ПУШКИНСКАЯ ОСЕНЬ**

посвящена 210-летию Царскосельского дворцового госпиталя  
(ныне – СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»)  
и 25-летию Центра медицинской реабилитации, функционирующему  
в рамках данной больницы

# XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

## КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**  
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
  - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
  - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
  - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
  - подписание соглашений
  - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
  - закрытые клубы
  - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**  
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

## ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**  
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**  
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**  
Общественное пространство «Территория здоровья»

## МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**  
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни

