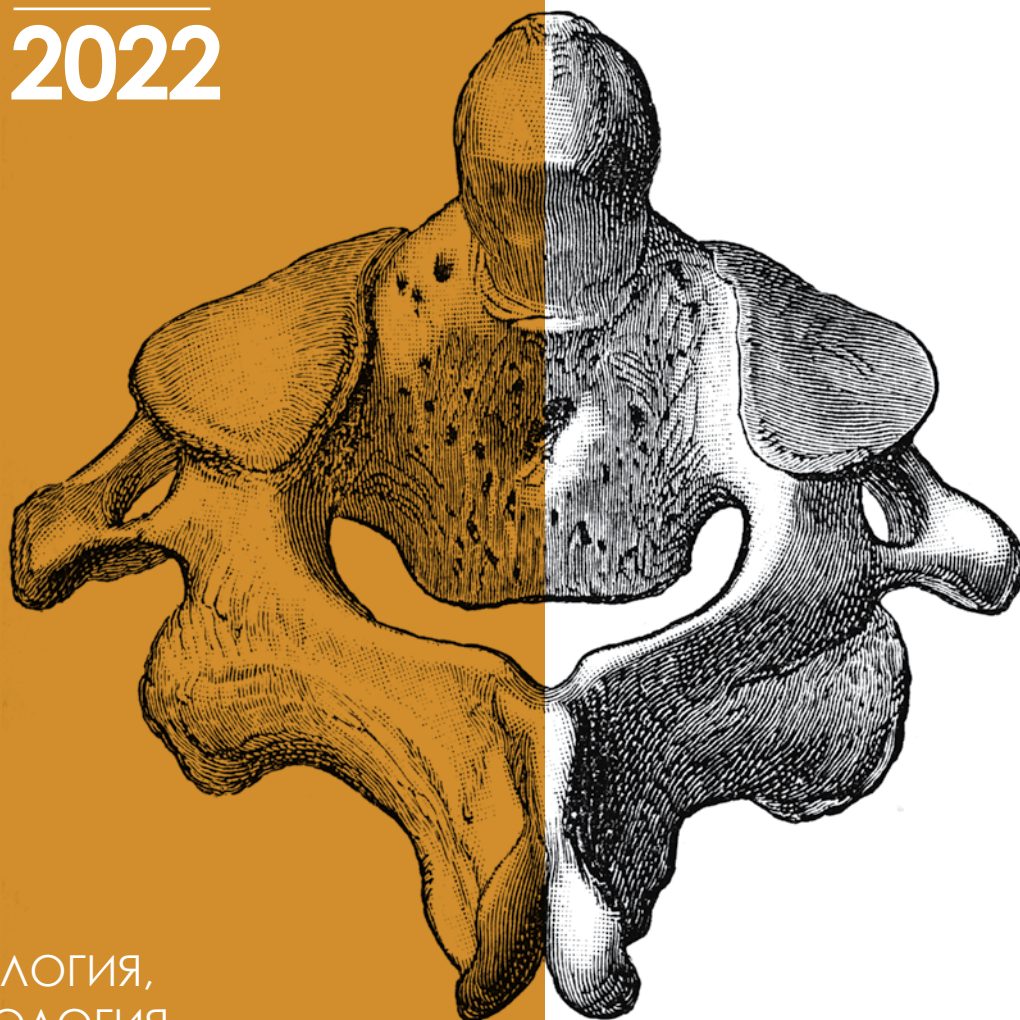


ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

8

ТОМ 18
2022РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 1

Применение блокаторов рецептора интерлейкина 6 в терапии иммуновоспалительных заболеваний

22

Пневмококковые инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: возможности и особенности проведения вакцинации

32

Алгоритм ведения пациентов с болезнью Фабри

54



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ВАРИВАКС –

вакцина для профилактики ветряной оспы (живая, аттенуированная)¹

Показания к применению:



Плановая профилактика ветряной оспы у взрослых и детей с 12 месяцев.



Экстренная профилактика ветряной оспы у взрослых и детей с 12 месяцев, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой.



1

Напряженность иммунитета после иммунизации препаратом ВАРИВАКС сохранялась на протяжении 9 лет^{2,a}

2

Благоприятный профиль безопасности препарата ВАРИВАКС был подтвержден длительной историей его применения^{3,b}

3

Эффективность вакцины ВАРИВАКС была подтверждена на протяжении 14 лет активного наблюдения^{4,c}

4

ВАРИВАКС продемонстрировал статистически достоверно менее значимую частоту развития «ветрянки прорыва» у привитых детей по сравнению с альтернативной вакциной против ветряной оспы^{5,d*}

5

Подтверждено снижение частоты развития опоясывающего герпеса среди вакцинированных препаратом ВАРИВАКС детей по сравнению с не вакцинированными детьми, которые перенесли ветряную оспу⁴

* Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (США) с участием здоровых детей от 12 мес до 12 лет без анамнеза ветряной оспы или опоясывающего лишая. Участники исследования (n=2216) были случайным образом распределены на две группы в соотношении 1:1, получив 1 (n=1114) или 2 (n=1102) дозы (с интервалом 3 месяца) вакцины на основе штамма Ока/Мерк.
^a Пострегистрационное открытое проспективное исследование безопасности с 1 апреля 1998 по 31 декабря 1996 года с участием 68753 детей и взрослых, вакцинированных препаратом ВАРИВАКС.
^b Проспективное когортное исследование у 7585 детей, получивших вакцину Варивакс на втором году жизни в 1998 году, которые выявлялись на предмет ветряной ветряной оспы до 2009 года. В этом исследовании оценивались долгосрочная эффективность вакцины ВАРИВАКС и влияние на эпидемиологию ветряной оспы и опоясывающего герпеса в США.
^c Ретроспективное когортное исследование. Тайвань, с участием 996598 детей в возрасте от 12 до 23 месяцев привитых в 2004-2008 годах препаратом ВАРИВАКС (n=544903) либо альтернативной вакциной против ветряной оспы (n=239682). Конечной точкой оценки являлась частота «ветрянки прорыва». Данные оценивались на основе национальной регистрационной системы NIS.
^d * у пациентов, получивших вакцину ВАРИВАКС риск развития «ветрянки прорыва» был ниже, чем у пациентов, получивших препарат сравнения (ОР 0,75, 95% ДИ 0,72–0,78). Последующий мета-регрессионный анализ частоты «ветрянки прорыва» после однократной дозы вакцинации против ветряной оспы показал, что препарат сравнения имел статистически значимо более высокий уровень частоты «ветрянки прорыва». Данное крупномасштабное исследование дает дополнительные (небольшой) различия в эффективности двух вакцин.

1. ВАРИВАКС. Общая характеристика лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛПН (00071) (PFRU) от 10.07.2020
2. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(2):1321-137. doi:10.1097/01.inf.0000109287.97518.67
3. Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Post-marketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(12):1041-1046.
4. Baxter R, Ray P, Tran T, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine at a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1389-e1396. doi:10.1542/peds.2012-3303
5. Cheng HY, Chang LY, Lu CY, Huang LM. Epidemiology of Breakthrough Varicella after the Implementation of a Universal Varicella Vaccination Program in Taiwan, 2004-2014. *Sci Rep.* 2018 Nov 21;8(1):17192. doi:10.1038/s41598-018-35451-y



Больше информации на сайте msdmed.ru

Минимальная ключевая информация по безопасности на основании общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) Варивакс®, номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЛПН (00071) – (PFRU)
Назначение лекарственного препарата ВАРИВАКС. 1 доза, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения и растворитель для приготовления вакцин для инъекций. Вакцина для профилактики ветряной оспы (живая, аттенуированная).
Противопоказания. препарат ВАРИВАКС не следует вводить лицам с известной гиперчувствительностью к любому компоненту вакцины, в том числе к желатину, неомицину, альбумину и любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 ОХЛП, - симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение любой вакцины для профилактики ветряной оспы, - нарушения формулы крови, лейкоми, лимфома любого типа или другие злокачественные новообразования, влияющие на систему крови и лимфатическую систему, лица, получающие иммунодепрессивную терапию (включая высокие дозы кортикостероидов) (см. раздел 4.8 ОХЛП), - тяжелый гуморальный или клеточный иммунодефицит, например, тяжелый комбинированный иммунодефицит, агаммаглобулинемия и СПИД, симптоматическая ВИЧ-инфекция; сниженный процент CD4+ Т-лимфоцитов у детей в возрасте до 12 месяцев относительно возрастной нормы; CD4+ <25% у детей в возрасте 36-59 месяцев; CD4+ <15% (см. разделы 4.4 и 4.8 ОХЛП) - лица с наличием анамнеза врожденного или приобретенного иммунодефицита, если не продемонстрировано иммунная компетентность потенциального рецидива вакцины; - активный нелеченый туберкулез; - любое заболевание с повышением температуры тела >38,5°C, однако, небольшое повышение температуры само по себе не является противопоказанием к вакцинации. Подобно другим вакцинам, введенные препарат ВАРИВАКС лицам с острыми тяжелыми лихорадочными заболеваниями следует отложить; - беременность или планируемая беременность в течение 3 месяцев после вакцинации. Период кормления грудью (см. раздел 4.6 ОХЛП); - детский возраст до 12 месяцев (см. разделы 4.2 и 4.4 ОХЛП); - перелывание крови или плазмы, или введение нормальной иммуноглобулина человека или иммуноглобулина против вируса ветряной оспы менее чем за 5 месяцев до вакцинации (см. раздел 4.5 ОХЛП); - введение любой живой вакцины менее чем за 1 месяц до вакцинации (см. раздел 4.5 ОХЛП).
Особые указания и меры предосторожности при применении: подобно всем инъекционным вакцинам, при возникновении редкого встречающегося после введения вакцины анафилактического явления необходимо всегда располагать возможностью оказания медицинской помощи и осуществления наблюдения. Как и при применении любых других вакцин, существует вероятность развития реакции гиперчувствительности не только на активное вещество, но также на следующие вспомогательные вещества и остаточные примеси, в следовых количествах присутствующие в вакцине: гидролизованый желатин и неомицин (см. разделы 2 и 4.3 ОХЛП). Подобно остальным вакцинам, защитный иммунный ответ может возникнуть не у всех вакцинируемых лиц. В клинических исследованиях оценивали эффективность только через 6 недель после однократного введения вакцины у здоровых лиц в возрасте до 12 лет и через 6 недель после введения второй дозы вакцины у лиц более старшего возраста (см. раздел 5.1 ОХЛП). Может быть рассмотрена возможность вакцинации пациентов с определенными иммунодефицитными состояниями, когда польза превышает риски (например, лица с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, недостаточностью иммуноглобулинов IgG, врожденной нейтропенией, хронической гранулематозной болезнью и дефицитом системы комплемента). Ответ на вакцинацию у иммунокомпрометированных пациентов, не имеющих противопоказаний к данной вакцинации (см. раздел 4.3 ОХЛП), может быть снижен по сравнению с иммунокомпетентными лицами; поэтому некоторые из этих пациентов в случае контакта могут заразиться ветряной оспой, несмотря на проведенную в установленном порядке вакцинацию. В отношении данных вакцинации следует внимательно следить за появлением признаков ветряной оспы. Вакцинированным лицам следует избегать использования салicyлатов в течение 6 недель после вакцинации (см. раздел 4.5 ОХЛП). Препарат ВАРИВАКС не при каких случаях не допускается вводить в сосудистое русло. Женщины с детородным потенциалом должны использовать контрацепцию в течение 3 месяцев после введения препарата ВАРИВАКС. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (0,5 мл), то есть, по сути, не содержит натрия. Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на дозу (0,5 мл), то есть, по сути, не содержит калия. Любая вакцинация и мер предосторожности при применении у детей нет. Передача вакцинного штамма вируса ветряной оспы (Ока/Мерк), приводящая к инфекции ветряной оспы, включая disseminated поражение, может редко происходить между вакцинированными лицами (у которых развивается или не развивается оспа по типу ветряной оспы) и лицами, восприимчивыми к ветряной оспе, включая здоровых детей и лиц из группы высокого риска (см. раздел 4.8 ОХЛП). Поэтому вакцинированные лица должны стараться по возможности избегать тесных контактов с восприимчивыми представителями групп высокого риска в течение 6 недель после вакцинации. В случаях, когда контакт с лицами из группы высокого риска неизбежен, до вакцинации следует оповестить потенциальный риск передачи вакцинного штамма вируса с риском приобретения и передачи дикого штамма вируса ветряной оспы (см. раздел 4.8 ОХЛП). К числу восприимчивых лиц из группы высокого риска относятся: иммунокомпрометированные лица (см. раздел 4.3 ОХЛП), беременные женщины без подтвержденного анамнеза ветряной оспы или лабораторных доказательств перенесенной инфекции, новорожденные от матерей без подтвержденного анамнеза ветряной оспы или лабораторных доказательств перенесенной инфекции.
Назначение лекарственного препарата ВАРИВАКС в клинических исследованиях: безопасность и стабильность при хранении в холодильнике: лекарственные формы вакцины против ветряной оспы (живой, аттенуированной) (штамм Ока/Мерк) вводили более 17 000 здоровых лиц в возрасте 3-12 месяцев, которых наблюдали на протяжении 42 дней после введения каждой дозы. Не было отмечено повышенного риска развития побочных эффектов при использовании препарата ВАРИВАКС у серопозитивных лиц. Профиль безопасности стабильный при хранении в холодильнике вакцины против ветряной оспы (живой, аттенуированной) (штамм Ока/Мерк) в целом аналогичен профилю безопасности более ранних лекарственных форм вакцины. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 355 здоровых добровольцев в возрасте 12 месяцев до 14 лет, у 91 из которых была серологически подтверждена восприимчивость к ветряной оспе, единственными неблагоприятными явлениями, которые были зарегистрированы у значимо большего числа вакцинированных по сравнению с реципиентами плацебо были боль (26,7% против 18,1%) и покраснение (5,7% против 2,4%) в месте введения; и сыпь, сходная с таковой при ветряной оспе не в месте введения (2,2% против 0,2%). В клиническом исследовании 750 ребенка получили препарат ВАРИВАКС внутримышечно или подкожно. Общие профили безопасности были сопоставимы, хотя реакции в месте введения были менее частыми в группе внутримышечного введения (20,9%) по сравнению с группой подкожного введения (34,3%). В пострегистрационном исследовании вакцины против ветряной оспы (живой, аттенуированной) (штамм Ока/Мерк), проведенном для оценки краткосрочной безопасности (последующее наблюдение в течение 30 или 60 дней), привлекательны у 80 000 детей в возрасте 12 месяцев до 12 лет и у 3000 лиц в возрасте 13 лет и старше, никаких серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, зарегистрировано не было.
Применение и хранение - для плановой профилактики ветряной оспы у взрослых и детей с 12 месяцев - для экстренной профилактики ветряной оспы у взрослых и детей с 12 месяцев, не болевших ветряной оспой и не привитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой. **Держать в регистрационном удостоверении:** ООО «МСД Фармасьютикалс, Россия

Если Вы сообщаете о нежелательном явлении или претензии к качеству продукции, пожалуйста, отправьте данную информацию на электронный адрес docs.russia@msd.com или позвоните по номеру +7 495 916 7100 (доб. 120) в течение одного (1) рабочего дня с момента получения. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией/производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Искусство
в каждом
движении



Узнать больше

ОЛОКИЗУМАБ

первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита¹, блокирующий цитокин, а не рецептор²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 05.03.2021 и 01.06.2021

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Показания к применению:** терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (иФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID 19) средне-тяжелого и тяжелого течения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были повышение активности печеночных трансаминаз и ферментов, повышенные показатели функциональных проб печени; инфекции (латентный туберкулез; фарингит; конъюнктивит); лейкопения, нейтропения; тромбоцитопения, гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперлипидемия, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, билирубина; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (сыпь, дерматит); гипертония; диарея, боль в животе; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции. **Срок годности:** 3 года.

ИЛ-интерлейкины

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др);

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее)

² Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gellinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rzepicki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MAbs. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Геллиас Р., Генри А., Попплвелл А., Адамс Р., Бейкер Т., Ралепки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130. Моноклональные антитела 2014 май-июнь; 6(3):774-82)) Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: Nat Immunol. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май;16(5):448-57))

Данный материал является специализированным, предназначенным исключительно для медицинских и фармацевтических работников, для распространения только в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, не являясь инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата и ни в коей мере ее не заменяет. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. ARTLEGIA_19.01.2022.

По вопросам, связанным с развитием нежелательных побочных реакций и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: Тел. +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506 Факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: safety@rpharm.ru
Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru. Производитель: Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20



29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Резюме

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 8.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 8.
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.Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
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, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Клиническая эффективность

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Патогенетическая терапия спондилоартритов
на современном этапе 8

Обзор

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии
ревматоидного артрита 16

Лекции для врачей

В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, Р.Р. САМИГУЛЛИНА,
А.Л. ЧУДИНОВ, А.М. ДАДАЛОВА
Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических
механизмов иммуновоспалительных заболеваний 22

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Г.М. ТАРАSOVA,
М.М. БАРАНОВА
Вакцинация против пневмококковой инфекции
в ревматологии: ретроспектива и современность 32

Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА
Ревматологические маски постковидного синдрома 42

Медицинский форум

Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз –
консенсус невролога и ревматолога 48

Редко, но метко: орфанные болезни как вызов
современной медицине. Междисциплинарные аспекты 54

Диалог экспертов «Невролог и ревматолог
о вопросах лечения хронической боли» 58

Contents

Clinical Efficacy

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Pathogenetic Therapy of Spondyloarthritides
at the Present Stage

Review

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Interleukin 6 Inhibitors in the Treatment
of Rheumatoid Arthritis

Clinical Lectures

V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, R.R. SAMIGULLINA,
A.L. CHUDINOV, A.M. DADALOVA
The Participation of Interleukin 6 in the Formation
of Pathogenetic Mechanisms of Immuno-Inflammatory Diseases

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, G.M. TARASOVA,
M.M. BARANOVA
Vaccination Against Pneumococcal Infection in Rheumatology:
Retrospective and Modernity

E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA
Rheumatological Masks of Post-COVID Syndrome

Medical Forum

Medical Duet: Osteoarthritis and Osteochondrosis –
the Consensus of a Neurologist and Rheumatologist

Little but Well: Orphan Diseases as the Challenge
for the Modern Medicine. Interdisciplinary Aspects

Experts' Dialogue 'A Neurologist and Rheumatologist
About the Chronical Pain Treatment Issues'



Реклама

ИЛ-17 - ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 - ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tok M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravalles EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravalles EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Alice B, et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.08>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 [suppl 10]. Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis* Published Online First: / annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 [suppl10].<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
420270/GenMed/A4/03.22/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе

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. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-8-15

Подавление биологических эффектов интерлейкина 17А (ИЛ-17А) является одним из наиболее перспективных методов подавления иммунного воспаления при спондилоартритах (СпА). Собрано значительное количество фактов в пользу того, что ИЛ-17А, а возможно, и другие представители семейства ИЛ-17 могут претендовать на роль самостоятельного фактора, ответственного за развитие хронического воспаления и костной ремодуляции при СпА. Помимо существования патогенетической оси «ИЛ-23/ИЛ-17А» в последнее время получены доказательства независимой от ИЛ-23 продукции ИЛ-17А. Вероятно, именно ИЛ-17А выступает в качестве связующего звена между костной тканью и иммунной системой. Это объясняет, почему блокада ИЛ-17А, с одной стороны, ингибирует развитие костных эрозий и может замедлять системную потерю костной массы, с другой – уменьшает остеопродлиферацию и образование энтезофитов/синдесмофитов при СпА. Теоретические предположения подтверждаются результатами большого количества клинических исследований первого из зарегистрированных ингибиторов ИЛ-17А секукинумаба. Рандомизированные исследования MEASURE 1–4 и MEASURE 2-J при анкилозирующем спондилите, PREVENT при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите, FUTURE 1–5 и MAXIMISE при псориатическом артрите и псориатическом спондилите продемонстрировали высокую эффективность блокады ИЛ-17А при всех этих заболеваниях в отношении снижения клинической симптоматики и прогрессирования структурных нарушений в суставах и позвоночнике.

Ключевые слова: спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, интерлейкин 17А, генно-инженерные биологические препараты

Введение

Спондилоартриты (СпА) представляют собой достаточно разнообразную группу заболеваний, объединяемых по основным клиническим проявлениям и ассоциации с иммуногенетическим маркером HLA-B27. К данной группе заболеваний относятся аксиальный спондилоартрит (аксСпА), представленный вариантами рентгенологического (анкилозирующий спондилит (АС)) и нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА), псориатический артрит (ПсА), включая псориатический спондилит, а также другие состояния – реактивные артриты, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника спондилоартрит, недифференцированный (неклассифицируемый) спондилоартрит.

Концепция этой группы заболеваний, первоначально названной серонегативными спондилоартритами, впервые была представлена в 1974 г. [1], теперь она известна как спондилоартриты. В дальнейшем было обнаружено, что ее основной характеристикой является развитие энтезита [2, 3] как первичного поражения суставов при воспалении, связанном с СпА [4]. Общими также признаны молекулярные механизмы иммунного воспаления.

За последние несколько лет в ходе генетических, экспериментальных и клинических работ собраны доказательства того, что ось провоспалительных цитокинов «интерлейкин 23/интерлейкин 17» (ИЛ-23/ИЛ-17) играет критическую роль в патогенезе СпА. К таковым относятся полногеномные ассоциативные исследования и идентификация клеток, продуцирующих ИЛ-23 и ИЛ-17, у людей,



экспериментальные исследования на животных, которые подтверждают функциональную роль активации оси «ИЛ-23/ИЛ-17» в формировании энтезита и энтезиальной кости [5–7]. Уникальный костный фенотип, который наблюдается при ПсА и АС, представляет собой сосуществование системной потери костной массы и новообразования периостальной и энтезиальной костей, что, вероятно, является результатом совместного действия ИЛ-23 и ИЛ-17 на кость [6, 7].

При очевидном синергизме биологических эффектов характеристики ИЛ-23 и ИЛ-17 существенно различаются (рисунок). Гиперпродукция ИЛ-23 наблюдается на ранних этапах активации адаптивного иммунного ответа. ИЛ-23 продуцируется в основном активированными миелоидными клетками (дендритными клетками, моноцитами/макрофагами), ИЛ-17 – Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками [6].

ИЛ-23 принадлежит к семейству ИЛ-12 и действует как мост между врожденным и адаптивным компонентами иммунной системы [8].

ИЛ-17 играет ключевую роль в иммунитете к бактериальным и грибковым патогенам [9]. Семейство ИЛ-17 состоит из нескольких цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е и ИЛ-17F, из которых лучше всего изучен ИЛ-17А.

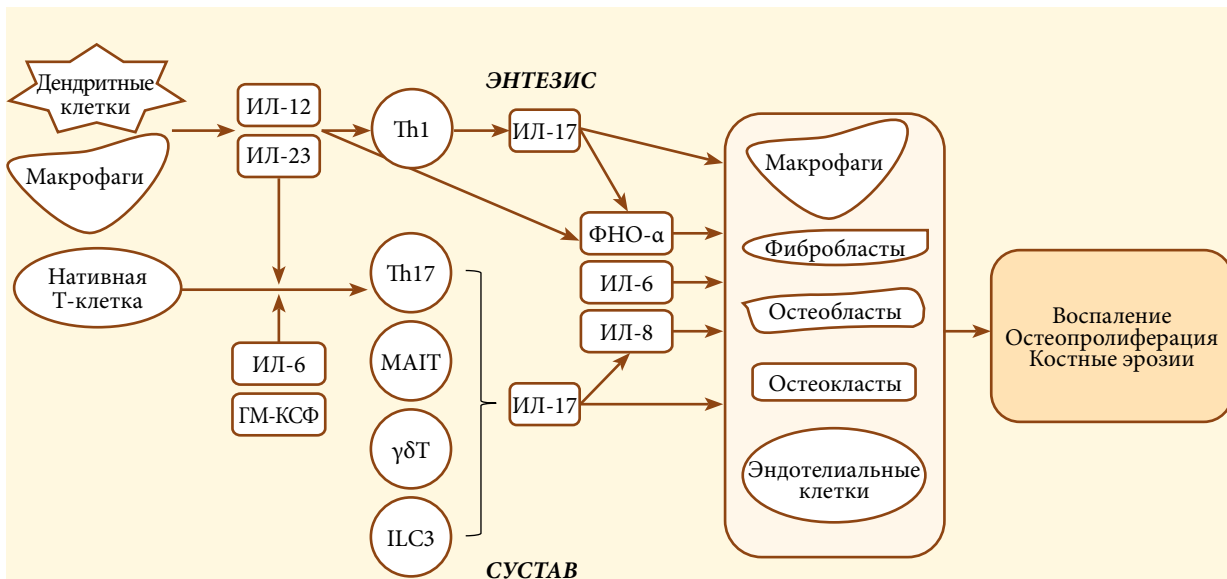
ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, который помимо индукции воспалительных реакций также способен стимулировать ангиогенез и остеокластогенез [10]. Он необходим и для модулирования взаимодействия между комменсальными микробами и эпителиальными клетками в кишечнике, на коже и слизистых оболочках. Процесс взаимодействия между микробиотой и клетками, продуцирующими ИЛ-17А, является звеном патогенеза иммуноопосре-

дованных воспалительных и онкологических заболеваний [11]. На сегодняшний день дисбиоз кишечника и кожи рассматривается как один из вероятных путей индукции иммуновоспалительного процесса при СпА и псориазе, поэтому роль продукции ИЛ-17 возможна уже на этапе предболезни.

Помимо ИЛ-17А во взаимодействие организма с микробиотой вовлечены и другие цитокины этого семейства [11]. Наиболее близкий к ИЛ-17А белок ИЛ-17F. Он связывается с тем же рецепторным комплексом – гетеродимером «ИЛ-17-рецептор А/ИЛ-17-рецептор С» и индуцирует качественно, но не количественно сходный сигнал, поскольку биологические эффекты ИЛ-17А гораздо более выражены, чем эффекты ИЛ-17F [10, 11].

Получено множество доказательств участия продуцирующих ИЛ-17 клеток в патогенезе СпА. Так, уровни Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 (Th17), в периферической крови у пациентов с АС и ПсА были выше, чем у здоровых лиц [12]. Сообщалось об увеличении количества Th17 в синовиальной жидкости у больных СпА [13]. Иммуногистологический анализ фасеточных суставов у лиц с АС также выявил более высокую экспрессию ИЛ-17+ Т-лимфоцитов [14]. При АС установлена корреляция между количеством Th17 и активностью заболевания, оцениваемой по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [15].

Цитокины семейства ИЛ-17 продуцируются Th17-лимфоцитами (ИЛ-17+CD4+ Т-лимфоцитами, идентифицированными в 2005 г.), $\gamma\delta$ Т-клетками, мукозо-ассоциированными инвариантными Т-клетками (MAIT), врожденными лимфоидными клетками 3-го типа (ILC3), а также резидентными Т-клетками памяти, CD3-CD56+NK-клетками и тучными клетками [7].



Примечание. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Роль ключевых цитокинов в патогенезе спондилоартритов



Считается, что ИЛ-23 является основным фактором, который регулирует дифференцировку CD4+-нативных Т-клеток в Th17 (см. рисунок). Однако в ряде исследований показано, что ИЛ-23 не является необходимым для этого процесса [16, 17].

В нескольких исследованиях, посвященных СпА, установлено, что активация врожденной иммунной системы может иметь большее значение, чем адаптивной [18].

Как было отмечено ранее, существенный вклад в продукцию ИЛ-17А при СпА вносят такие функционирующие в качестве компонентов системы врожденного иммунитета источники, как тучные клетки [14, 19], МАИТ [20], $\gamma\delta$ T [9, 21, 22], ILC3 [23]. В частности, ИЛ-17-продуцирующие МАИТ были идентифицированы в коже и крови у пациентов с псориазом [24], а также в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА [25]. Доля ИЛ-17+-МАИТ была повышена в крови и синовиальной жидкости при АС [26, 27], причем наблюдалась корреляция количества активированных МАИТ и активности заболевания, оцениваемой по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [26]. Повышенные уровни ILC3 были выявлены в периферической крови у пациентов с ПсА по сравнению со здоровым контролем, при этом они коррелировали с активностью заболевания [28]. ILC3 идентифицировали в энтезисе у пациентов с АС [29]. Высокие уровни ILC3 были обнаружены в периферической крови, кишечнике,

костном мозге и синовиальной жидкости больных АС [30]. Локальная активация ILC3 может быть обусловлена генетически и эпигенетически, механическим стрессом, а также воспалительными реакциями, вызванными дисбиозом кишечника [5].

Это подчеркивает значение разных, в том числе связанных с дисфункцией врожденных механизмов иммунитета, путей гиперпродукции ИЛ-17 в патогенезе СпА. ИЛ-17А участвует в патогенезе не только СпА, но и ревматоидного артрита. ИЛ-17А является мощным индуктором других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [31]. В целом как ИЛ-17А, так и ИЛ-17F действуют синергически с ФНО- α [32]. В то же время клинические данные свидетельствуют о том, что блокада ФНО- α у пациентов с АС не влияла на ось «ИЛ-23/ИЛ-17» [33, 34].

Особого внимания заслуживает регуляторное влияние ИЛ-17А на гомеостаз кости, которое осуществляется посредством активации сложных клеточных и молекулярных взаимодействий. ИЛ-17А может оказывать прямое положительное или отрицательное воздействие на остеокластогенез в зависимости от его концентрации *in vitro*. Косвенное стимулирование остеокластогенеза ИЛ-17А реализуется за счет продукции или индукции экспрессии рецептора-активатора лиганда ядерного фактора κ B. Кроме того, ИЛ-17А обладает различными эффектами в отношении созревания клеток-предшественни-

Таблица 1. Генно-инженерные биологические и таргетные синтетические препараты, зарегистрированные в России для лечения спондилоартритов*

Препараты	Основные варианты спондилоартритов		
	аксиальный спондилоартрит/анкилозирующий спондилит	нерентгенологический аксиальный спондилоартрит	псориатический артрит
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>			
Ингибиторы ФНО- α :			
■ инфликсимаб	+	-	+
■ этанерцепт	+	+	+
■ адалимумаб	+	+	+
■ цертолизумаба пэгол	+	+	+
■ голимумаб	+	+	+
Ингибиторы ИЛ-17А:			
■ секукинумаб	+	+	+
■ нетакимаб	+	-	+
■ иксекизумаб	+	+	+
Ингибитор ИЛ-12/23:			
■ устекинумаб	-	-	+
Ингибиторы ИЛ-23:			
■ гуселькумаб	-	-	+
■ рисанкизумаб	-	-	+
<i>Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты</i>			
Ингибиторы янус-киназ:			
■ тофацитиниб	+	-	+
■ упадацитиниб	+	-	+
Ингибитор фосфодиэстеразы 4:			
■ апремиласт	-	-	+

* <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.



Таблица 2. Исследование секукинумаба при аксиальном спондилоартрите в исследованиях серии MEASURE фазы III

Название исследования	Группы	Количество больных, абс.	ASAS 20, %	ASAS 40, %	BASDAI, балл
MEASURE 1	СЕК 75 мг	124	60*	33*	-2,34*
	СЕК 150 мг	125	61*	42*	-2,32*
	Плацебо	122	29	13	-0,59
MEASURE 2	СЕК 75 мг	73	41	26	-1,92
	СЕК 150 мг	72	61*	36*	-2,19*
	Плацебо	74	28	11	-0,85
MEASURE 3	СЕК 150 мг	74	58**	41**	-2,3**
	СЕК 300 мг	76	61***	42**	-2,7**
	Плацебо	76	37	21	-1,5
MEASURE 4	СЕК 150 мг с загрузочной дозой	116	60	39	-2,39
	СЕК 150 мг без загрузочной дозы	117	62	36	-2,58
	Плацебо	117	47	28	-1,86
MEASURE 2-J	СЕК 150 мг	30	70	47	-3,09

* p < 0,001 по сравнению с плацебо.

** p < 0,05 по сравнению с плацебо.

*** p < 0,01 по сравнению с плацебо.

ков остеобластов в остеобласты в зависимости от стадии дифференцировки клеточного предшественника. Полагают, что именно ИЛ-17А действует как связующее звено между костной тканью и иммунной системой. Это объясняет, почему блокада ИЛ-17А, с одной стороны, ингибирует костную эрозию и может замедлять системную потерю костной массы при ПсА и АС, а с другой – уменьшает остеопролиферацию и образование энтезофитов/синдесмофитов при ПсА [6, 35].

Таким образом, получено значительное количество данных в пользу того, что ИЛ-17А, а возможно, и другие представители семейства ИЛ-17 могут претендовать на роль самостоятельного фактора развития хронического воспаления и костной ремодуляции при СпА. Кроме того, имеются доказательства независимой от ИЛ-23 продукции ИЛ-17 [10, 14, 16–30]. Стратегии блокирования ИЛ-23 на моделях у животных способствовали предотвращению развития СпА, но не подавляли уже развившееся заболевание, что, возможно, указывает на роль ИЛ-23 в инициации врожденного иммунного заболевания, тогда как персистирующее заболевание зависит от активации Т-клеток памяти, которые стимулируют выработку ИЛ-17А независимо от ИЛ-23 [36]. Это может быть объяснением недостаточной эффективности ингибиторов ИЛ-23 при аксСпА [37].

Знание иммунологических механизмов развития воспаления при СпА лежит в основе наиболее эффективных методов современной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). Более глубокое понимание патогенетической роли оси «ИЛ-23/ИЛ-17», клеточных источников этих цитокинов и их молекулярной регуляции при СпА необходимо для разработки новых терапевтических стратегий, нацеленных на эти механизмы [38].

Спектр клинических показаний для назначения ГИБП и тсБПВП в соответствии с официальными инструкциями по применению [39] представлен в табл. 1.

Поскольку регистрация показаний базируется на результатах специально проведенных клинических исследований, только шесть препаратов из двух групп зарегистрированы для лечения основных форм СпА (аксСпА/АС, нр-аксСпА и ПсА): из ингибиторов ФНО-α – этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пэгол и голимумаб, из ингибиторов ИЛ-17А – секукинумаб и иксекизумаб.

Исходя из приведенных выше данных о ключевой роли ИЛ-17А в патогенезе СпА, особое внимание следует обратить на группу ингибиторов этого цитокина. Среди них наиболее изученным является секукинумаб (СЕК), активно применяющийся в нашей стране с 2016 г.

Секукинумаб при аксиальном спондилоартрите и анкилозирующем спондилите

Еще в первом пилотном исследовании СЕК продемонстрировал способность быстро снижать выраженность клинико-лабораторной активности АС при хорошей переносимости [40]. Эффективность СЕК при аксСпА оценивалась в пяти многоцентровых исследованиях серии MEASURE фазы III [41], включая четыре рандомизированных двойных слепых исследования: MEASURE 1 – двухлетнее исследование с продлением на три года [42], MEASURE 2 – пятилетнее исследование [42, 43], MEASURE 3 – трехлетнее исследование [44], MEASURE 4 – двухлетнее исследование [45], а также открытое исследование MEASURE 2-J в японской популяции [46]. Основные характеристики и результаты исследований серии MEASURE представлены в табл. 2 [41].

В исследованиях включали пациентов 18 лет и старше с активным АС по модифицированным Нью-



Йоркским критериям, с активностью процесса 4 балла и более по BASDAI и болью в позвоночнике 4 см и более по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), несмотря на лечение максимально переносимыми дозами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациенты, ранее получавшие не более одного ингибитора ФНО, допускались в исследование, если наблюдались недостаточный ответ на препарат в стабильной дозе в течение трех месяцев и более или непереносимость хотя бы одной его дозы. Во всех исследованиях средний возраст пациентов составлял 40–45 лет. От 61 до 78% ранее не получали ингибиторы ФНО. Первичной конечной точкой во всех исследованиях была доля больных, которые на 16-й неделе соответствовали критериям 20%-ного ответа по ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (ASAS 20). Помимо этого применялся критерий хорошего ответа (ASAS 40) и оценивалась динамика BASDAI.

Пациенты в исследованиях MEASURE 1–4 были рандомизированы в одну из двух групп с разными режимами дозирования СЕК или группу плацебо. Рандомизация была стратифицирована по исходному использованию ингибиторов ФНО [41].

Начиная с 16-й недели больные, первоначально рандомизированные в группу плацебо, переводились на активную терапию СЕК.

Как видно из табл. 2, лечение СЕК было высокоэффективным по сравнению с применением плацебо в отношении ответа на терапию по ASAS 20, ASAS 40 и BASDAI.

Одним из важнейших выводов из исследований серии MEASURE было структурно-модифицирующее действие СЕК. В исследовании MEASURE 1 СЕК в дозе 150 мг уменьшал выраженность воспаления (отека костного мозга/остеита) в крестцово-подвздошных суставах (КПС) у пациентов с АС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [42, 47]. Кроме того, применение СЕК ассоциировалось с более выраженным средним снижением активности спондилита относительного исходного показателя по данным МРТ (ASspi-MRI-a) [42]. Достигнутое на 16-й неделе применения СЕК уменьшение воспаления сохранялось в течение четырех лет лечения [47]. МРТ-ремиссия (оценка спондилита по Берлинской шкале < 2) была достигнута у 33% пациентов [47].

Терапия СЕК в дозе 150 мг обуславливала низкую скорость рентгенологического прогрессирования при длительном использовании [47]. В исследовании MEASURE 1 среди 78 пациентов, которые первоначально были рандомизированы для приема СЕК в дозе 150 мг и проводили лечение на протяжении четырех лет, у 79% не было определено рентгенологического прогрессирования – изменение mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) < 2 по сравнению с исходным уровнем [47].

Секукинумаб при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите

СЕК изучался при нр-аксСпА в исследовании PREVENT. Из 555 рандомизированных пациентов большинство были HLA-B27-позитивные [48]. Больные получали СЕК в дозе 150 мг еженедельно в течение четырех недель подкожно с и без загрузочной дозы либо плацебо. Ответ по ASAS 40 у ранее не получавших ингибиторы ФНО был значительно выше в группе СЕК 150 мг с загрузочной дозой (41,5%) по сравнению с группой плацебо (29,2%) на 16-й неделе ($p = 0,0197$) и значительно выше в группе СЕК 150 мг без загрузочной дозы (39,8%) по сравнению с группой плацебо (19,9%) на 52-й неделе ($p < 0,0021$). Доля достигших BASDAI 50 была значительно выше среди получавших СЕК 150 мг с загрузкой (37,3%) или без нее (37,5%) по сравнению с принимавшими плацебо (21,0%) ($p = 0,0001$ и $p = 0,0002$ соответственно). Обе схемы назначения СЕК по сравнению с применением плацебо значительно снижали выраженность внутрикостного отека в области КПС по данным МРТ – -1,68 и -1,03 против -0,39 ($p < 0,0001$ в обоих случаях) [48].

При субанализе результатов эффективности в разных подгруппах больных нр-аксСпА частота ответа по ASAS 40 на 16-й неделе в подгруппе с повышением уровня С-реактивного белка и наличием активного сакроилиита по данным МРТ (СРБ+/МРТ+) составила 52,3% на фоне лечения СЕК и 21,8% на фоне применения плацебо ($p < 0,0001$). Частота ответа по ASAS 40 для СЕК и плацебо составила 43,9 и 32,6% в подгруппах HLA-B27-позитивных больных, 32,7 и 16,4% в подгруппах HLA-B27-негативных, 51,2 и 30,8% у мужчин и 31,7 и 25,3% у женщин соответственно [49].

Секукинумаб при псориазическом артрите

При псориазе и ПсА в коже и суставах ИЛ-17А действует на клеточные мишени, включая кератиноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты и остеобласты, стимулируя выработку хемокинов, провоспалительных и пролиферативных цитокинов, которые способствуют развитию воспаления и ремоделированию костной ткани [50]. Поэтому применение СЕК также активно изучалось при ПсА. Исследование фазы II показало высокую клиническую эффективность при 24-недельном применении СЕК у 42 больных ПсА [51], что было подтверждено дальнейшими исследованиями серии FUTURE фазы III.

В двойном слепом исследовании FUTURE 1 были рандомизированы 606 пациентов с ПсА в соотношении 1:1:1 на два режима дозирования СЕК или плацебо [52]. Частота ответа по ACR 20 (American College of Rheumatology) на 24-й неделе была значительно выше в группах СЕК 150 мг (50,0%) и СЕК 75 мг (50,5%), чем в группе плацебо (17,3%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений с плацебо). По показателям «достижение ответа по ACR 50» и «замедление структурного поврежде-



ния суставов» (вторичные конечные точки исследования) группы СЕК значительно превосходили группу плацебо. Улучшение сохранялось в течение 52 недель.

В двойном слепом исследовании FUTURE 2 были рандомизированы 397 пациентов для получения СЕК 300 мг ($n = 100$), СЕК 150 мг ($n = 100$), СЕК 75 мг ($n = 99$) или плацебо ($n = 98$). Значительно более высокая доля пациентов достигла ACR 20 на 24-й неделе при применении СЕК в дозе 300 мг по сравнению с применением СЕК в дозе 150 и 75 мг или плацебо – 54% ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), 51% ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), 29% ($p = 0,0399$ по сравнению с плацебо) и 15% [53]. В исследовании FUTURE 3, в котором больные стратифицировались в зависимости от применения ингибиторов ФНО в анамнезе ($n = 414$), в общей группе частота ответа по ACR 20 на 24-й неделе была значительно выше в группах СЕК 300 мг (48,2%; $p < 0,0001$) и СЕК 150 мг (42%; $p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо (16,1%) [54]. Достигнутый результат сохранялся в течение 52 недель. Частота ответа по ACR 50 через 24 недели также была значительно выше в группах СЕК 300 мг (34,5%; $p < 0,0001$) и СЕК 150 мг (18,8%; $p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо (8,8%).

В исследовании FUTURE 5, в котором использовались четыре варианта дозирования СЕК без плацебо-контроля, у 996 рандомизированных больных наблюдались аналогичные с предыдущими исследованиями клинические результаты [55]. В данном исследовании фокус делался на рентгенологическом прогрессировании. Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования (изменение vdH-mTSS по сравнению с исходным уровнем $\leq 0,5$) составила 91,8, 85,2 и 87,2% в группах СЕК 300 мг с нагрузкой и СЕК 150 мг с нагрузкой и без нагрузки соответственно на 52-й неделе, что свидетельствовало об очень

низкой степени рентгенологического прогрессирования в периферических суставах при ПсА.

Обобщенный анализ результатов исследований FUTURE 2 и 3 показал высокую эффективность СЕК в отношении периферических энтезитов [56]. Так, препарат обеспечивал раннее и стойкое разрешение энтезита у 89% пациентов с ПсА в течение двух лет.

Наконец, рандомизированное исследование MAXIMISE было посвящено оценке СЕК у больных псориазическим спондилитом [57]. В это двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое 52-недельное исследование фазы IIIb были включены пациенты 18 лет и старше с диагнозом ПсА, классифицированные по критериям CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis), а также имеющие такие признаки псориазического спондилита, как воспалительная боль в позвоночнике интенсивностью ≥ 40 мм по ВАШ и BASDAI ≥ 4 балла, несмотря на использование по крайней мере двух НПВП. У больных псориазическим спондилитом на 12-й неделе СЕК в дозах 300 и 150 мг значительно улучшал ответ по ASAS 20 по сравнению с плацебо – 63 и 66 против 31% ($p < 0,0001$). При оценке динамики данных МРТ относительно исходного уровня по Берлинскому индексу на 12-й неделе средние наименьшие квадраты разницы по сравнению с плацебо для всего позвоночника составили -0,4 в группе СЕК 300 мг ($p < 0,01$) и -0,4 в группе СЕК 150 мг ($p < 0,05$), для КПС – -0,5 в группе СЕК 300 мг ($p < 0,01$) и -0,5 в группе СЕК 150 мг ($p < 0,01$).

Заключение

Приведенные данные подтверждают, что СЕК как яркий представитель группы ингибиторов ИЛ-17А является одним из наиболее перспективных препаратов для лечения больных СпА [58], а общее направление ингибиции ИЛ-17 – магистральным для данной тяжелой и распространенной категории пациентов. ☺

Литература

1. Moll J.M.H., Haslock I., Macrae I.F., Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine*. 1974; 53: 343–364.
2. Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A., et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (12): 731–741.
3. Jacques P., McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2014; 28 (5): 703–710.
4. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E., et al. The “entheses organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (10): 3306–3313.
5. Reinhardt A., Prinz I. Whodunit? The contribution of interleukin (IL)-17/IL-22-producing $\gamma\delta$ T cells, $\alpha\beta$ T cells, and innate lymphoid cells to the pathogenesis of spondyloarthritis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 885.
6. Gravallesse E.M., Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14 (11): 631–640.
7. Tsukazaki H., Kaito T. The role of the IL-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (17): 6401.
8. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Front. Immunol.* 2021; 12: 637829.
9. Sutton C.E., Mielke L.A., Mills K.H. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42 (9): 2221–2231.
10. Yeremenko N. Out of the shadow of interleukin-17A: the role of interleukin-17F and other interleukin-17 family cytokines in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021; 33 (4): 333–340.



11. Brevi A., Cogrossi L.L., Grazia G., et al. Much more than IL-17A: cytokines of the IL-17 family between microbiota and cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 565470.
12. Shen H., Goodall J.C., Gaston H. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (6): 1647–1656.
13. Leipe J., Grunke M., DeChant C., et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (10): 2876–2885.
14. Appel H., Heydrich R., Wu P., et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (3): R95.
15. Xueyi L., Lina C., Zhenbiao W., et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *J. Clin. Immunol.* 2012; 33 (1): 151–161.
16. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441 (7090): 235–238.
17. Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006; 24 (2): 179–189.
18. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11 (10): 562.
19. Noordenbos T., Yeremenko N., Gofita I., et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (1): 99–109.
20. Martin E., Treiner E., Duban L., et al. Stepwise development of MAIT cells in mouse and human. *PLoS Biol.* 2009; 7 (3): e54.
21. Roark C.L., Simonian P.L., Fontenot A.P., et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (3): 353–357.
22. Nielsen M.M., Witherden D.A., Havran W.L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (12): 733–745.
23. Spits H., Artis D., Colonna M., et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (2): 145–149.
24. Teunissen M.B.M., Yeremenko N., Baeten D.L.P., et al. The IL-17A-producing CD8+ T-cell population in psoriatic lesional skin comprises mucosa-associated invariant T cells and conventional T cells. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134 (12): 2898–2907.
25. Menon B., Gullick N.J., Walter G.J., et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (5): 1272–1281.
26. Hayashi E., Chiba A., Tada K., et al. Involvement of mucosal-associated invariant T cells in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2016; 43 (9): 1695–1703.
27. Toussiot É., Laheurte C., Gaugler B., et al. Increased IL-22- and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1610.
28. Soare A., Weber S., Maul L., et al. Cutting edge: homeostasis of innate lymphoid cells is imbalanced in psoriatic arthritis. *J. Immunol.* 2018; 200 (4): 1249–1254.
29. Cuthbert R.J.R.J., Fragkakis E.M., Dunsmuir R., et al. Brief report: group 3 innate lymphoid cells in human entheses. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (9): 1816–1822.
30. Ciccio F., Guggino G., Rizzo A., et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (9): 1739–1747.
31. Yamaguchi Y., Fujio K., Shoda H., et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J. Immunol.* 2007; 179 (10): 7128–7136.
32. Hot A., Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (5): 727–732.
33. Groen S.S., Sinkeviciute D., Bay-Jensen A.C., et al. Exploring IL-17 in spondyloarthritis for development of novel treatments and biomarkers. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (3): 102760.
34. Bolt J.W., van Kuijk A.W., Teunissen M.B.M., et al. Impact of adalimumab treatment on interleukin-17 and interleukin-17 receptor expression in skin and synovium of psoriatic arthritis patients with mild psoriasis. *Biomedicines.* 2022; 10 (2): 324.
35. Tang M., Lu L., Yu X. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems. *Front. Immunol.* 2021; 11: 625034.
36. McGonagle D., Watad A., Sharif K., Bridgwood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 614255.
37. Deodhar A., Gensler L.S., Sieper J., et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (2): 258–270.
38. Taams L.S., Steel K.J.A., Srenathan U., et al. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14 (8): 453–466.
39. Государственный реестр лекарственных средств // <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения 03.04.2022.
40. Baeten D., Baraliakos X., Braun J., et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9906): 1705–1713.
41. Blair H.A. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2019; 79 (4): 433–443.
42. Baeten D., Sieper J., Braun J., et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (26): 2534–2548.



43. Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A., et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017; 3 (2): e000592.
44. Pavelka K., Kivitz A., Dokoupilova E., et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19 (1): 285.
45. Kivitz A.J., Wagner U., Dokoupilova E., et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol. Ther.* 2018; 5 (2): 447–462.
46. Kishimoto M., Taniguchi A., Fujishige A., et al. Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J). *Mod. Rheumatol.* 2020; 30 (1): 132–140.
47. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A., et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (5): 859–868.
48. Deodhar A., Blanco R., Dokoupilová E., et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (1): 110–120.
49. Braun J., Blanco R., Marzo-Ortega H., et al. Secukinumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: subgroup analysis based on key baseline characteristics from a randomized phase III study, PREVENT. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 231.
50. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55 (3): 379–390.
51. McInnes I.B., Sieper J., Braun J., et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (2): 349–356.
52. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B., et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (14): 1329–1339.
53. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386 (9999): 1137–1146.
54. Nash P., Mease P.J., McInnes I.B., et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 47.
55. Van der Heijde D., Mease P.J., Landewé R.B.M., et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (6): 1325–1334.
56. Coates L.C., Wallman J.K., McGonagle D., et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 266.
57. 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.
58. Aparicio M., Guillén-Astete C.A., López-Medina C., et al. Evidence for the use of secukinumab in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis in the last 5 years. *Rheumatol. Ther.* 2022; 9 (1): 73–94.

Pathogenetic Therapy of Spondyloarthritis at the Present Stage

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

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Suppression of the biological effects of interleukin 17A (IL-17A) is one of the most promising methods for suppressing immune inflammation in spondyloarthritis (SpA). There is a significant amount of scientific evidence that IL-17A (and possibly another member of the IL-17 family) can reasonably claim to be an independent key factor of the development of chronic inflammation and bone remodulation in SpA. Despite the presence of the pathogenetic axis "IL-23/IL-17A", reliable confirmation of the production of IL-17A independent from IL-23 has recently been received. Probably, it is IL-17A that acts as a link between bone tissue and the immune system. This is an explanation why blockade of IL-17A on the one hand inhibits the development of bone erosions and can also slow down systemic bone loss, and on the other hand, reduce osteoproliferation and the formation of enthesophytes/syndesmophytes in SpA. Theoretical considerations are supported by the big number of clinical studies of the secukinumab, the first IL-17A inhibitor approved for the practical use. Randomized trials MEASURE 1–4 and MEASURE 2-J in ankylosing spondylitis, PREVENT in nonradiological axial spondyloarthritis, FUTURE 1–5 and MAXIMISE in psoriatic arthritis and psoriatic spondylitis demonstrated the high efficiency of IL-17A blockade in all these diseases in relation to clinical symptoms and the progression of structural lesions in the joints and spine.

Key words: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, nonradiological axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, interleukin 17A, biological agents

Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита

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. Ингибиторы интерлейкина 6 в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-16-21

Ингибция биологических эффектов интерлейкина 6 (ИЛ-6) представляет собой один из наиболее перспективных методов подавления иммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА) и ряде других иммуновоспалительных заболеваний. ИЛ-6 – плейотропный цитокин с широким спектром биологической активности в отношении иммунной регуляции, воспаления, кроветворения и онкогенеза. Он регулирует такие процессы, как пролиферация, дифференцировка, выживаемость и апоптоз клеток, активизирует высвобождение белков острой фазы воспаления. ИЛ-6 при РА выступает как фрагмент сигнального пути «ИЛ-6 → ИЛ-6Р → JAK-STAT», принципиально отличающегося от другого активирующегося при РА сигнального пути «ФНО-α → NF-κB». Блокада биологических эффектов ИЛ-6 особенно выигрышна в тех случаях, когда не работают ингибиторы ФНО-α. Подавление биологических эффектов ИЛ-6 может осуществляться с помощью прямого связывания как самого цитокина, так и его рецептора (ИЛ-6Р). Ингибция ИЛ-6Р применяется чаще (тоцилизумаб и другие препараты). Однако сложная структура рецептора, включающая как сам ИЛ-6Р, так и гликопротеин 130, которая формирует гексамерный комплекс, разные варианты передачи сигнала от ИЛ-6 (классический, транс-сигнализация, транс-презентация) делают последствия блокады не ИЛ-6Р, а самого цитокина потенциально более предсказуемыми. Ингибиторы ИЛ-6 в клинической практике представлены единственным препаратом – гуманизированным моноклональным антителом к ИЛ-6 олокизумабом (ОКЗ). В серии исследований CREDO фазы III ОКЗ продемонстрировал высокую эффективность и достаточную безопасность у больных РА с недостаточным ответом на метотрексат и ингибиторы ФНО-α. Было показано, что ОКЗ как минимум не уступает по эффективности таким генно-инженерным биологическим препаратам, как адалимумаб и тоцилизумаб.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, генно-инженерные биологические препараты, олокизумаб

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое иммуновоспалительное заболевание, основным проявлением которого является деструктивный (эрозивный) артрит. Без активного лечения патология приводит к тяжелой инвалидизации и возможной преждевременной смерти вследствие осложнений или прогрессирующего развития коморбидных состояний. Современные подходы к терапии РА связаны с представлением о ключевых сигнальных путях иммунной

системы, активация которых приводит к хроническому воспалению в суставах и других органах. Системное воспаление при РА в значительной степени определяется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α), для которых характерна плейотропность (множественность точек приложения) воздействия на организм. Именно поэтому даже очень специфическое воздействие с помощью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП),

представляющих собой моноклональные антитела, растворимые рецепторы или другие биомолекулы, на конкретные молекулы-мишени оказывается комплексным.

Интерлейкин 6 представляет собой плейотропный цитокин с широким спектром биологической активности в отношении иммунной регуляции, воспаления, кроветворения и онкогенеза [1, 2]. Данный цитокин был открыт в 1986 г. японскими исследователями [3]. К настоящему времени достигнут значительный прогресс в понимании системы рецепторов ИЛ-6, механизма передачи сигналов и его биологической активности.

Известно, что ИЛ-6 реализует свое действие через два компонента своего рецептора: лиганд-связывающую цепь массой 80 кДа и не связывающий лиганд гликопротеин 130 (gp130) [4], которые в ряде случаев функционально могут рассматриваться как единый рецептор (ИЛ-6Р). Это позволило создать семейство ингибиторов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб).

Стимуляция ИЛ-6Р индуцирует фосфорилирование тирозина и активацию JAK-STAT-сигнального пути, который димеризуется и перемещается в ядро, чтобы инициировать транскрипцию специфических генов [5].

Таким образом, ИЛ-6 при РА выступает как фрагмент сигнального пути «ИЛ-6 → ИЛ-6Р → JAK-STAT», принципиально отличающегося от другого активирующегося при РА сигнального пути «ФНО-α → NF-κB». В связи с этим блокада биологических эффектов ИЛ-6 путем связывания самого ИЛ-6 или ИЛ-6Р оказывается эффективной в тех случаях, когда не работают ингибиторы ФНО-α.

Интерлейкин 6 воздействует на иммунные клетки, такие как В- и Т-лимфоциты, на гепатоциты, кроветворные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и многие другие [6]. Он играет важную роль в осуществлении иммунных реакций, кроветворения и воспаления [7], регулирует такие процессы, как пролиферация, дифференцировка, выживаемость и апоптоз клеток. ИЛ-6 активирует высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А [8].

При РА наблюдается гиперпродукция ИЛ-6 [9], при этом его сывороточные уровни коррелируют с комбинированными показателями активности болезни [10]. Повышение активности ИЛ-6 приводит к системным воспалительным реакциям, а также к активации остеокластов и развитию деструкции костной ткани [11].

В связи с комплексным влиянием на патогенез РА рассматриваемый цитокин представляет собой хорошую терапевтическую мишень.

Несмотря на то что группа ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6, включающая как ингибиторы

ИЛ-6, так и ингибиторы ИЛ-6Р, появилась в арсенале ревматологов значительно позже ингибиторов ФНО-α, в настоящее время она занимает значительное место в терапии РА и является активно развивающейся группой ГИБП [8].

Исторически первыми были внедрены ингибиторы ИЛ-6Р (тоцилизумаб, сарилумаб) [7, 8]. Именно на этих препаратах были изучены особенности действия ингибиторов ИЛ-6Р при РА, в частности отсутствие прямой зависимости от комбинации с метотрексатом (МТ) и возможность эффективного применения в монотерапии, что отражено в международных клинических рекомендациях [12].

Предпочтение использовать в качестве мишени рецепторы ИЛ-6Р, а не ИЛ-6 в определенной степени объясняется тем, что концентрации рецепторов имеют меньшую вариабельность, чем концентрации ИЛ-6, которые могут различаться в десятки раз у разных пациентов в зависимости от активности болезни, и это может упростить выбор доз и схемы лечения [13, 14]. Кроме того, сложная структура рецептора, включающая как сам ИЛ-6Р, так и gp130, которая формирует гексамерный комплекс, наличие растворимых и связанных с мембраной клеточек рецепторов ассоциированы с разными вариантами передачи сигнала от ИЛ-6 – классический и транс-сигнальный пути, а также транс-презентация [2, 13, 15]. Гликопротеин 130 участвует в передаче сигнала не только от ИЛ-6, но и от других цитокинов, например ИЛ-27, участвующего в ряде противовоспалительных реакций [16]. Поэтому потенциально последствия блокады ИЛ-6Р могут быть менее предсказуемыми.

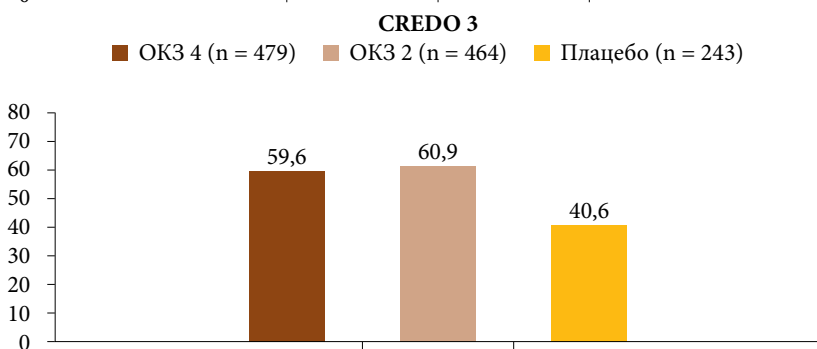
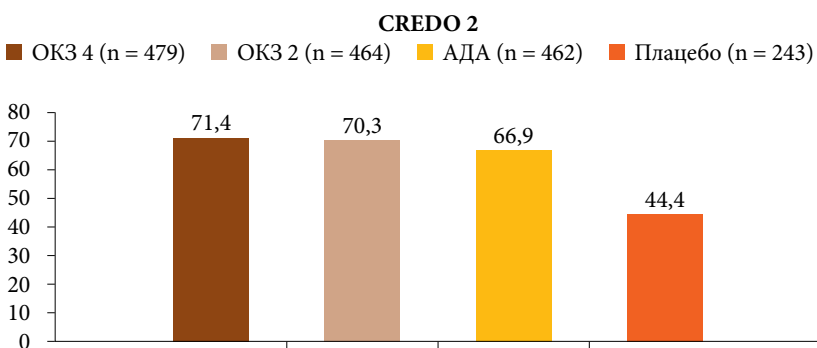
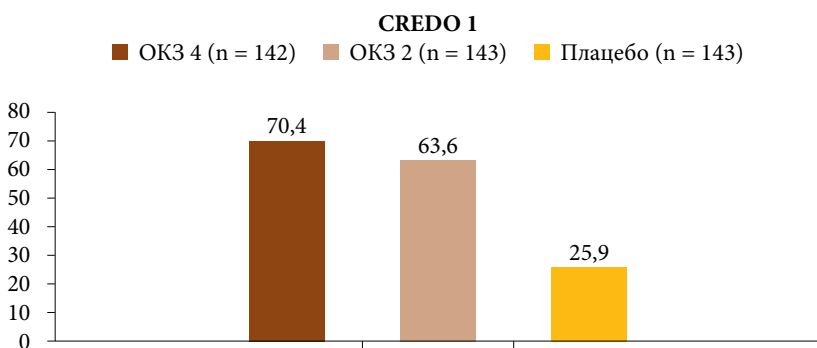
Использование в качестве молекулярной мишени ИЛ-6 потенциально может оказывать весьма специфичное и в то же время комплексное воздействие на связанный с ним сигнальный путь активации иммунной системы. Так, антагонисты ИЛ-6Р (тоцилизумаб, сарилумаб) предотвращают связывание ИЛ-6 с рецептором, что приводит к блокаде как классического пути, так и транс-сигнального, но не транс-презентации. Антитело против ИЛ-6 олокизумаб, наоборот, связывается с сайтом IIIa ИЛ-6 и препятствует полноценному функционированию рецепторного комплекса, блокируя взаимодействие с gp130 [17]. Олокизумаб¹ (ОКЗ) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулину G4к. Он имеет очень высокое сродство с ИЛ-6, которое обусловлено уровнем связи между двумя биомолекулами [18].

Присутствие ОКЗ индуцирует конформационные изменения ИЛ-6. Кристаллографический анализ выявил заметное различие в отношении естественной сборки комплекса «ИЛ-6Р – ИЛ-6 – gp130» под воздействием ОКЗ. В данном случае происходит изменение конформации молекулы, набор из нескольких аминокислот из GLU42-ASN47 оказывается орга-

¹ Артлегиа®, рег. удост. ЛП-006218 от 21.05.2020, производитель АО «Р-Фарм», Россия.

Характеристика исследований серии CREDO

Показатель	CREDO 1 [24]	CREDO 2 [25]	CREDO 3 [26]
Популяция больных	Не ответившие на МТ	Не ответившие на МТ	Не ответившие на ингибиторы ФНО
Количество больных, абс.	428	1648	368
Группы сравнения	ОКЗ + МТ Плацебо + МТ	ОКЗ + МТ Плацебо + МТ АДА + МТ	ОКЗ + МТ Плацебо + МТ
Рандомизация	1:1:1	2:2:2:1	2:2:1
Завершили лечение, абс. (%)	392 (92)	1478 (90)	320 (87)
Вошли в продленную открытую фазу (CREDO 4), абс.	375	1428	302
Всего, абс.	2105		
Завершили лечение, абс. (%)	1709 (81,2)		



Примечание. $p < 0,001$ по сравнению с плацебо во всех случаях.

Рис. 1. Первичные конечные точки эффективности – ответ по ACR 20 на 12-й неделе в серии исследований CREDO

низованным в небольшую спираль (спираль F). Эта небольшая спираль закупоривает карман, связывающий рецептор gp130, что обеспечивает высокую ингибирующую активность [19].

Теоретические выкладки, несомненно, требуют подтверждения на практике. Дискуссии о возможных различиях между ингибиторами ИЛ-6 и ИЛ-6Р активно ведутся в литературе [20].

До настоящего времени только один ингибитор ИЛ-6 (ОКЗ) зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит».

Сравнительные данные клинических исследований ОКЗ и тоцилизумаба при РА свидетельствуют об отсутствии различий в безопасности или эффективности между блокированием рецептора и лиганда [13]. Олокизумаб прошел достаточно длинный путь клинических исследований. Результаты исследования фазы I продемонстрировали хороший профиль безопасности в отсутствие серьезных нежелательных реакций у добровольцев [21]. Результаты исследований фазы II подтвердили профиль безопасности препарата у больных РА и эффективность в нескольких дозах [22, 23]. Это позволило выбрать оптимальную дозу олокизумаба для проведения исследований фазы III. Клинические исследования фазы III представляют серию испытаний CREDO (таблица) [24–26]. Всего в них приняли участие 2444 пациента с РА.

Все три исследования CREDO достигли своих первичных конечных точек – статистически значимого превосходства над плацебо по ACR 20, то есть 20%-ного улучшения по пяти ключевым критериям из семи. В исследовании с активным контролем (адалимуаб (АДА)) была продемонстрирована не меньшая эффективность ОКЗ (рис. 1).

В рандомизированном клиническом исследовании CREDO 1 оценивались эффективность и безопасность ОКЗ у пациентов с активным ревматоидным артритом, несмотря на лечение МТ [24]. В этом 24-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для подкожного введения ОКЗ в дозе 64 мг один раз каждые две недели (ОКЗ 2), или ОКЗ в дозе 64 мг один раз каждые четыре недели (ОКЗ 4), или плацебо в дополнение к МТ. Первичной конечной точкой эффективности была доля достигших ответа по ACR 20 на 12-й неделе. Вторичные конечные точки эффективности включали процент достигших активности заболевания по DAS 28 – СРБ менее 3,2 балла (низкая активность), улучшение физических способностей по сравнению с исходным уровнем к 12-й неделе, измеренное с помощью HAQ-DI, ответ по ACR 50 и процент достигших активности заболевания по CDAI 2,8 балла и менее (ремиссия) на 24-й неделе. Безопасность и иммуногенность оценивали на протяжении всего периода исследования.

Всего было рандомизировано 428 пациентов. Критерии включения больных в исследования – наличие шести и более припухших и болезненных суставов,

а также уровень СРБ ≥ 6 мг/л. Ответ на терапию по ACR 20 был более частым при введении ОКЗ каждые две и четыре недели, чем при применении плацебо, – 63,6 и 70,4 против 25,9% ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Вторичная конечная точка – низкая активность заболевания по DAS 28 – СРБ менее 3,2 балла на 12-й неделе была отмечена у 33,6 и 38,7% получавших ОКЗ каждые две и четыре недели соответственно, что достоверно выше, чем в группе плацебо – 3,5% ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Частота развития серьезных нежелательных реакций была выше в группах ОКЗ по сравнению с группой плацебо – 5,6, 5,6 и 2,8% соответственно. Ни у одного больного не вырабатывались нейтрализующие антилекарственные антитела.

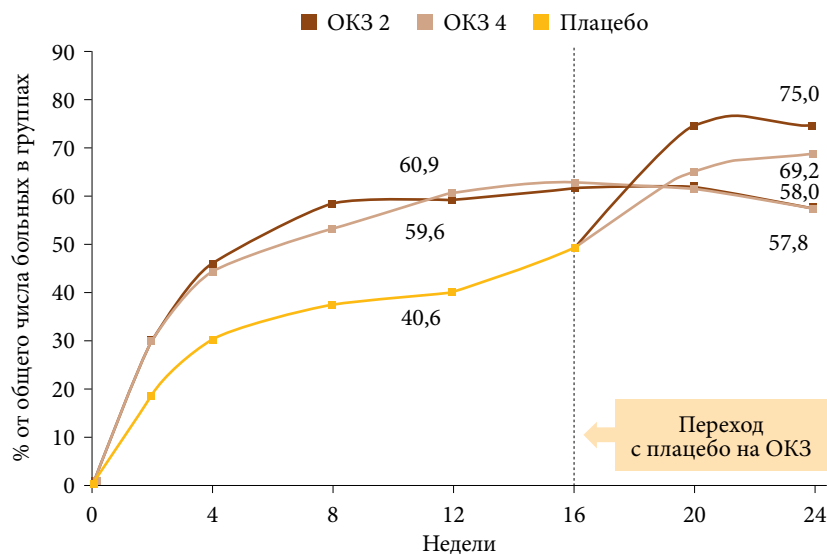
CREDO 2 – крупное рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 1648 больных РА, недостаточно ответивших на МТ, из медицинских центров в США, странах Европейского союза, Латинской Америки, Великобритании и России [25]. Длительность исследования составила 24 недели. Его особенностью было наличие группы активного сравнения, получавшей АДА. Рандомизация проведена на группу ОКЗ 2, группу ОКЗ 4, группу АДА в дозе 40 мг каждые две недели и группу плацебо. В результате ответа по ACR 20 достигли 70,3, 71,4, 66,9 и 44,4% пациентов соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Частота развития серьезных нежелательных реакций в группах ОКЗ, АДА и плацебо была сопоставимой – 4,8, 4,2, 5,6 и 4,9% соответственно.

В двойное слепое рандомизированное клиническое исследование CREDO 3 были включены пациенты с РА, имевшие опыт применения ингибиторов ФНО- α и недостаточно ответившие на них – сохранялась умеренная или высокая активность заболевания [26]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 для получения подкожных инъекций ОКЗ в дозе 64 мг каждые две недели, ОКЗ в дозе 64 мг каждые четыре недели или плацебо плюс МТ. На 16-й неделе пациенты группы плацебо были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения любой из схем ОКЗ. После 24-й недели больные могли продолжить участие в открытом исследовании продленной фазы или войти в группу наблюдения безопасности терапии еще на 20 недель.

Всего были рандомизированы 368 пациентов, из которых 320 (87%) завершили 24-недельный период лечения.

Обе схемы терапии ОКЗ статистически значимо были лучше, чем плацебо, в достижении первичной конечной точки – ответа по ACR 20 к 12-й неделе. После перевода с плацебо на ОКЗ наблюдалась быстрая положительная динамика. Больные достигали таких же результатов, что и получавшие ОКЗ с начала исследования (рис. 2).

Общая частота нежелательных явлений, возникших на фоне лечения (ТЕАЕ), в группах ОКЗ 2 и 4 и группе плацебо составила 65,5, 65,0 и 50,7% соответствен-



Примечание. $p < 0,05$ между группами ОКЗ и плацебо на 12-й неделе.

Рис. 2. Динамика достижения ответа по ACR 20 в исследовании CREDO 3

но. Последующая рандомизация пациентов группы плацебо в группу ОКЗ на 16-й неделе существенно не изменила частоту возникновения ТЕАЕ – 64,3% в любой группе ОКЗ каждые две недели и 59,7% в любой группе ОКЗ каждые четыре недели. Большинство ТЕАЕ во всех группах были легкой или средней степени тяжести.

Частота возникновения серьезных нежелательных явлений во время лечения составила 12 (7,0%) у получавших ОКЗ каждые две недели, 6 (3,2%) у получавших ОКЗ каждые четыре недели. Частота серьезных инфекций составила 1,1% в группе ОКЗ 4, 1,2% в группе ОКЗ 2. Серьезных оппортунистических инфекций, включая активный туберкулез, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, перфораций желудочно-кишечного тракта или летальных исходов не зарегистрировано.

В других исследованиях ОКЗ были получены аналогичные результаты, хотя могли использоваться разные дозы препарата.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы IIb, проведенном М.С. Genovese и соавт. [22], у больных РА с неудачей лечения ингибиторами ФНО- α сравнивали несколько режимов дозирования ОКЗ, плацебо и внутривенное введение тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг. В результате у 221 рандомизированного пациента лечение ОКЗ привело к значительно большему снижению активности заболевания по DAS 28 – СРБ на 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Эффективность ОКЗ в разных дозах не отличалась от эффективности тоцилизумаба по множеству конечных точек. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными и сопоставимыми между группами.

Применение ОКЗ было изучено T. Takeuchi и соавт. у большой группы азиатских пациентов с РА [23]. В исследование также включали больных, недостаточно ответивших или плохо переносивших ингибиторы ФНО- α . Участники исследования получали ОКЗ в разных дозах или плацебо в дополнение к ранее назначенному МТ. Всего было рандомизировано 119 человек. У получавших разные дозы ОКЗ к 12-й неделе наблюдалось значительно большее снижение активности процесса по DAS 28 – СРБ по сравнению с группой плацебо – на 2,18–2,68 и 0,64 балла соответственно ($p < 0,001$). Серьезные нежелательные реакции в группах ОКЗ наблюдались реже, чем в группе плацебо, – 3,1–3,8 против 6,9%.

Таким образом, в серии рандомизированных клинических исследований фаз II и III ОКЗ продемонстрировал достаточно высокую эффективность у больных РА, не ответивших на терапию МТ и ингибиторами ФНО- α . Было также показано, что ОКЗ

не уступает по эффективности таким ГИБП, как адалимумаб и тоцилизумаб. Безопасность терапии ОКЗ находится на достаточно высоком уровне.

В целом ингибирование ИЛ-6 представляет весьма перспективное направление фармакотерапии РА и ряда других заболеваний, поэтому сейчас разрабатываются все новые препараты этой группы, такие как силтуксимаб, разрешенный к применению при болезни Кастлемана [27], сирукумаб, однако этому препарату отказано в регистрации в США при псориатическом артрите из-за проблем с безопасностью [28], клазакизумаб [29], HZ-0408b [14]. Это свидетельствует о том, что ингибиторы ИЛ-6 являются одной из наиболее активно развивающихся групп иммуносупрессивных препаратов [30, 31].

Олокизумаб, первый ингибитор непосредственно ИЛ-6, вошел в клиническую практику лечения РА и занимает все большее место в арсенале ревматологов. ☺

Литература

1. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6 (10): a016295.
2. Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018; 17 (6): 395–412.
3. Hirano T., Yasukawa K., Harada H., et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.* 1986; 324 (6092): 73–76.
4. Yamasaki K., Taga T., Hirata Y., et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science.* 1988; 241 (4867): 825–828.
5. Darnell J.E. Jr., Kerr I.M., Stark G.R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science.* 1994; 264 (5164): 1415–1421.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (5): 461–469.
7. Kang S., Tanaka T., Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int. Immunol.* 2015; 27 (1): 21–29.
8. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6 сарилумаб в терапии ревматоидного артрита. *Медицинский совет.* 2019; 18: 85–91.
9. Wong P.K., Campbell I.K., Egan P.J., et al. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (5): 1177–1189.
10. Chung S.J., Kwon Y.J., Park M.C., et al. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med. J.* 2011; 52 (1): 113–120.
11. Kotake S., Sato K., Kim K.J., et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J. Bone Miner. Res.* 1996; 11 (1): 88–95.
12. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 685–699.
13. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T., et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (6): 335–345.
14. Liu X., Li L., Wang Q., et al. A novel humanized anti-interleukin-6 antibody HZ0408b with anti-rheumatoid arthritis therapeutic potential. *Front. Immunol.* 2022; 12: 816646.
15. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019; 50 (4): 1007–1023.
16. Jones S.A., Scheller J., Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (9): 3375–3383.
17. Chou C.C., Hua K.T., Chen M.W., et al. Discovery and characterization of a monoclonal antibody targeting a conformational epitope of IL-6/IL-6Ra to inhibit IL-6/IL-6Ra/gp130 hexameric signaling complex formation. *MAbs.* 2022; 14 (1): 2029675.
18. Shaw S., Bourne T., Meier C., et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs.* 2014; 6 (3): 774–782.

19. Alfinito E., Beccaria M., Ciccarese M. Biosensing cytokine IL-6: a comparative analysis of natural and synthetic receptors. *Biosensors (Basel)*. 2020; 10 (9): 106.
20. Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: what's the difference? *BioDrugs*. 2018; 32 (6): 531–546.
21. Kretsos K., Golor G., Jullion A., et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: a randomized phase I study. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2014; 3 (5): 388–395.
22. Genovese M.C., Fleischmann R., Furst D., et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (9): 1607–1615.
23. Takeuchi T., Tanaka Y., Yamanaka H., et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: results from a randomized phase II trial. *Mod. Rheumatol.* 2016; 26 (1): 15–23.
24. Nasonov E., Fatenejad S., Feist E., et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (4): 469–479.
25. Feist E., Fatenejad S., Grishin S., et al. Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate – placebo and active controlled study. *ACR Convergence*. 2021, 1685 // <https://meet.acrconvergence.org/meetings/virtual/poster/6C85k3aWBP5qjfQYr>.
26. Feist E., Fatenejad S., Grishin S., et al. Efficacy and safety of olokizumab in a phase III trial of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis inadequately controlled by TNF- α inhibitor therapy. *ACR Convergence 2021*, 1686 // <https://meet.acrconvergence.org/meetings/virtual/poster/KdyBACExWtkFFYEEu>.
27. Van Rhee F., Casper C., Voorhees P.M., et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (3): e209–e217.
28. Bartoli F., Bae S., Cometi L., et al. Sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: update on sirukumab. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14 (7): 539–547.
29. Weinblatt M.E., Mease P., Mysler E., et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (10): 2591–2600.
30. Jung S.M., Kim W.U. Targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Immune Netw.* 2022; 22 (1): e9.
31. Kim M., Choe Y.H., Lee S.I. Lessons from the success and failure of targeted drugs for rheumatoid arthritis: perspectives for effective basic and translational research. *Immune Netw.* 2022; 22 (1): e8.

Interleukin 6 Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

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

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Inhibition of the biological effects of interleukin-6 (IL-6) is one of the most promising ways of depleting immune inflammation in rheumatoid arthritis (RA) and other immunoinflammatory diseases. IL-6 is a pleiotropic cytokine with a wide spectrum of biological activity in relation to immune regulation, inflammation, hematopoiesis and oncogenesis, it regulates such processes as proliferation, differentiation, survival and apoptosis of cells, activates the release of acute phase proteins. IL-6 in RA acts as a part of the “IL-6 \rightarrow IL-6R \rightarrow JAK-STAT” signaling pathway, which is fundamentally different from another signaling pathway “TNF- α \rightarrow NF- κ B” activated in RA. The blockade of the biological effects of IL-6 especially advantageous in cases when TNF- α inhibitors do not work. Suppression of the biological effects of IL-6 can be carried out by a direct binding of the cytokine itself or binding of its receptor (IL-6R). Inhibition of IL-6R is more frequent (tocilizumab and other drugs). However, the complicated structure of receptor, including both IL-6R itself and gp130 glycoprotein, which forms a hexameric complex, and various variants of signal transmission from IL-6 (classical, trans-signaling, trans-presentation) makes the consequences of blockade not of IL-6R, but of the cytokine itself, potentially more predictable. In clinical practice IL-6 inhibitors represented only by the humanized monoclonal antibody to IL-6 olokizumab (OCZ). In a series of phase III CREDO studies, OCZ demonstrated high efficacy and sufficient safety in RA patients with inadequate response to methotrexate and TNF- α inhibitors. It has been shown that OCZ is at least as effective as such biologics as adalimumab and tocilizumab.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, biological agents, olokizumab



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний

В.И. Мазуров, д.м.н., проф., академик РАН¹, И.Б. Беляева, д.м.н., проф.¹,
Р.Р. Самигуллина¹, А.Л. Чудинов², А.М. Дадалова¹

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

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. и др. Участие интерлейкина 6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-22-30

В патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) доказана роль интерлейкина 6 (ИЛ-6). Биологическая активность ИЛ-6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Применение гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6α (тоцилизумаба) является одним из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии, васкулитов крупных артерий – аортоартериита, темпорального артериита, ювенильного идиопатического артрита, синдрома макрофагальной активации и др.

В настоящее время тоцилизумаб включен в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях COVID-19, разработанных общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России». Результаты международных и отечественных исследований, а также собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что тоцилизумаб является высокоэффективным и безопасным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) при лечении ИВЗ. Его применение приводит к снижению клинико-иммунологической активности и улучшению жизненного прогноза, в том числе у пациентов, у которых другие ГИБП и базисные противовоспалительные средства оказались неэффективными.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания, генно-инженерная биологическая терапия, блокаторы рецептора интерлейкина 6α, тоцилизумаб, COVID-19

Введение

Среди цитокинов, ассоциирующихся с прогрессированием иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), одну из центральных ролей играет интерлейкин 6 (ИЛ-6) [1–3]. Установлено, что ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный

регулятор нормальных и патологических биологических процессов, которые условно можно разделить на иммуновоспалительные и системные. К иммуновоспалительным эффектам ИЛ-6 относят регуляцию острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка), дифференцировку



иммунных клеток, участвующих в антиинфекционном ответе, переключение с врожденного на приобретенный иммунный ответ (активация Т-хелперов (Th) 17 и Т-фолликулярных Th, подавление образования Т-регуляторных клеток), синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ-21), стимуляцию гемопоэза (созревание миелоидных предшественников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу), неоангиогенез, остеокластоопосредованное ремоделирование костной ткани [4, 5].

Эффекты ИЛ-6 на разные органы и системы представлены в табл. 1 [2].

Системное действие ИЛ-6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Гиперпродукция ИЛ-6 также ассоциируется с туморогенезом, метастазированием, раковой кахексией, резистентностью к противораковой терапии [6].

Рассмотренные эффекты ИЛ-6 свидетельствуют о его влиянии на функциональную активность различных органов и систем и демонстрируют патогенетическое участие в формировании ИВЗ.

Интерлейкин 6 представляет собой малый полипептид, имеющий четыре α -спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ-6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ-6 и его мембранный рецептор осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина 130 (gp130). Этот способ активации известен как классический сигнальный путь. Ранее полагали, что клетки, не экспрессирующие мембранные рецепторы ИЛ-6, не способны отвечать на ИЛ-6. Однако существует и другой сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ-6, образующиеся при протеолитическом расщеплении мембранных рецепторов ИЛ-6 в результате воздействия металлопротеиназы или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс «растворимые рецепторы ИЛ-6/ИЛ-6» взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транссигнализация, или трансигнальный путь. Необходимо отметить, что основные сигнальные пути интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) различны: JAK/STAT – для ИЛ-6, NF- κ B – для ФНО- α [7–10].

Роль интерлейкина 6а в развитии иммуновоспалительных заболеваний

При ревматоидном артрите системные эффекты ИЛ-6 приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в част-

Таблица 1. Влияние ИЛ-6 на функциональную активность различных органов и систем

Орган или система	Описание влияния
Кровеносная система	Пролиферация полипотентных кроветворных клеток-предшественников Рост клеток миеломы и плазмцитомы
Иммунная система	Дифференцировка и созревание В-лимфоцитов (фактор 2, стимулирующий В-лимфоциты) Выработка иммуноглобулинов В-лимфоцитами Пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов
Печень	Стимуляция гепатоцитов Индукция генов различных белков острой фазы воспаления (СРБ, гаптоглобин, фибриноген)
Нервная система	Дифференцировка нервных клеток Развитие глиоза (у мышей трансгенных линий)
Сердце	Гипертрофия миокарда
Эндокринная система	Стимуляция термогенеза (эндогенный пироген) Стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы Стимуляция секреции антидиуретического гормона (вазопрессина) Стимуляция секреции соматотропного гормона Подавление функции щитовидной железы Снижение уровня липидов в крови Остеопороз (в постменопаузе или при гипогонадизме)

ности С-реактивного белка (СРБ). Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего важную роль в формировании анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике. Поэтому у пациентов с ИВЗ высока частота встречаемости анемий, которые практически не корректируются препаратами железа. ИЛ-6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через растворимые рецепторы ИЛ-6, вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ-6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. Показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани [11].

ИЛ-6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки. Этот цитокин принимает участие в дифференцировке CD4/CD8-Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. По некоторым данным, при системной красной волчанке отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ-6, что коррелирует с активностью заболевания и количеством антител к двуспиральной ДНК. Установлено увеличение мочевины экскреции ИЛ-6 при волчаночном нефрите,



Таблица 2. Гиперпродукция ИЛ-6 и связанные с ней заболевания

Группа заболеваний	Перечень заболеваний
Иммуновоспалительные заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ-6	Ревматоидный артрит Ювенильный идиопатический артрит Системная склеродермия Системные васкулиты с поражением крупных сосудов: <ul style="list-style-type: none"> ■ гигантоклеточный артериит/ревматическая полимиалгия ■ артериит Такаясу Воспалительные миопатии Системная красная волчанка АНЦА-ассоциированные системные васкулиты Болезнь Бехчета Синдром Когана Эозинофильный фасциит Рецидивирующий полихондрит Анкилозирующий спондилит Псориатический артрит
Другие иммуновоспалительные заболевания	Воспалительные заболевания кишечника Заболевания почек (IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.) Аутоиммунная гемолитическая анемия Приобретенная гемофилия А Сахарный диабет Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) IgG4-ассоциированные заболевания Рассеянный склероз Нейромиелит оптического нерва Неинфекционный увеит Саркоидоз
Аутовоспалительные заболевания	Периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецепторами Синдром CINCA Синдром Блау
Онкологические заболевания	Сердечная миксома Болезнь Кастлемана Множественная миелома Рак прямой кишки Рак предстательной железы Рак молочной железы
Инфекционные заболевания	Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека Инфекция, вызванная Т-лимфотропным вирусом человека 1 Церебральная малярия Хориоретинит, связанный с токсоплазмозом
Другие заболевания и реакции	Болезнь Альцгеймера Атеротромбоз сосудов Диабетическая ретинопатия Синдром Фогта – Коянаги – Харада Шизофрения Синдром высвобождения цитокинов Ревматические нежелательные реакции на фоне ингибции иммунных контрольных точек при злокачественных новообразованиях

а также числа мононуклеарных клеток, синтезирующих ИЛ-6, при системной красной волчанке [12, 13]. Избыточная экспрессия ИЛ-6 обнаружена в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах легочной ткани и в фибробластах кожи больных системной склеродермией [14]. Известно, что при данной патологии ИЛ-6 оказывает ряд важных эф-

фектов на фибробласты, соединяясь с рецепторами на поверхности склеродермических фибробластов и приводя к увеличению функциональной активности. Этот феномен может лежать в основе формирования и поддержания склеродермического фенотипа фибробластов. ИЛ-6 стимулирует продукцию коллагена фибробластами, выделенными из пораженной



кожи пациентов с системной склеродермией. Наряду с активацией фибробластов и эндотелия ИЛ-6 воздействует на разные субпопуляции клеток иммунной системы. Так, он индуцирует Т-клеточную активацию и поликлональную активацию В-лимфоцитов, что может объяснять поликлональную экспансию В-клеток и гипергаммаглобулинемию, которая нередко наблюдается при системных ревматических заболеваниях, в частности системной склеродермии [15]. Участие ИЛ-6 также отмечено в развитии неспецифического аортоартериита и гигантоклеточного артериита. Так, значение ИЛ-6 как потенциальной мишени для лечения гигантоклеточного артериита подтверждается выраженной экспрессией РНК ИЛ-6, продукцией ИЛ-6 в пораженных сосудах и повышением в сыворотке крови концентрации его растворимого рецептора. Показано, что уровень сывороточного ИЛ-6 коррелирует с активностью гигантоклеточного артериита [16].

Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ-6, представлены в табл. 2 [7].

Применение блокатора рецептора интерлейкина 6 в терапии иммуновоспалительных заболеваний

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, одобренное для лечения ревматоидного артрита. Данные антитела связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами цитокина. В результате блокируются классический и трансигнальный пути активации ИЛ-6 [17–22].

В рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги 2016 г. указано, что в отсутствие адекватного ответа у пациентов с ревматоидным артритом на терапию метотрексатом (МТ) должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии препаратов второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО- α , абатацепт, ингибиторы ИЛ-6, анти-В-клеточная терапия, ингибиторы янускиназ. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (бБМАРП) и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП). Согласно указанным рекомендациям, у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препарата, ингибиторы ИЛ-6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими бБМАРП [8, 23].

Следует подчеркнуть, что ТЦЗ имеет более высокую эффективность при монотерапии, чем ингибиторы ФНО- α [9, 17].

В исследованиях последних лет показано, что применение ТЦЗ у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых приводит к снижению клинико-лабораторной активности процесса [20].

Ниже представлены данные собственной клинической практики применения ТЦЗ.

Пациентка С., 1979 г.р. В дебюте заболевания (ноябрь 2015 г.) лихорадка до 39 °С, макулопапулезная сыпь на коже туловища и верхних конечностей (рисунк). В начале декабря 2015 г. зафиксировано присоединение воспалительного суставного синдрома. Перорально принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с незначительным эффектом. Стационарное лечение проводилось в отделении ревматологии при Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова с 15 по 30 декабря 2015 г.

Для исключения инфекционных и онкологических заболеваний было проведено комплексное обследование.

В отсутствие эрозивных изменений по результатам рентгенографии кистей, стоп, сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов и на основании результатов иммунологического обследования (серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), отсутствие в сыворотке крови антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к виментину, антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двуспиральной ДНК, антител к фосфолипидам, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА)) убедительных данных за определенную нозологическую форму не получено.

Поставлен рабочий диагноз: недифференцированный артрит, активность 3, функциональная недостаточность суставов 2.

Проведен курс противовоспалительной терапии (в/м дексаметазон, дозы не указаны), начат прием преднизолона в дозе 15 мг/сут, аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохин в дозе 200 мг два раза в день). После выписки отмечались периодическое повышение температуры до фебрильных значений, рецидив суставного синдрома, кожные высыпания, боли в горле.

Повторная госпитализация в отделение ревматологии при Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова с 25 апреля по 12 мая 2016 г.

С учетом лихорадки, наличия макулопапулезной сыпи на коже конечностей и живота без зуда, ар-



Пациентка С., 1979 г.р., в дебюте заболевания



тралгий, болей в горле, отрицательных значений РФ и АНФ, верифицирован диагноз: болезнь Стилла взрослых, активность средняя, функциональный класс II.

В качестве базисной терапии назначен МТ в дозе 15 мг/нед в комбинации с гидроксихлорохином в дозе 200 мг/сут, увеличена доза преднизолона до 25 мг/сут, что привело к положительной клинико-лабораторной динамике.

После выписки пациентка продолжила прием МТ с эскалацией дозы до 25 мг/нед, гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут. К октябрю 2016 г. доза преднизолона постепенно снизилась до 15 мг/сут.

На фоне уменьшения дозы преднизолона зафиксировано нарастание суставного синдрома.

С 22 февраля 2017 г. инициирована терапия ритуксимабом в дозе 500 мг в режиме две инфузии с перерывом две недели. Больная отмечала инфузионные реакции: после первой инфузии – заложенность носа, после второй – першение в горле, которые купировались самостоятельно. Повторное введение ритуксимаба по аналогичной схеме в сентябре 2017 г. эффекта не оказало.

В ноябре 2017 г. и январе 2018 г. в связи с высокой клинико-лабораторной активностью проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг (три процедуры), циклофосфаном в дозе 1000 мг (одна процедура) с частичным эффектом.

После выписки больная продолжила прием МТ в дозе 25 мг/нед, преднизолона в дозе 20 мг/сут.

Вследствие неэффективности проводимой терапии с 18 мая 2018 г. начата терапия ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в четыре недели. После трех инфузий ТЦЗ купировалась лихорадка, регрессировала сыпь, снизилась интенсивность суставного синдрома, произошла стойкая нормализация острофазовых показателей. Длительность регулярной терапии ТЦЗ составила 1 год 8 месяцев, переносимость лечения была хорошей. Побочных эффектов не отмечено.

В настоящее время пациентка получает комбинированную терапию МТ в дозе 25 мг/нед и ТЦЗ в дозе 8 мг/кг один раз в четыре недели. Потребность в НПВП минимальная, отменен преднизолон, сохраняется низкая активность заболевания (DAS-28 ESR – 3,19 балла). Таким образом, назначение ТЦЗ пациентке с торпидным течением болезни Стилла взрослых в отсутствие

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Показатель	Декабрь 2015 г.	Апрель 2016 г.	Февраль 2017 г.	Сентябрь 2017 г.	Май 2018 г.	Сентябрь 2018 г.	Январь 2019 г.	Апрель 2019 г.	Август 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2020 г.
Гемоглобин	104	112	105	95	90	78	149	136	131	136	129
Тромбоциты	391	315	318	504	435	415	299	193	245	247	246
Лейкоциты	7,25	9,14	8,40	7,40	10,83	5,95	9,19	5,21	6,66	6,13	7,09
Палочкоядерные нейтрофилы	3	1	3	3	–	–	–	–	–	–	–
Сегментоядерные нейтрофилы	69	70	68	57	–	–	–	–	–	–	–
СОЭ	46	17	16	18	31	2	11	2	2	2	1
СРБ	120,0	22,0	15,5	13,8	5,7 (до 3,0)	0,9	5,6	0,7	2,4	2,1	0,8
РФ	< 30	< 30	< 30	< 30	–	–	–	–	–	–	–
ЦИК	0,112	0,030	0,043	0,109	–	–	–	–	–	–	–
АНФ	1:160	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ЕНА-скин	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Антитела к ДНК	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
LE-клетки	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
АЦЦП	3,815	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Антитела к фосфолипидам	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
С3, С4	Норма	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
АНЦА	Отр.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–



значимого эффекта от терапии глюкокортикоидами (ГК), циклофосфаном и ритуксимабом привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии и полной отмене преднизолона. Динамика лабораторных показателей в процессе наблюдения за пациенткой представлена в табл. 3.

Согласно российским рекомендациям, у пациентов с ревматоидным артритом ТЦЗ может быть эффективен при развитии АА-амилоидоза [5].

В подтверждение ниже приведены данные собственного клинического наблюдения.

Больная Е., наблюдается в клинической ревматологической больнице № 25 Санкт-Петербурга с 1997 г. Диагноз «ревматоидный артрит» верифицирован в 1998 г., дебют с поражения крупных суставов, в последующем развитие полиартрита.

С 1998 по 2013 г. проводилась пероральная терапия МТ в дозе 10 мг/нед, отмечалась плохая переносимость более высоких доз – повышение печеночных ферментов более трех верхних границ нормы, тошнота, недомогание, частые ОРВИ.

С 2005 г. получала преднизолон в дозе 5–10 мг/сут, однако эффект был недостаточным, сохранялись боли, преимущественно в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, отмечено постепенное формирование ульнарной девиации кистей. Обращали на себя внимание выраженная генерализованная амиотрофия, дефицит массы тела (индекс массы тела – 16,1 кг/м²).

С 2010 г. зафиксировано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 50 мл/мин/1,73м² (хроническая болезнь почек С3а). Периодически выявлялись умеренная протеинурия (до 0,5 г/сут), гиперхолестеринемия (8,2 ммоль/л), гипопроотеинемия (60 г/л).

В 2013 г. начата терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут в сочетании с преднизолоном перорально в дозе 5–10 мг/сут, при этом сохранялся стойкий суставной синдром (DAS-28 – 5,3 балла). Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (31 мм/ч), СРБ (28 мг/л), четырехкратное увеличение РФ, шестикратное – АЦЦП, двухкратное – циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Устойчивое снижение СКФ – с 63 до 43 мл/мин/1,73м², протеинурия – до 1 г/сут.

В 2015 г. к терапии добавлен колхицин в дозе 1 мг/сут, с кратковременным снижением выраженности клинико-лабораторной активности, но с прогрессированием снижения СКФ до 23 мл/мин/1,73м². Терапия колхицином и лефлуномидом была отменена.

В 2017 г. проведена нефробиопсия, морфологически подтвержден диагноз «АА-амилоидоз».

Пациентке была назначена терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед подкожно. На этом фоне незначительно уменьшилась выраженность суставного синдрома, сохранялись повышенная СОЭ (41 мм/ч), уровень СРБ (25 мг/л), серопозитивность по РФ, СКФ снизилась до 11 мл/мин/1,73м² (определялась по формуле Кокрофта – Голта), протеинурия – 1,1 г/сут, диурез – 1 л/сут.

Пациентка осмотрена нефрологом – показания к экстренному проведению заместительной почечной терапии отсутствовали.

Длительность терапии этанерцептом составила три месяца в связи с его отменой в отсутствие эффекта. Комиссионно по согласованию с нефрологами назначена терапия ТЦЗ в дозе 8 мг/кг (280 мг) внутривенно каждые четыре недели, при этом пациентка продолжала прием преднизолона в дозе 10 мг/сут. В течение первых четырех недель терапии зафиксировано отчетливое снижение суставного синдрома (DAS-28 – 7,3 → 4,5 балла), уровня острофазовых показателей – СРБ (4,5 мг/л), СОЭ (25 мм/ч). Поэтому доза преднизолона была уменьшена до 5 мг/сут. В течение последующих 18 месяцев пациентка получала терапию ТЦЗ в дозе 280 мг каждые четыре недели, с достижением клинической ремиссии к 12-му месяцу лечения. Нежелательных явлений, а также значимых инфекционных осложнений на фоне данной терапии не зафиксировано.

Протеинурия снизилась с 1,1 до 0,7 г/сут, диурез оставался на уровне 1,0–1,5 л/сут при устойчиво низких значениях СКФ (10–16 мл/мин/1,73м² (по формуле Кокрофта – Голта)).

Через полтора года терапии сохранялась устойчиво низкая лабораторная активность болезни (СРБ – 3,4 мг/л, СОЭ – 18 мм/ч).

Данное клиническое наблюдение подтверждает, что применение ТЦЗ у пациентов с ревматоидным артритом и вторичным амилоидозом почек в качестве второй линии терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) после неэффективности блокаторов ФНО-α способствует устойчивому снижению клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита, а также замедлению прогрессирования амилоидоза.

В настоящее время накоплен клинический опыт применения ТЦЗ при системной красной волчанке, системной склеродермии, системном ювенильном идиопатическом артрите, осложненном синдромом макрофагальной активации, системных васкулитах с поражением сосудов крупного калибра (гигантоклеточном артериите, неспецифическом аортоартериите).

Следует отметить, что применение ТЦЗ при системной красной волчанке может быть эффективно при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг/мес способствует быстрому купированию внепочечных проявлений патологии, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности системной красной волчанки, нормализация уровня антител к ДНК и повышение содержания фракций комплемента требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. ТЦЗ отличается удовлетворительным



профилем безопасности и может рассматриваться как альтернатива при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и ритуксимаба.

Роль и место ТЦЗ в алгоритмах терапии системной красной волчанки должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях [12, 13, 24].

Были проведены клинические исследования эффективности ТЦЗ и при системной склеродермии. Согласно предварительным данным двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы II и III, в котором 43 больных в течение 48 недель еженедельно получали 162 мг ТЦЗ подкожно и 44 – плацебо, у значительно большей части применявших ТЦЗ было отмечено улучшение состояния, оцениваемого по опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации), – 28 против 7% ($p = 0,01$) [14, 15, 25]. На 48-й неделе нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции зарегистрированы у 98 и 33% соответственно в группе ТЦЗ и у 91 и 34% соответственно в группе плацебо. Серьезные инфекционные осложнения чаще регистрировались в группе ТЦЗ, чем в группе плацебо, – у семи и двух больных соответственно.

В настоящее время исследование эффективности и переносимости ТЦЗ при системной склеродермии продолжается [26].

Тоцилизумаб подтвердил свою эффективность и в лечении васкулитов крупных артерий (гигантоклеточного артериита в сочетании с ревматической полимиалгией и неспецифическим аортоартериитом) [27, 28].

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований GiACTA фазы III свидетельствуют о том, что применение ТЦЗ у больных гигантоклеточным артериитом (первые шесть месяцев в сочетании с ГК с постепенным снижением дозы) обеспечивало значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год от начала терапии по сравнению с монотерапией ГК – 56 и 14% соответственно.

Полученные результаты стали основанием для официальной регистрации ТЦЗ при лечении гигантоклеточного артериита [29, 30].

Опубликованы результаты открытого исследования фазы IIА у больных ревматической полимиалгией, в котором показана эффективность курсов ТЦЗ со средней продолжительностью $3,9 \pm 0,9$ месяца [31]. На фоне лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдались у 85% больных неспецифическим аортоартериитом, в том числе рефрактерного течения.

Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, отсутствие рецидивов через шесть месяцев поддерживающего лечения ТЦЗ отмечалось чаще, чем при использовании плацебо, – 51 и 23% соответственно, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,0596$). В связи с возможностью рецидива у пациентов с неспецифическим аортоартериитом, получающих лече-

ние ТЦЗ, целесообразно сочетать его с цитостатиками, прежде всего с МТ [32, 33].

За последнее десятилетие с внедрением в клиническую практику ГИБП существенно изменилась парадигма фармакотерапии ювенильного идиопатического артрита. Использование препаратов данной группы позволило улучшить прогноз в отношении деструкции суставов и амилоидоза, однако системный вариант ювенильного идиопатического артрита по-прежнему характеризуется самым высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, в первую очередь из-за синдрома активации макрофагов. Синдром активации макрофагов является одним из гистиоцитарных заболеваний, развивающихся из клеток макрофагального ряда, – гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. В настоящее время описаны случаи успешного применения ТЦЗ при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита с развитием вторичного синдрома активации макрофагов. Лечение ТЦЗ в короткие сроки обеспечивало снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, ремиссию системного ювенильного идиопатического артрита и гемофагоцитарного синдрома [34].

Изучение эффективности тоцилизумаба при остром респираторном дистресс-синдроме вследствие COVID-19

В развитии острого респираторного дистресс-синдрома вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной системы со стремительно развивающимся фатальным цитокиновым штормом.

Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня ИЛ-6.

У пациентов с COVID-19 изучена эффективность ТЦЗ. Препарат применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и в большинстве случаев позволял достигать нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения (400 мг внутривенно капельно).

В марте 2020 г. эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрили проведение клинических испытаний ТЦЗ в качестве терапии для взрослых пациентов с COVID-19.

Важно отметить, что ТЦЗ включен в проект рекомендаций по лечению ИВЗ в условиях новой коронавирусной инфекции, разработанных Ассоциацией ревматологов России [35].

Заключение

Ингибирование ИЛ-6 является патогенетически обоснованным при ИВЗ. Представленные данные международных и отечественных исследований,



а также собственный клинический опыт дают основания полагать, что тоцилизумаб – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 является высокоэффективным и безопасным ГИБП при ИВЗ, в том числе в период пандемии COVID-19. Он приводит к снижению клинико-

иммунологической активности процесса и улучшению жизненного прогноза как при назначении в качестве ГИБП первой линии, так и при назначении в качестве второй линии (после неэффективности других ГИБП и базисных противовоспалительных средств). 🌟

Литература

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология / под ред. В.И. Мазурова, А.М. Лида, Е.Г. Зоткина. М.: ФОЛИАНТ, 2005.
2. Насонов Е.Л., Лида А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (6): 590–599.
3. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun. Rev.* 2019; 18 (1): 93–106.
4. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Столов С.В., Беяева И.Б. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016; 4 (8): 7–10.
5. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
6. Беяева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
7. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (4): 416–427.
8. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (1): 1–26.
9. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
10. Мазуров В.И., Беяева И.Б. Клиническая значимость ингибиторов янус-киназ в терапии ревматоидного артрита: достижения и перспективы. Современная ревматология. 2019; 13 (4): 116–123.
11. Мазуров В.И., Беяева И.Б. Роль ИЛ-6 в формировании патогенетических механизмов ревматоидного артрита. Поликлиника. 2019; 3: 42–47.
12. Белолипецкая Е.А., Беяева И.Б., Мазуров В.И. и др. Значение определения аллельных генов HLA-DRB1 и спектра антифосфолипидных антител для прогнозирования ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2018; 4: 16–21.
13. Белолипецкая Е.А., Беяева И.Б., Мазуров В.И. и др. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017; 9 (3): 7–11.
14. Ананьева Л.П. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 632–640.
15. Sakkas L.I. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 2723–2728.
16. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28 (3): 211–217.
17. Мазуров В.И., Беяева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Сравнительная оценка влияния синтетических базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов на клиническое течение, скорость развития деструктивных изменений и качество жизни больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2019; 13 (3): 22–29.
18. Мазуров В.И., Беяева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (40): 36–44.
19. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.
20. Siebert S., Tsoukas A., Robertson J., McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol. Rev.* 2015; 67 (2): 280–309.
21. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017; 77 (18): 1987–2001.
22. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett.* 2011; 585 (23): 3699–3709.



23. Baker K.F, Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: what can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (2): 175–187.
24. Adler S., Kolev M., Varisco P., et al. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (4): 1235–1237, 1237.e1.
25. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10038): 2630–2640.
26. Khanna D., Denton C.P., Lin C.J., et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (2): 212–220.
27. Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (4): 317–328.
28. Kermani T.A., Schäfer V.S., Crowson C.S., et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (4): 780–781.
29. Tuckwell K., Collinson N., Dimonaco S., et al. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: baseline data from the GiACTA trial. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46 (5): 657–664.
30. Villiger P., Adler S., Kuchen S., et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10031): 1921–1927.
31. Toussiroit E., Regent A., Devauchelle-Pensec V., et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open.* 2016; 2 (2): e000305.
32. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (5): 536–548.
33. Iwagaitsu S., Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep. Rheumatol.* 2017; 2017: 4580967.
34. Митенко Е.В., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Слепцова Т.В. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (4): 154–158.
35. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению COVID-19. Версия 5 от 08.04.2020.

The Participation of Interleukin 6 in the Formation of Pathogenetic Mechanisms of Immuno-Inflammatory Diseases

V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., Academician of the RASci.¹, I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.¹, R.R. Samigullina¹, A.L. Chudinov², A.M. Dadalova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg

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

The article discusses the participation of interleukin 6 (IL-6) in the formation of pathogenetic mechanisms of immuno-inflammatory diseases (IID).

The biological activity of IL-6 is determined by its ability to activate target genes that regulate differentiation, apoptosis and proliferation of immunocompetent cells.

Currently, the use of a humanized monoclonal antibody to the IL-6 α receptor (tocilizumab) is one of the most promising directions in the treatment of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, large arterial vasculitis – aortoarteritis, temporal arteritis.

The use of tocilizumab is included in the draft recommendations for the treatment of IVS in conditions of coronavirus disease 2019 (COVID-19) developed by the All-Russian public organization “Association of Rheumatologists of Russia”.

The presented data from international and domestic studies, as well as our own clinical experience, suggest that tocilizumab (Actemra) is a highly effective and safe genetic engineering biological drug in the treatment of IID, and its use leads to a decrease in clinical and immunological activity and helps to improve life prognosis including the ineffectiveness of other biological drugs and basic anti-inflammatory drugs in this category of patients.

Key words: immuno-inflammatory diseases, genetic engineering biological therapy, interleukin-6 α receptor blockers, tocilizumab, COVID-19



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/>



Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

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



Вакцинация против пневмококковой инфекции в ревматологии: ретроспектива и современность

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н., М.М. Баранова

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Вакцинация против пневмококковой инфекции в ревматологии: ретроспектива и современность. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-32-40

Пневмонии занимают одно из лидирующих мест в структуре серьезных инфекций у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Одним из методов борьбы с этими осложнениями является пневмококковая вакцинация. Несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать ИВРЗ как противопоказание для вакцинации. В качестве ведущих причин такого подхода называются опасность рецидива фонового заболевания и снижение эффективности вакцины на фоне активной иммуносупрессивной терапии. В статье проанализированы данные в отношении иммуногенности и безопасности вакцин от пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ. Показано, что большинство антиревматических препаратов (кроме анти-В-клеточных и в меньшей степени метотрексата и абатацепта) не оказывают значимого влияния на иммуногенность пневмококковых вакцин. Поствакцинальные реакции развиваются примерно в 1/3 случаев. Согласно данным литературы и личного опыта, указанные реакции являются слабовыраженными и самостоятельно разрешаются в течение одного – трех дней. Обострений фонового ИВРЗ или развития новых аутоиммунных феноменов у вакцинированных больных не наблюдается.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, иммуносупрессивная терапия, пневмония, пневмококковая вакцинация, иммуногенность, безопасность

Введение

Пневмококковая инфекция – группа антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *Streptococcus pneumoniae*, способных проникать в обычно стерильные среды организма, вызывая серьезную патологию с высокой летальностью. Различают две формы пневмококковых инфекций – инвазивные (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивные (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т.п.) [1].

Пневмококковые инфекции при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Пневмонии занимают одно из лидирующих мест в структуре серьезных инфекций у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболева-

ниями (ИВРЗ) [2–4]. Согласно результатам исследования, выполненного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), пневмония была наиболее частой серьезной инфекцией и встречалась у 62,9% больных ревматоидным артритом (РА), 62,5% пациентов с системной склеродермией (ССД) и у 61,9% страдающих системной красной волчанкой (СКВ) [5]. Согласно данным японских ученых, у больных РА доля пневмококковых пневмоний составляла 18,3%, затем следовали пневмонии, ассоциированные с *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Haemophilus influenzae* (9,9%), *Mycoplasma pneumoniae* и вирусом гриппа (по 8,5%) [6].

В одномоментном британском исследовании было проанализировано влияние приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на частоту развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у больных РА. В исследование было включено



но 1522 пациента, которых наблюдали в одной и той же клинике в течение календарного года. В целом годовая частота развития ИНДП, которые потребовали госпитализации, составила 2,3%, а при лечении метотрексатом (МТ) – 2,8% ($p = 0,78$).

Логистический моновариантный регрессионный анализ выявил следующие значимые факторы риска развития ИНДП: пожилой возраст ($p = 0,013$), мужской пол ($p = 0,022$), применение глюкокортикоидов (ГК) ($p = 0,041$), отсутствие лечения БПВП ($p = 0,019$). Достоверных данных об ассоциации курения, назначения МТ или иных БПВП с частотой госпитализации или летальностью от инфекций органов дыхания не получено [7].

Согласно результатам наших исследований, к факторам риска развития пневмонии у больных РА относятся:

- 1) высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов (ОШ) 15,5 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 5,3–45,1; $p < 0,001$);
- 2) хронические болезни легких (ОШ 7,4 (95% ДИ 1,4–39,9); $p = 0,01$);
- 3) отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6 (95% ДИ 2,3–14,1); $p < 0,001$);
- 4) монотерапия ГК (ОШ 6,4 (95% ДИ 1,8–23,1); $p = 0,005$).

При этом сочетание первого и третьего факторов повышало риск развития пневмонии до 19,3 раза [8].

Пневмония у больных СКВ развивается часто и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонию, у больных СКВ в 13 раз превышала таковую в общей популяции – 210,0 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно. По мнению авторов, это является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции у всех больных СКВ [9]. R. Narata и соавт. установили, что частота внебольничной пневмонии у больных СКВ составляла 10,3%. Средний возраст пациентов – $38,0 \pm 11,5$ года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития пневмонии – $35,0 \pm 54,5$ месяца. Более чем в половине случаев пневмония была зафиксирована в первый год заболевания (58,9%), в 11 из них развитие пневмонии совпало с дебютом СКВ, в 22 – средняя продолжительность болезни составила $4,5 \pm 3,6$ месяца. Основными клиническими симптомами были фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боль в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Предикторами смерти от пневмонии при СКВ были большая суточная и кумулятивная дозы ГК, которые в группе умерших пациентов в среднем составили $41,3 \pm 16,0$ мг/сут и $596,3 \pm 232,6$ мг соответственно, а также высокая активность СКВ по Mex-SLEDAI ($8,13 \pm 6,32$ балла) и факт применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При многофакторном анализе значение сохранили только такие предикторы, как применение ИВЛ ($p = 0,024$) и прием ГК в дозе

15 мг/сут и более ($p = 0,045$). Летальный исход наблюдался в 26,8% случаев [10].

В исследовании, проведенном в НИИР им. В.А. Насоновой, среди факторов риска развития пневмонии у больных СКВ отмечены высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6 (95% ДИ 3,2–41,3); $p < 0,001$), отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5 (95% ДИ 3,3–43,3); $p < 0,001$) и прием ГК в дозе более 20 мг/сут (ОШ 11,9 (95% ДИ 7,3–43,3); $p < 0,001$). Сочетание первого и второго факторов приводило к четырехкратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ 48,0; $p < 0,001$) [8].

Как свидетельствуют результаты многоцентрового исследования EUSTAR, у больных ССД наиболее частой (11,1%) серьезной инфекцией была пневмония, которая в 4% случаев стала причиной летального исхода [11].

Согласно данным исследования EUVAS, включавшего 524 больных васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, инфекции были наиболее частой причиной летального исхода (71%), ИНДП – наиболее частым серьезным осложнением (24%) [12].

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном британскими учеными, установлено, что риск инвазивной пневмококковой инфекции, включая пневмонию, значимо возрастал у госпитализированных больных РА (ОШ 2,47 (95% ДИ 2,41–2,52)), СКВ (ОШ 5,00 (95% ДИ 4,6–5,4)), узелковым полиартериитом (ОШ 5,00 (95% ДИ 4,0–6,0)), ССД (ОШ 4,2 (95% ДИ 3,8–4,7)), синдромом Шегрена (ОШ 3,2 (95% ДИ 2,9–3,5)), анкилозирующим спондилитом (АС) (ОШ 1,96 (95% ДИ 1,1–3,3)) [13].

Таким образом, в современных условиях необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ не вызывает сомнений.

Пневмококковые вакцины

В настоящее время с целью специфической профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, у взрослых применяются вакцины двух типов: полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13). Ранее широко использовавшаяся пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (ПКВ-7) в настоящее время не выпускается.

ППВ-23 содержит высокоочищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоциты, что запускает клональную экспансию последних и продукцию иммуноглобулинов (Ig) классов М и G. Основу действия ППВ-23 составляет Т-независимый иммунный ответ. Иммунитет приобретает через 10–15 дней после однократного введения вакцины и сохраняется пять лет и более.

ПКВ-13 содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A и 23F), конъюгированных с белком – носителем CRM197 и адсорбированных на фосфате алюминия. Белковый конъю-



югат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый ответ.

Вакцинация пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

В 2019 г. эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) опубликовали обновленные рекомендации по вакцинации взрослых больных ИВРЗ. В них указано, что вакцинация позволяет существенно уменьшить потери, связанные с инфекционной патологией, в первую очередь снизить частоту госпитализаций, обусловленных инфекциями, включая инвазивные формы. По мнению экспертов, данная популяция повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления на нее. Это подчеркивает необходимость дальнейших мероприятий, нацеленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей [14].

Несмотря на имеющиеся рекомендации международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать ИВРЗ как противопоказание для вакцинации. В качестве ведущих причин такого подхода называются опасность рецидива фонового заболевания и снижение эффективности вакцины при получении активной иммуносупрессивной терапии.

Ниже будут проанализированы данные, посвященные иммуногенности и безопасности вакцинации от пневмококковой инфекции у больных ИВРЗ.

Иммуногенность пневмококковых вакцин

Следует отметить, что истинная клиническая эффективность рассматриваемых вакцин, как и любых других вакцин, заключается в уменьшении инвазивных заболеваний и летальности от пневмококковой инфекции среди больных ИВРЗ как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии. Она может быть оценена только в ходе проспективного, вероятно, многоцентрового, выполненного по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов.

Действительно ли вакцинация снижает истинную частоту инфекционных осложнений у больных РА? Это вопрос адресован будущим исследованиям [15].

На сегодняшний день в качестве мерил эффективности вакцины предложен такой суррогатный маркер, как способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни пневмококковых антител, то есть иммуногенность. Однако, как подчеркивают эксперты EULAR, следует признать, что иммунные ответы *in vivo* не всегда четко коррелируют с клинической эффективностью [16]. Кроме того, протективные концентрации пневмококковых антител могут варьироваться в зависимости от популяции, серотипа и клинической конечной точки [17].

В таблице представлены данные в отношении исследования иммуногенности пневмококковых вакцин при различных ИВРЗ [15, 18–39].

Иммуногенность пневмококковых вакцин при различных ИВРЗ (начало)

Автор исследования	Заболевания (абс.)	Иммуносупрессивная терапия (абс.)	Глюкокортикоиды, абс. (%)	Результаты исследования
ППВ-23				
С. Bingham и соавт. [18]	РА (100)	МТ (32)	8 (25)	СК: 6В – 61%, 23F – 34%
		РТМ + МТ (68)	28 (41,2)	СК: 6В – 38%, 23F – 25%
О. Elkayam и соавт. [19]	РА (28) АС (5)	БМАРП (17)	9 (55,3)	СГТ к 7 серотипам – 5,4; СК: 7 серотипов – 53%
		иФНО-α (16)	3 (19)	СГТ к 7 серотипам – 1,6; СК: 7 серотипов – 13%
J. Kaine и соавт. [20]	РА (218)	БПВП (109) АДА (109)	50 (45,9) 49 (45,3)	Суммарный ответ на вакцину – 40,4 и 37,4%, доля больных с протективными титрами антител – 81,7 и 85,9% в группах БПВП и АДА соответственно
М.С. Капетанович и соавт. [15]	РА (149) ЗК (47)	МТ (37) иФНО-α (62) МТ + иФНО-α (50)	19 (51) 31 (50) 26 (52)	Концентрация антител после вакцинации значимо увеличилась у всех больных, группа иФНО-α показала лучший иммунный ответ, группа МТ – самый низкий иммунный ответ
К. Migita и соавт. [21]	РА (111)	МТ (55) АБА (21) Контроль (35)	30 (54,5%) 13 (61,9%) 21 (60%)	Концентрации пневмококкового серотип-специфического IgG и опсонического индекса значимо увеличились у всех больных, в группе АБА значения IgG для серотипа 6В были ниже, значения опсонического индекса были аналогичны таковым в других группах
К. Migita и соавт. [22]	РА (114)	МТ (55) МТ + ГЛМ (24) Контроль (35)	30 (54,5%) 12 (50%) 21 (60%)	Концентрации IgG для 6В/23F и опсонический индекс значимо увеличились у всех больных, в группе МТ + ГЛМ уровни IgG были ниже, значения опсонического индекса были аналогичны таковым в других группах
М.С. Наумцева и соавт. [23]	РА (79) ЗК (31)	МТ (52) ЛЕФ (14) МТ + иФНО-α (13)	17 (33%) 3 (21%) 0	В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходные – более чем в 2,5 раза



Иммуногенность пневмококковых вакцин при различных ИВРЗ (продолжение)

Автор исследования	Заболевания (абс.)	Иммуносупрессивная терапия (абс.)	Глюкокортикоиды, абс. (%)	Результаты исследования	
				СК:	
J.R. O'dell и соавт. [24]	РА (40)	Моложе 50 лет: МТ (10), контроль (10) Старше 60 лет: МТ (10), контроль (10)	6 (60%) 7 (70%) 5 (50%) 6 (60%)	СК: 73%, 58%, 60%, 75%	В целом 80% вакцинированных больных РА достигли протективных уровней антител, при лечении МТ поствакцинальный ответ значимо снижался (p = 0,03)
M. Reinberg и соавт. [25]	РА (21)	РТМ + МТ (11) МТ (10)	5 (45%) 1 (10%)	СК: 36,3% СК: 70,0%	
S. Visvanathan и соавт. [26]	РА (70)	ИНФ 3 мг/кг + МТ (20) ИНФ 6 мг/кг + МТ (36) МТ (14)	10 (50%) 16 (44,4%) 6 (42,9%)		Существенной разницы в ответах между группами не отмечено, 80–85% пациентов ответили по крайней мере на один серотип, 20–25% пациентов в разных группах лечения реагировали как минимум на шесть различных серотипов
R. Alten и соавт. [27]	РА (125)	АБА (125) + МТ (115)	35 (28%)		83,9% больных продемонстрировали защитные уровни антител к PPSV23 (титр $\geq 1,6$ мкг/мл к трем и более из пяти антигенов)
T. Tsuru и соавт. [26]	РА (21)	ТЦЗ (21)	Средняя доза 2,2 мг/сут		Двухкратное нарастание титров антител более чем к 9 из 12 пневмококковых серотипов длительностью более 12 недель
K.L. Winthrop и соавт. [29]	РА (200)	ТОФА (102) Контроль (98)	38 (37,3%) 31 (31,6%)		У 46 (45,1%) пациентов, получавших ТОФА, развился удовлетворительный ответ по сравнению с 67 (68,4%) пациентами, получавшими плацебо
Г.М. Тарасова и соавт. [30]	СКВ (60)	Цитотоксики (33) РТМ (13) БЛМ (11)	58 (97%)		Через один-два месяца после вакцинации у 78% пациентов отмечено более чем двухкратное повышение концентрации пневмококковых антител, спустя 12 месяцев 58% больных были «ответчиками» на вакцину
М.М. Баранова и соавт. [31]	СпА (54)	ГИБП (15) БПВП + ГИБП (11) БПВП (13) НПВП/СУЛЬФ (15)	0		Через один, три и 12 месяцев после вакцинации ППВ-23 наблюдалось значимое (p < 0,02) повышение концентрации антител к пневмококковому капсульному полисахариду по сравнению с исходными показателями
ПКВ-7					
M.C. Kapetanovic и соавт. [32]	РА (253) СпА (252)	МТ (85) МТ + иФНО- α (89) иФНО- α (79) МТ + иФНО- α (83) иФНО- α (83) НПВП (86)	27 (31,3%) 25 (28%) 34 (43,1%) 16 (18,9%) 11 (13,6%) 5 (6,2%)		Лучший ответ наблюдали среди пациентов, не получавших МТ, среди пациентов, получавших иФНО в качестве монотерапии, ответы для обоих серотипов были ниже в числовом выражении, но существенно не отличались от контроля, продолжающееся лечение МТ могло снизить ответ (ОШ 0,41 (95% ДИ 0,24–0,68); p = 0,001)
M.C. Kapetanovic и соавт. [33]	РА (88) РА-контроль (86)	РТМ (29) РТМ + МТ (26) АБА (17) ТЦЗ (16) МТ (85)	16 (55,2%) 17 (65,4%) 12 (70,0%) 9 (56%) 27 (31,3%) 5 (6,2%)		У 10,3% пациентов, получавших монотерапию РТМ, и ни у одного пациента, получавшего РТМ + МТ, не было поствакцинального ответа для обоих серотипов, для АБА и ТЦЗ соответствующие показатели составили 17,6 и 50%
C. Roseman и соавт. [34]	РА (253) СпА (252)	МТ (85) иФНО- α (79) МТ + иФНО- α (89) иФНО- α (83) МТ + иФНО- α (83) НПВП (86)	27 (31,3) 34 (43,1) 25 (28,0) 11 (13,6) 16 (18,9) 5 (6,2)	СК: 32,9% 21,2% 36,7% 50,6% 20,5% 47,7%	Пациенты с РА, получавшие МТ и курившие одну и более пачек сигарет в день, имели более низкий ответ для серотипов 6В и 23F (ОШ 0,29 (ДИ 0,10–0,70); p = 0,021) по сравнению с никогда не курившими
ПКВ-13					
M.C. Kapetanovic и соавт. [35]	РА (20)	МТ (10) Контроль (10)	0		Положительный поствакцинальный ответ для серотипов 6В и 23F: МТ – 10%, контроль – 40%
É Rákóczi и соавт. [36]	РА (22) ОА (24)	ЭТЦ (7) ЭТЦ + МТ (15)	1 (14,3%) 4 (26,7%)		Значимое увеличение титров антител через четыре недели в обеих группах, отрицательная корреляция титров антител с возрастом (p = 0,045)



Иммуногенность пневмококковых вакцин при различных ИВРЗ (окончание)

Автор исследования	Заболевания (абс.)	Иммуносупрессивная терапия (абс.)	Глюкокортикоиды, абс. (%)	Результаты исследования
P. Nived и соавт. [37]	РА (23) ЗК (13)	МТ (11) Без БПВП (12)	0	Показана активация циркулирующих плазмобластов и переключенных В-клеток памяти через семь дней после иммунизации ПКВ у пациентов с РА без БПВП и ЗК и отсутствие таковой в группе МТ, начало лечения МТ ассоциировалось со снижением количества Th17-клеток в крови
K. Winthrop и соавт. [38]	РА (106)	БАРИ (12) БАРИ + МТ (94)	32 (30%)	Положительный гуморальный ответ достигнут у 68% больных
P. Nived и соавт. [39]	РА (60) ПСШ (15) ЗК (49)	МТ (10) Без БПВП (50)	29 (58%) 2 (13%)	Поствакцинальная концентрация антител для обоих серотипов увеличивалась при РА без БПВП ($p < 0,001$), ПСШ ($p \leq 0,05$ и $< 0,01$) и ЗК ($p < 0,001$), реакции антител на 6В и 23F были сопоставимы при РА без БПВП (64 и 74%), ПСШ (67 и 53%) и контроле (65 и 67%), но ниже в группе РА с МТ (20% в обоих случаях, $p < 0,01$)

Примечание. СК – частота сероконверсии; 6В и 23F – штаммы пневмококковой вакцины; БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; СГТ – средний геометрический титр; АДА – адалимумаб; ЗК – здоровый контроль; ГЛМ – голимумаб; ЛЕФ – лефлуномид; БЛМ – белиумаб; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СпА – спондилоартриты; СУЛЬФ – сульфасалазин; ЭТЦ – этанерцепт; ПСШ – первичный синдром Шегрена.

Согласно данным метаанализа, у пациентов с ИВРЗ, получавших различные иммуносупрессивные препараты (МТ, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α), ритуксимаб (РТМ)), иммунные ответы на ПКВ-13 и ППВ-23 были снижены по сравнению с контролем. При этом уменьшение поствакцинального ответа на ПКВ-13 было выражено в большей степени. Среди пациентов, получавших РТМ, относительный риск отсутствия сероконверсии (неспособности достигнуть двухкратного увеличения концентрации антител после вакцинации) варьировался от 4,91 (95% ДИ 2,32–10,40) до 13,06 (95% ДИ 2,39–71,34) в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого указанные показатели колебались от 2,0 (95% ДИ 1,06–3,77) до 5,41 (95% ДИ 2,09–13,98) в зависимости от пневмококкового серотипа. Ингибиторы ФНО- α действовали на поствакцинальный ответ в наименьшей степени, при этом максимальное значение относительного риска составляло 0,65 (95% ДИ 0,29–1,44) [40]. Известно, что иФНО- α более избирательно влияют на иммунную систему, уменьшая миграцию дендритных клеток, ингибируя активацию Т-клеток и уменьшая выживаемость клеток памяти [41]. Этим может быть объяснено менее выраженное влияние иФНО- α на поствакцинальный ответ по сравнению с другими БПВП.

Точная интерпретация данных исследований по влиянию абатацепта (АБА) на постиммунизационный ответ осложняется сопутствующим назначением МТ и/или отсутствием контрольных групп. В неконтролируемом исследовании с участием вакцинированных ППВ-23 пациентов, получавших АБА подкожно, большинство из которых также принимали МТ, у 74% был достигнут достаточный иммунологический ответ [27]. Однако в другом исследовании, включавшем 17 пациентов, получавших АБА внутривенно и вакцинированных ПКВ-7,

13 из которых одновременно получали МТ, было выявлено снижение частоты случаев достижения более чем двухкратного увеличения поствакцинального титра пневмококковых антител по сравнению с пациентами, получавшими тоцилизумаб (ТЦЗ), или пациентами контрольной группы [33]. Наконец, в исследовании P. Nived и соавт. бустерная стратегия (ПКВ-13, затем через восемь недель и более ППВ-23), примененная у получавших АБА 23 пациентов, половина из которых принимала МТ, привела к улучшению поствакцинального ответа, который, однако, был ниже по сравнению со здоровым контролем [42].

Ингибиторы янус-киназы, по-видимому, оказывают умеренное влияние на частоту положительных ответов на пневмококковые вакцины.

В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с РА, вакцинированных ППВ-23 после четырехнедельного приема тофацитиниба (ТОФА), отмечалась меньшая частота удовлетворительного ответа по сравнению с плацебо (45,1 против 68,4%), особенно при одновременном применении с МТ (31,6%). Прекращение приема ТОФА на одну неделю до и после вакцинации несколько улучшило ответ на ППВ-23 по сравнению с больными, принимавшими препарат без перерыва, но различия были статистически незначимы – 84,6 и 75,0% [29].

В исследовании K. Winthrop и соавт. с участием 106 больных РА, получавших барицитиниб (БАРИ), 89% из которых также принимали МТ, и вакцинированных ПКВ-13, доля ответивших на вакцину составляла 68% [38]. Этот результат был аналогичен таковому в другом исследовании, в котором оценивался ответ на ПКВ-13 у здоровых лиц и пациентов с РА, не принимавших БПВП [39].

Глюкокортикоиды в низких дозах, принимаемые одновременно с другими базисными противовоспалительными препаратами или генно-инженерными



биологическими препаратами (ГИБП), не влияют на уровень поствакцинальных пневмококковых антител [38, 43], в то время как повышение дозы ГК может оказывать ингибирующий эффект. Среди пациентов с ИВРЗ, иммунизированных ППВ-23, 57% не ответивших на вакцинацию принимали преднизолон в дозе более 20 мг/сут. Доля «ответчиков» составила 22% ($p = 0,07$) [44].

В упомянутом выше исследовании по барицитинибу (БАРИ), в котором примерно 30% участников одновременно принимали ГК в низких дозах (в среднем 6,2 мг/сут), частота ответа на ПКВ-13 была сходной с таковой у пациентов, не получавших ГК, – 71 и 67% соответственно [38]. Среди больных, принимавших МТ с инфликсимабом (ИНФ) или без него, сопутствующие низкие дозы ГК (менее 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) не оказывали неблагоприятного воздействия на вакцинальный ответ [26].

Согласно результатам исследования, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой, терапия ГК в дозах 5–30 мг/сут (в пересчете на преднизолон) у больных СКВ не влияла негативно на показатели иммунного ответа в отношении ППВ-23. Через год после вакцинации в 58% случаев сохранялось значимое повышение (в два раза и более) уровня антипневмококковых антител [30].

Таким образом, основные группы антиревматических препаратов не оказывают значимого влияния на иммуногенность пневмококковых вакцин. Тем не менее, по мнению ряда авторов, для достижения оптимального иммунного ответа у больных ИВРЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и иФНО- α . В то же время анти-В-клеточные препараты (РТМ, окрелизумаб) обладают выраженным ингибирующим влиянием на концентрацию постиммунизационных антител, поэтому больным ИВРЗ, которым планируется данная терапия, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, вакцинацию необходимо выполнить как минимум через шесть месяцев после очередного введения анти-В-клеточного препарата, но не менее чем за четыре недели до следующего курса. В случае невозможности выполнения этих условий вакцинацию можно назначить на фоне анти-В-клеточной терапии, принимая во внимание возможный субоптимальный (недостаточный) уровень постиммунизационного ответа.

Безопасность пневмококковых вакцин

Безопасность пневмококковых вакцин изучалась на протяжении более чем 30-летнего периода в различных популяциях. Серьезные нежелательные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (синдрома Гийена – Барре) не доказана.

В метаанализе девяти рандомизированных контролируемых исследований нетяжелые местные реакции, такие как болезненность в месте введения инъекции, эритема и отек, наблюдались примерно у трети пациентов в отсутствие выраженной лихорадки и анафилактических реакций [45].

С приведенными выше данными полностью согласуются результаты исследований, проведенных в НИИР им. В.А. Насоновой. Так, частота нежелательных реакций не превышала 35%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и саморазрешались в течение одного – трех дней. Определенная связь данных реакций с проводимой терапией не отмечена. Каких-либо значимых изменений лабораторных параметров функции костного мозга, печени и почек не зафиксировано [46].

Как указывалось выше, одной из причин негативного отношения ряда врачей к вакцинации пациентов ревматологического профиля является то, что вакцины могут сыграть роль триггера и соответственно стать причиной обострения основного ИВРЗ. У наших пациентов какого-либо негативного влияния пневмококковых вакцин на течение основного заболевания не выявлено.

Вакцинация не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [47].

Основываясь на потенциальных рисках обострения процесса после иммунизации у «нестабильных» больных с ИВРЗ, эксперты EULAR рекомендуют проводить вакцинацию в неактивную фазу заболевания.

Однако наличие больных ИВРЗ со средней и высокой степенью активности процесса на исходном этапе нашего исследования, а также продемонстрированная значимая положительная динамика индексов активности патологии свидетельствовали о безопасности пневмококковой вакцинации, выполненной не только в неактивной стадии болезни, но и в активной.

Следовательно, среди поставленных экспертами EULAR ключевых вопросов на два из них («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у пациентов с ревматическими заболеваниями?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у таких больных?») мы вправе дать отрицательные ответы.

В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации США [48], Федеральными клиническими рекомендациями [1], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с ПКВ-13, после которой не менее чем через восемь недель может быть введена первая доза ППВ-23, вторая доза – через пять лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в соответствующих



клинических исследованиях. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных ИВРЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся на сегодняшний день данным, назначение ПКВ-7 больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через полтора года после иммунизации. Кроме того, МТ, являющийся препаратом выбора при РА, значительно снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [33, 35].

Голландскими учеными показано, что иФНО- α , являющийся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляет индукцию Т-зависимого иммунного ответа и таким образом блокирует путь реализации профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ, в том числе на ППВ-23, блокируется в значительно меньшей степени [49].

Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО- α на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [22].

Французскими исследователями продемонстрирована безопасность последовательного применения ПКВ-13 и ППВ-23 у больных СКВ, однако это не обеспечило преимуществ в отношении иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности [50].

Наконец, в ходе пятилетнего проспективного наблюдения, выполненного в НИИР им. В.А. Насоновой, отмечена достаточная и длительная иммуногенность

ППВ-23 у больных РА. Значимое повышение коэффициента поствакцинального ответа сохранялось у 68,3% пациентов [51].

Вопрос о длительности поддержания протективного эффекта пневмококковых вакцин и сроках ревакцинации у пациентов с РА и другими ИВРЗ остается открытым и требует решения в дальнейших исследованиях.

Заключение

В настоящее время вакцинация от пневмококковой инфекции является общепризнанной процедурой при курации пациентов с ИВРЗ, особенно тех, кто получает иммуносупрессивную терапию. Пневмококковая вакцинация необходима даже для тех больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. Несомненно, что в целях отработки более четких показаний для вакцинации, определения временных интервалов для ревакцинации, оценки эффективности и безопасности новых пневмококковых вакцин, а также изучения влияния на результаты иммунизации различных антиревматических препаратов у больных ИВРЗ необходимы дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования. ☺

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

Литература

1. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; 29 (1): 19–34.
2. Lin C.H., Hung P.H., Hu H.Y., et al. Infection-related hospitalization and risk of end-stage renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. Nephrol. Dial. Transplant. 2017; 32 (10): 1683–1690.
3. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum. 2002; 46 (9): 2287–2293.
4. Rutherford A.I., Subesinghe S., Hyrich K.L., Galloway J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2018; 77 (6): 905–910.
5. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях (по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Медицинский совет. 2019; 9: 86–91.
6. Wakabayashi A., Ishiguro T., Takaku Y., et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. PLoS One. 2018; 13 (8): E0201799.
7. Coyne P., Hamilton J., Heycock C., et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2007; 34 (9): 1832–1836.
8. Белов Б.С., Полянская М.В., Тарасова Г.М., Наумцева М.С. Пневмонии при ревматических заболеваниях: современное состояние проблемы. Consilium Medicum. Приложение: Неврология/Ревматология. 2011; 2: 32–35.
9. Franklin J., Lunt M., Bunn D., et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66 (3): 308–312.
10. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. 2007; 38 (3): 528–536.
11. Elhai M., Meune C., Boubaya M., et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 2017; 76 (11): 1897–1905.



12. Little M.A., Nightingale P., Verburgh C.A., et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (6): 1036–1043.
13. Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012; 66 (12): 1177–1181.
14. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (1): 39–52.
15. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006; 45 (1): 106–111.
16. Van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 414–422.
17. Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (7): 1055–1065.
18. Bingham C.O., Looney R.J., Deodhar A., et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 64–74.
19. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004; 33 (4): 283–288.
20. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (2): 272–279.
21. Migita K., Akeda Y., Akazawa M., et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2015; (17): 357.
22. Migita K., Akeda Y., Akazawa M., et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (52): E2184.
23. Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н. и др. Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53 (6): 586–590.
24. O'dell J.R., Gilg J., Palmer W., et al. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 1996; 2 (2): 59–63.
25. Rehnberg M., Brisslert M., Amu S., et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (3): R111.
26. Visvanathan S., Keenan G.F., Baker D.G., et al. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (5): 952–957.
27. Alten R., Bingham C.O., Cohen S.B., et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016; 26 (17): 231.
28. Tsuru T., Terao K., Murakami M., et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod. Rheumatol.* 2014; 24 (3): 511–516.
29. Winthrop K.L., Silverfield J., Racewicz A., et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (4): 687–695.
30. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Черкасова М.В. и др. Иммунизация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной пациентов с системной красной волчанкой, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (36): 6–12.
31. Баранова М.М., Муравьева Н.В., Белов Б.С. и др. Иммуногенность, безопасность и клиническая эффективность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины у больных спондилоартритами (предварительные данные). *Антибиотики и химиотерапия.* 2022; 67 (1–2): 47–53.
32. Kapetanovic M.C., Roseman C., Jönsson G., et al. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3723–3732.
33. Kapetanovic M.C., Saxne T., Jönsson G., et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15 (5): R171.
34. Roseman C., Truedsson L., Kapetanovic M.C. The effect of smoking and alcohol consumption on markers of systemic inflammation, immunoglobulin levels and immune response following pneumococcal vaccination in patients with arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (4): R170.
35. Kapetanovic M.C., Nagel J., Nordström I., et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (6): 903–908.
36. Rákóczi É., Perge B., Végh E., et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Joint Bone Spine.* 2016; 83 (6): 675–679.
37. Nived P., Pettersson Å., Jönsson G., et al. Methotrexate reduces circulating Th17 cells and impairs plasmablast and memory B cell expansions following pneumococcal conjugate immunization in RA patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 9199.



38. Winthrop K.L., Bingham C.O., Komocsar W.J., et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 102.
39. Nived P., Saxne T., Geborek P., et al. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 12.
40. Van Aalst M., Langedijk A.C., Spijker R., et al. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018; 36 (39): 5832–5845.
41. Colmegna I., Useche M.L., Rodriguez K., et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double-blind, active-comparator trial. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: E14–23.
42. Nived P., Jönsson G., Settergren B., et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res. Ther.* 2020; 22 (1): 36.
43. Richi P., Yuste J., Navío T., et al. Impact of biological therapies on the immune response after pneumococcal vaccination in patients with autoimmune inflammatory diseases. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (3): 203.
44. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17 (1): 151.
45. Козлов П.С. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002; 4 (1): 61–69.
46. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (4): 401–404.
47. Bühlera S., Eperonb G., Ribic C., et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss. Med. Wkly.* 2015; 145: W14159.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2012; 61 (40): 816–819.
49. Salinas G.F., De Rycke L., Barendregt B., et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (6): 1037–1043.
50. Grabar S., Groh M., Bahuaud M., et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine.* 2017; 35 (37): 4877–4885.
51. Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. *Современная ревматология.* 2018; 12 (4): 85–88.

Vaccination Against Pneumococcal Infection in Rheumatology: Retrospective and Modernity

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyova, PhD, G.M. Tarasova, PhD, M.M. Baranova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Pneumonia occupies one of the leading places in the structure of serious infections in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). One of the methods to combat these complications is pneumococcal vaccination. Despite the existing recommendations of international and national medical associations, many practitioners still continue to consider IVR as a contraindication for vaccination. The leading reasons for this approach are the risk of recurrence of the background disease and the decrease in the effectiveness of the vaccine against the background of active immunosuppressive therapy.

The article analyzes the data on the immunogenicity and safety of vaccines against pneumococcal infection in patients with IIRD. It has been shown that most antirheumatic drugs (except anti-B-cell and, to a lesser extent, methotrexate and abatacept) do not have significant effect on the immunogenicity of pneumococcal vaccines. Post-vaccinal reactions develop in about 1/3 of cases. According to the literature and personal experience, these reactions are weakly expressed and resolve themselves within one to three days. There are no exacerbations of background IIRD or the development of new autoimmune phenomena in vaccinated patients.

Key words: immuno-inflammatory rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, pneumonia, pneumococcal vaccination, immunogenicity, safety

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Ревматологические маски постковидного синдрома

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

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

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Ревматологические маски постковидного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-42-46

За два года, прошедшие с начала пандемии COVID-19, многие пациенты столкнулись с проявлениями постковидного синдрома, при котором наблюдаются такие симптомы, как утомляемость, одышка, кашель, артралгия, миалгия. Аналогичные клинические проявления нередко встречаются при ревматических заболеваниях, что влечет за собой трудности дифференциальной диагностики в клинической практике.

В статье рассмотрены наиболее часто встречающиеся ревматологические проявления постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, постковидный синдром, лонг-ковид, артралгия

Спустя почти два года от начала пандемии COVID-19 стало очевидным, что тяжесть заболевания не ограничивается проявлениями острой фазы инфицирования SARS-CoV-2. Так называемый постковидный синдром (ПКС) может возникать даже у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. Он включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов, неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (синдром последствий интенсивной терапии, или ПИТ-синдром), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями.

В октябре 2021 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определили ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев от дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов не менее двух месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3]. Согласно определению ВОЗ, симптомы могут отмечаться как вслед за пе-

риодом выздоровления после острой инфекции, так и персистировать от момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени.

Некоторые исследователи сообщили о том, что встречаемость ПКС достигает почти 30% [4]. Наиболее частыми симптомами являются одышка, кашель, утомляемость, артралгия, нарушение сна и миалгия. Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите, системных заболеваниях соединительной ткани, идиопатическом воспалительном миозите, фибромиалгии, а также при синдроме хронической усталости.

Пациенты с ревматическими заболеваниями в анамнезе и перенесшие COVID-19, после которого развились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют серьезную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации от обострения ИВРЗ и ПКС.

Так, в исследовании М. Petersen и соавт. (2021 г.) установлено, что наиболее распространенным



проявлением ПКС является артралгия [5]. Эти выводы были подтверждены результатами других обзорных исследований, показавших, что боль в суставах отмечает почти каждый пятый пациент с ПКС [6].

Было также обнаружено, что SARS-CoV-2 может провоцировать развитие реактивного артрита или другой воспалительной артропатии, обычно в течение месяца после постановки диагноза COVID-19 [7–10].

Голландские ученые сообщили о пяти пациентах с неуточненным артритом, возникшим через 6,6 недели после заражения COVID-19, у двух из них выявлены высокоположительные титры антител к циклическому цитруллинированному пептиду, у одного – слабоположительные [11]. Исходный серологический статус был недоступен, однако исходя из клинических проявлений и характеристик аутоантител был сделан вывод о том, что причинно-следственная связь между дебютом ревматоидного артрита и перенесенным COVID-19 недостаточно достоверна.

В другом сообщении о развитии активного серопозитивного ревматоидного артрита у женщины среднего возраста через две недели с момента выписки из больницы после COVID-19 результат на наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду ранее был отрицательный [12]. Высказано предположение, что в данном случае COVID-19 послужил триггером для активации аутоиммунных механизмов и сероконверсии с дебютом ревматоидного артрита.

Для подтверждения или опровержения связи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с началом ревматоидного артрита необходимы дальнейшие исследования. Однако, если у пациента развиваются клинические признаки воспалительного артрита после COVID-19, диагностическое обследование должно быть таким же, как для ранее не инфицированного больного с впервые выявленным ревматоидным артритом.

Другим частым симптомом ПКС является миалгия. В отличие от миалгии, отмечаемой при ИВРЗ, при ПКС боль в мышцах может ассоциироваться с умеренным повышением креатинфосфокиназы, однако она не сопровождается другими проявлениями, такими как синдром Рейно, сыпь, поражение слизистых оболочек. Кроме того, специфичные аутоантитела (анти-RNP, анти-Ro-SS/A, анти-Sm и др.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при ИВРЗ [13].

Одышка – один из частых респираторных симптомов ПКС. Этот симптом встречается у 37% больных, перенесших COVID-19, и так же часто у пациентов с ИВРЗ [14]. X. Wu и соавт. (2021 г.) установили, что стойкие функциональные и рентгенологические отклонения со стороны дыхательных путей сохранялись у 88 и 24% пациентов

соответственно через 12 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [15]. Некоторые исследователи связывают одышку у пациентов с ПКС с иммуопосредованным нарушением в работе вегетативной нервной системы, что приводит к ортостатической интолерантности без какой-либо структурной аномалии легких, или рассматривают ее как результат легочного фиброза [16]. Таким образом, появление или ухудшение одышки у пациентов с интерстициальным заболеванием легких, перенесших COVID-19 в рамках ИВРЗ, может вызывать диагностические трудности в клинической практике. Эксперты Британского торакального общества рекомендуют проводить повторную рентгенографию через 12 недель для оценки интерстициального заболевания легких у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [17]. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких с наибольшей вероятностью связаны с COVID-19.

Широко известны различные дерматологические проявления ПКС. Согласно данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [18]. Наибольшая их продолжительность отмечалась при перниозе и ретикулярном ливедо. При ПКС также встречались кореподобная, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура.

Аналогичные кожные проявления нередки при ИВРЗ. Так, перниоз отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, например системной красной волчанке.

В рамках ПКС могут возникать такие же поражения кожи, как и при системных заболеваниях соединительной ткани, в результате патологии микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей. Поэтому капилляроскопия ногтевого ложа потенциально применима для дифференциальной диагностики указанных состояний [19]. Еще один из наиболее частых симптомов ПКС, также характерных для ИВРЗ, – усталость/повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, фибромиалгия и ИВРЗ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болями ощущениями. Фибромиалгия и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсбилизация) и способны вызываться стрессорными агентами (физическими, умственными, эмоциональными), воздействующими на пациентов из группы риска [20]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [21]. Согласно результатам одного из обзорных исследований, в котором сравнивались клинические симптомы ПКС и миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости [22], из 29 перечисленных симптомов 25 отмеча-



В настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения других патологий, в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или его развития *de novo*. Для разработки стратегии успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что терапия ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей, включая трудотерапевтов, физиотерапевтов, клинических психологов и реабилитологов

лись при ПКС по крайней мере в одном из 21 исследований, включенных в обзор. Три основных диагностических критерия миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности, были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями.

Е. Graham и соавт. (2021 г.) установили, что мозговой туман являлся одним из наиболее распространенных неврологических симптомов ПКС [23]. Так, среди 100 пациентов он был зафиксирован у 81% через 4,7 месяца после перенесенного COVID-19.

Согласно результатам исследования, проведенного F. Ursini и соавт. (2021 г.), 30,7% (189 из 616) пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии, предложенным Американской коллегией ревматологов, через 6 ± 3 месяца после развития острого COVID-19 [24]. Предикторами фибромиалгии были мужской пол и ожирение.

Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением фибромиалгии, что требует соответствующей настороженности.

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко вырабатываются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [10, 25].

Так, P. Vlachoyiannopoulos и соавт. в 2020 г. сообщили о наличии у лиц с тяжелым течением COVID-19 аутоантител, ассоциированных с ИВРЗ [26]. Из 29 обследованных пациентов у 69% выявлен один из следующих видов аутоантител: антинуCLEARные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антикардиолипиновые антитела, антитела против β -2-гликопротеина 1 и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Обращает на себя внимание тот факт, что титр выявленных аутоантител обычно низкий.

В исследовании L.A. Lerma и соавт. (2020 г.) были получены аналогичные результаты у 25% пациентов, которые были положительными по антинуCLEARным антителам [13]. При этом среди экстрагируемых ядерных антигенов наиболее часто выявлялся рибонуклеопротеин. Однако титр антител был низким и не считался клинически значимым.

По мнению С.М. Litwin и соавт., низкий титр антинуCLEARных антител или других аутоантител может быть результатом преходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [27].

Паттерн аутоантител, обнаруживаемый после инфекции, по-видимому, обусловлен реактивностью иммунной системы. Если экстраполировать данные исследований в отношении других вирусных заболеваний, можно предположить, что аутоантитела после перенесенного COVID-19 недолговечны и со временем исчезают [28]. Следовательно, наличие высокого титра аутоантител у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу ИВРЗ. Некоторые исследователи сообщали об ассоциации определенных проявлений ПКС и маркеров системного воспаления. Так, к настоящему моменту времени известно, что повышенный уровень интерлейкина 6 при COVID-19 связан с поражением легких [29]. У пациентов с признаками легочного фиброза после выздоровления от COVID-19 также отмечались более высокий уровень маркеров системного воспаления в дебюте заболевания (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и D-димер) и угнетение функции костного мозга, о чем свидетельствовали тромбоцитопения, лейкопения и низкий уровень гемоглобина [30].

Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциального биомаркера ПКС.

Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [31]. Поэтому необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

Помимо симптомов, описанных выше, отмечен ряд других проявлений, ассоциированных с ПКС. Так, S. Grech и соавт. (2021 г.) зафиксировали возникновение боли в спине более чем у 19% пациентов [32]. Боль в спине в исследуемой группе носила невоспалительный (механический) характер, что, по мнению ученых, указывало на ее связь с физической нагрузкой, увеличением массы тела и снижением физической активности в период изоляции. Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при ИВРЗ, в этой работе сообщалось о головной боли, сухости слизистых оболочек и выпадении волос.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. Не исключена связь между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Так, согласно данным



М. Kamal и соавт. (2021 г.), более тяжелая острая фаза может привести к развитию более тяжелых симптомов ПКС [33]. К аналогичному выводу пришли другие исследователи: пациенты с более чем пятью симптомами во время инфекционной фазы COVID-19 и пациенты с тяжелым течением патологии с большей вероятностью впоследствии сталкивались с проявлениями ПКС [34]. Мужской пол и пожилой возраст обуславливали повышенный риск тяжелого течения COVID-19. Однако встречаемость ПКС была выше у женщин, чем у мужчин (23,6 против 20,7% случаев) и лиц в возрасте 35–49 лет (26,8%) [34–36]. В другом проспективном когортном исследовании не было выявлено корреляции между исходными клиническими признаками, такими как мужской пол, возраст и коморбидные состояния (ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания), и последующим развитием ПКС [31]. Однако была обнаружена достоверная связь между наличием бронхиальной астмы и развитием ПКС [34]. Таким образом, в настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения других патологий,

в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или его развития *de novo*. С учетом значительного сходства симптомов дебюта ИВРЗ и ПКС последний остается серьезной диагностической проблемой. Скрупулезный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследование и динамическое наблюдение приобретают еще большую значимость, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния.

Для разработки стратегии успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что терапия ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей, включая трудотерапевтов, физиотерапевтов, клинических психологов и реабилитологов. ☺

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Номер государственного задания 1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bliddal S., Banasik K., Pedersen O.B., et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 13153.
2. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK // <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>.
3. World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus // https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1.
4. Parums D.V. Editorial: long COVID, or post-COVID syndrome, and the global impact on health care. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e933446.
5. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson K.D., et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (11): e4058–e4063.
6. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16144.
7. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T., et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020; 6 (2): e001350.
8. Gasparotto M., Framba V., Piovella C., et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3357–3362.
9. Hønge B.L., Hermansen M.F., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (3): e241375.
10. Аронова Е.С., Белов Б.С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай). *Современная ревматология.* 2021; 15 (5): 76–79.
11. Derksen V.F., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B., et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann. Rheum. Dis.* 2021; annrheumdis-2021-219859.
12. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on ‘Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?’. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; annrheumdis-2021-220479.
13. Lerma L.A., Chaudhary A., Bryan A., et al. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Transl. Autoimmun.* 2020; 3: 100073.
14. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y., Torres-Castro R., et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18: 14799731211002240.
15. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754.



16. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. Clin. Med. (Lond.). 2021; 21 (1): e63–e67.
17. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020; 75 (11): 1009–1016.
18. McMahon D.E., Gallman A.E., Hruza G.J., et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. Lancet Infect. Dis. 2021; 21 (3): 313–314.
19. Mehta P., Bunker C.B., Ciurtin C., et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. Lancet Infect. Dis. 2021; 21 (7): 912.
20. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2020; 4 (6): 764–766.
21. Clauw D., Häuser W., Cohen S., Fitzcharles M. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. Pain. 2020; 161 (8): 1694–1697.
22. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) – a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (5): 418.
23. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 'long haulers'. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2021; 8 (5): 1073–1085.
24. Ursini F., Ciaffi J., Mancarella L., et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. RMD Open. 2021; 7 (3): e001735.
25. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G., et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? Clin. Transl. Sci. 2021; 14 (2): 502–508.
26. Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H., et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (12): 1661–1663.
27. Litwin C.M., Binder S.R. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. J. Immunoassay Immunochem. 2016; 37 (5): 439–452.
28. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. Epidemiol. Infect. 1990; 105 (2): 435–446.
29. Liao B., Liu Z., Tang L., et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. Int. J. Med. Sci. 2021; 18 (1): 29–41.
30. Marvisi M., Ferrozzi F., Balzarini L., et al. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: factors predicting fibrotic evolution. Int. J. Infect. Dis. 2020; 99: 485–488.
31. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J. Infect. 2021; 82 (3): 378–383.
32. Grech S., Borg J.N., Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. Musculoskeletal Care. 2021; 10.1002/msc.1574.
33. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int. J. Clin. Pract. 2021; 75 (3): e13746.
34. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat. Med. 2021; 27 (4): 626–631.
35. UK Office for National Statistics. Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. 2020 // <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>.
36. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. J. Med. Virol. 2021; 93 (2): 1013–1022.

Rheumatological Masks of Post-COVID Syndrome

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Over the past two years since the beginning of the COVID-19 pandemic, many patients have experienced manifestations of post-COVID syndrome, in which symptoms such as fatigue, shortness of breath, cough, arthralgia, myalgia, etc. are observed. Similar clinical manifestations are often found in rheumatic diseases, which entails difficulties differential diagnosis in clinical practice. The present review considers the most common rheumatological manifestations of post-COVID syndrome.

Key words: COVID-19, long COVID, immunoinflammatory rheumatic disease, post-COVID-19 condition, post-COVID-19 syndrome, arthralgia

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.

5105
статей

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.



Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз – консенсус невролога и ревматолога



В рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» 10 февраля 2022 г. состоялся симпозиум, посвященный современным подходам к лечению остеоартрита и остеохондроза. Ведущие российские эксперты в области неврологии и ревматологии обсудили необходимость междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательной системы, находящимися на стыке двух терапевтических направлений. Особое внимание эксперты уделили применению нового инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ® БИО, созданного по современной технологии производства, который является эффективной патогенетической терапией остеоартрита и остеохондроза.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Как отметил д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Андрей Борисович ДАНИЛОВ, остеохондроз не всегда ассоциируется с болью в спине. Между тем именно остеохондроз позвоночника часто становится причиной боли в спине. Как правило, дегенеративно-дистро-

Пациент с остеохондрозом: что мы лечим?

фический процесс в позвоночнике начинается с разрушения тканей межпозвоночного диска. По мнению зарубежных специалистов, остеохондроз представляет собой дегенеративный процесс в диске. Российские эксперты под остеохондрозом традиционно понимают более широкий круг нарушений дегенеративно-дистрофического характера в позвоночнике.

Пониманию механизмов, лежащих в основе дегенеративных процессов, способствует совершенствование методов диагностики. В настоящее время имеются данные о молекулярных механизмах дегенерации межпозвоночного диска. Доказана роль старения клеток. С возрастом стареющие клетки межпозвоночного диска начинают секретировать провоспалительные цитокины, хемокины, матриксные протеазы, ростовые факторы. Этот паттерн получил на-

звание senescence associated secretory phenotype (SASP). На фоне таких изменений усиливаются катаболизм и дегенерация диска¹.

Процессы преждевременного старения клеток межпозвоночного диска и SASP запускают ряд факторов, таких как механическая нагрузка, низкая физическая активность, хронический стресс, нарушение сна, нутритивный дефицит, системное воспаление, ожирение, курение.

Дальнейшая активация воспалительной реакции в диске сопровождается нарушением его структуры, миграцией иммунных клеток, образованием капилляров и прорастанием нервных волокон в пульпозное ядро. Таким образом, нарушение целостности фиброзного кольца и прорастание рецепторов приводят к развитию патологического нейроангиогенеза и, как следствие, формированию дискогенной боли.

¹ Feng C., Liu H., Yang M., et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. Cell. Cycle. 2016; 15 (13): 1674–1684.

XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что дегенерация межпозвоночных дисков не только заболевание, ассоциированное с возрастом, но и следствие хронического прогрессирующего генерализованного воспалительного процесса, персистирующего на протяжении жизни под влиянием различных факторов (инфламейджинг). Например, при проведении магнитно-резонансной томографии у пациентов молодого возраста нередко выявляют выраженные признаки дегенерации диска².

Что может препятствовать дегенерации диска? Как известно, пульпозное ядро содержит агрекан, ноггин, хондроитин, которые защищают диск от дегенерации³. Снижение содержания хондроитина сульфата в межпозвоночном диске прямо пропорционально степени его дегенерации. В исследовании доказана роль прерывания синтеза хондроитина сульфата в стимулировании дегенерации межпозвоночного диска⁴.

Концепция современного подхода к терапии дегенерации межпозвоночного диска заключается в введении хондроитина сульфата в поврежденное пульпозное ядро, что предотвращает прогрессирующую дегенерацию и в конечном итоге способствует регенерации⁵.

Y. Takeoka и соавт. оценивали метаболические процессы в изолированных клетках пульпозного ядра в присутствии хондроитина сульфата в повторяющемся режиме циклических и постоянных значений гидростатического давления, имитирующих циркадианные изменения внутри

межпозвоночного диска. Исследователи установили, что хондроитина сульфат обладает анаболическим синергизмом, влияя на синтез внеклеточного матрикса, и может способствовать регенерации межпозвоночного диска⁶.

В данном аспекте особый интерес вызывают данные, полученные M. Dudek и соавт. Установлено, что циркадианные ритмы в клетках межпозвоночного диска нарушаются с возрастом, а также под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6). Циркадианные ритмы в клетках межпозвоночного диска контролируют ключевые пути, участвующие в гомеостазе межпозвоночного диска⁷. Проанализировав результаты исследования, авторы пришли к выводу, что дегенерация межпозвоночного диска зависит от нарушения в нем циркадианных ритмов.

Далее профессор А.Б. Данилов коснулся вопросов применения патогенетической терапии при остеохондрозе. Он подчеркнул, что патогенетическая терапия направлена не только на снижение выраженности болевого синдрома, но и на предотвращение активации процессов разрушения межпозвоночного диска на ранних этапах⁸.

В реальной клинической практике среди основных направлений патогенетической терапии боли в спине особое место занимают блокаторы SASP (хондроитин, агрекан). В многочисленных работах убедительно доказаны цитокинзависимые эффекты хондроитина сульфата. Хондроитина сульфат способен противосто-

ить агрессивному воздействию ИЛ-1 в пульпозном ядре.

Современным инъекционным хондропротектором последнего поколения, содержащим хондроитина сульфат, является АМБЕНЕ® БИО («Промомед», Россия). В его состав помимо хондроитина сульфата входят полипептиды, 15 аминокислот, микро- и макроэлементы (ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка). Именно благодаря аминокислотам, хондропептидам, а также микро- и макроэлементам в составе препарата АМБЕНЕ® БИО хрящевая ткань помимо хондроитина сульфата получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов, что очень важно для повышения эффективности терапии. Благодаря такому комплексному составу и синергии четырех компонентов АМБЕНЕ® БИО оказывает патогенетическое действие на остеохондроз и тем самым не только снимает его основные симптомы – боль и нарушение функционирования, но и способствует снятию воспаления, прекращению дегенерации хряща и восстановлению хрящевой ткани. Противовоспалительное действие комплексного препарата АМБЕНЕ® БИО и наблюдаемая на фоне его применения регенерация тканей обусловлены угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Препарат стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, а также способствует предотвращению разрушения суставной поверхности. В производстве АМБЕНЕ® БИО используется совре-

² Rajasekaran S., Tangavel C., Soundararajan D.C.R., et al. Inflammaging determines health and disease in lumbar discs-evidence from differing proteomic signatures of healthy, aging, and degenerating discs. *Spine J.* 2020; 20 (1): 48–59.

³ Chan W.C.W., Sze K.L., Samartzis D., et al. Structure and biology of the intervertebral disk in health and disease. *Orthop. Clin. North. Am.* 2011; 42 (4): 447–464.

⁴ Hu B., Xu C., Tian Y., et al. Inflammatory microRNA-194 and -515 attenuate the biosynthesis of chondroitin sulfate during human intervertebral disc degeneration. *Oncotarget.* 2017; 8 (30): 49303–49317.

⁵ Borrelli C., Buckley C.T. Injectable disc-derived ECM hydrogel functionalised with chondroitin sulfate for intervertebral disc regeneration. *Acta Biomater.* 2020; 117: 142–155.

⁶ Takeoka Y., Paladugu P., Kang J.D., Mizuno S. Augmented chondroitin sulfate proteoglycan has therapeutic potential for intervertebral disc degeneration by stimulating anabolic turnover in bovine nucleus pulposus cells under changes in hydrostatic pressure. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 6015.

⁷ Dudek M., Yang N., Ruckshanthi J., et al. The intervertebral disc contains intrinsic circadian clocks that are regulated by age and cytokines and linked to degeneration. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (3): 576–584.

⁸ Nam V., Hartman R.A., Patil P.R., et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J. Orthop. Res.* 2016; 34 (8): 1289–1306.



менная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным рН. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. В российском многоцентровом интервенционном сравнительном клиническом исследовании оценивали эффективность и безопасность АМБЕНЕ® БИО у пациентов со спондилоартрозом различной локализации в возрасте 40–65 лет. Добавление к стандартной схеме терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (мелоксикам 7,5 мг/сут в течение 14 дней) инъекций АМБЕНЕ® БИО (10 инъекций через день) способствовало снижению интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в три раза по сравнению с контрольной группой, пациенты которой не по-

лучали дополнительно препарат АМБЕНЕ® БИО. Курс терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО обеспечил выраженное и длительное снижение болевого синдрома у девяти из десяти пациентов.

Кроме того, в группе НПВП и препарата АМБЕНЕ® БИО снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69% (41,6 балла), а в контрольной – 24% (14,3 балла).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности АМБЕНЕ® БИО в уменьшении симптоматики, выраженности клинической картины и улучшении состояния пациентов.

Профиль безопасности в группе АМБЕНЕ® БИО (78,3%) был статистически выше, чем в контрольной. Нежелательные явления в группе АМБЕНЕ® БИО встречались редко и зачастую проявлялись временно, не требуя отмены препарата. Важно, что в группе АМБЕНЕ® БИО потребность в НПВП снизилась в два раза по сравнению с контрольной, что способствовало повышению про-

филя безопасности терапии в целом и уменьшению риска развития нежелательных явлений.

Таким образом, включение препарата АМБЕНЕ® БИО в режиме 10 инъекций через день в схему стандартной терапии пациентов со спондилоартрозом различной локализации позволило добиться уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния суставов. Переносимость препарата была хорошей.

Резюмируя результаты исследования, профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что всего один курс АМБЕНЕ® БИО, состоящий из 10 инъекций по 2 мл через день, способен быстро, эффективно и безопасно облегчить болевой синдром у пациентов с остеохондрозом, а также вернуть им прежнее качество жизни.

В заключение профессор А.Б. Данилов констатировал, что старость – не приговор. Активное долголетие возможно при условии соблюдения правил здорового образа жизни.



Профессор, д.м.н.
Е.Г. Зоткин

По словам д.м.н., профессора, первого заместителя директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Евгения Германовича ЗОТКИНА, остеоартрит становится наиболее распространенным заболеванием среди хронических неинфекционных болезней человека, особенно в странах с высоким уровнем жизни. Для диагностики остеоартрита не требуется применения методов визуализации.

Рациональная терапия остеоартрита с позиции ревматолога

Остеоартрит – гетерогенное заболевание. В силу его гетерогенности и высокой распространенности сопутствующих мультиморбидных заболеваний крайне важно персонализированное лечение. Обезболивающая терапия, особенно направленная на формирующиеся патологические механизмы центральной сенситизации, в ближайшем будущем станет приоритетной. Терапия, направленная на сдерживание прогрессирования остеоартрита, остается актуальной задачей для медицинского сообщества.

По мнению профессора Е.Г. Зоткина, необходимо активно противодействовать ненадлежащему лечению остеоартрита, в частности артроскопии и использованию опиоидов. Тщательный отбор пациентов для хирургического лечения и замены суставов/эндопротезирования также позволит оптимизировать

результаты лечения. Таким образом, перечисленные факторы необходимо учитывать при диагностике и определении программы лечения для каждого конкретного пациента.

В последние годы активно изучаются молекулярные и сигнальные механизмы гомеостаза хрящевой и костной тканей. Установлено, что в основе патогенеза остеоартрита лежат нарушение нормального обмена хрящевой ткани и увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, в ходе полногеномного поиска ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами и фенотипами остеоартрита была установлена связь с 64 биологическими процессами, определяющими морфогенез костной, хрящевой тканей и собственно хондроцитов. Выявлены значимые корреляции между остеоартритом и ожирением, когнитивными способностями



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения 2022»

ми, курением, минеральной плотностью ткани и репродуктивным статусом⁹.

В ряде исследований оценивали молекулярно-генетические факторы, приводящие к раннему развитию остеоартрита. Ученые обнаружили, что при ранних формах остеоартрита выявляются мутации в определенных генах, в том числе гене остеопротегерина, гене коллагена 2 (белки хряща)¹⁰. Безусловно, одной из ведущих теорий прогрессирования остеоартрита является теория воспаления, ассоциированного с возрастом (low-grade inflammation). Секреция провоспалительных цитокинов приводит не только к прогрессированию остеоартрита, но и к развитию сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза, когнитивным нарушениям. Поэтому воздействие на воспалительный процесс, связанный со старением, с помощью таргетных препаратов помогает предотвратить развитие или облегчить течение ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

Новые данные молекулярно-биологических и генетических исследований расширяют представления о патогенезе остеоартрита и позволяют разрабатывать современные таргетные препараты с направленным действием. Необходимое условие для успешной терапии остеоартрита – раннее выявление структурных изменений в суставах, а также своевременное начало лечения.

Принципы диагностики остеоартрита базируются на выявлении клинических признаков поражения компонентов сустава. Диагноз устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных больного, клинко-инструментального исследования

и исключения других заболеваний. С помощью методов визуализации можно определить степень прогрессирования и деструкции. В настоящее время выделены определенные фенотипы остеоартрита, что позволяет использовать персонализированные подходы к терапии¹¹.

Патофизиология остеоартрита хорошо изучена. Заболевание характеризуется ускорением апоптоза хондроцитов, повышенной секрецией матричных металлопротеиназ, агреканаз, пропептидаз, воспалением, нарушением репарации хряща, дисрегуляцией костного метаболизма. Однако стандарты лечения остеоартрита, как правило, ограничиваются применением НПВП, парацетамола, внутрисуставным введением глюкокортикостероидов, гиалуроновой кислоты.

С целью поиска оптимальных методов терапии остеоартрита в 2018 г. в России стартовала наблюдательная многоцентровая программа «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ® БИО при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации – КОЛИБРИ». В качестве первичной конечной точки в исследовании было выбрано изменение боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через 30 дней (± семь дней) от начала лечения по сравнению с исходным значением¹².

Современный оригинальный инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ® БИО, эффективность и безопасность которого оценивалась в исследовании КОЛИБРИ, эффективно справляется с болью при остеоартрите. В исследовании препарат АМБЕНЕ® БИО использовали

как внутримышечно, так и внутрисуставно. Дизайн исследования включал два курса терапии. Критериями включения в исследование служили:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ остеоартроз коленных, тазобедренных или мелких суставов кистей 1–3-й рентгенологической стадии по Келлгрэну – Лоуренсу (Kellgren – Lawrence);
- ✓ боль при движении более 40 мм по ВАШ;
- ✓ прием стабильной дозы НПВП не менее чем за четыре недели до начала исследования;
- ✓ подписанное информированное согласие.

Пациенты заполняли опросник ВАШ боли в покое и при движении, опросники AUSCAN (функциональный индекс по оценке остеоартрита суставов кистей) или WOMAC при каждом визите. Кроме того, в ходе наблюдения оценивали эффективность лечения с точки зрения пациентов и врачей. Анализ динамики основных показателей эффективности терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО продемонстрировал положительную динамику по ВАШ боли в движении, суммарному индексу AUSCAN, функциональному состоянию суставов по шкале WOMAC уже через месяц лечения. Согласно резуль-

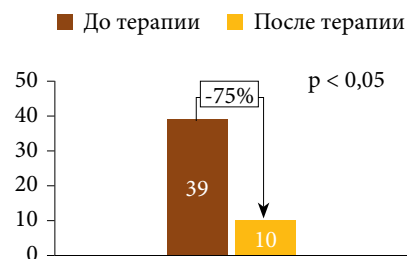


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ в покое на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

⁹ Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. Nat. Genet. 2019; 51 (2): 230–236.

¹⁰ Mandl L.A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27 (3): 359–364.

¹¹ Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P.J. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011; 377 (9783): 2115–2126.

¹² Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач. 2021; 4 (24): 54–59.

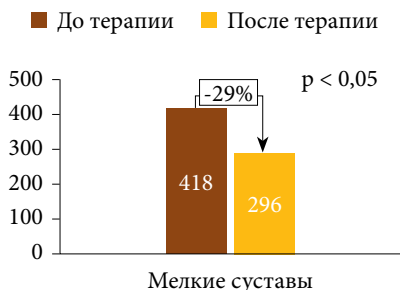


Рис. 2. Динамика суммарного индекса AUSCAN на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

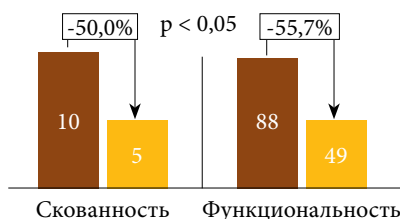


Рис. 3. Динамика улучшения функции суставов по WOMAC на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

татам исследования, в два раза уменьшился балл по ВАШ в движении и в четыре раза в покое на фоне терапии АМБЕНЕ® БИО по сравнению с исходными показателями (рис. 1). Суммарное снижение индекса AUSCAN составило 29% (рис. 2). Достоверно доказано улучшение функции суставов по ключевым показателям: уменьшение скованности в два раза и увеличение функциональности на 55,7% по сравнению с исходными значениями (рис. 3). Достигнуто двукратное суммарное снижение индекса WOMAC.

Во всех группах анальгетический и хондропротективный эффекты препарата АМБЕНЕ® БИО отмечались уже после первого курса терапии, причем положительные изменения сохранялись в течение последующих шести месяцев. После второго курса лечения препаратом АМБЕНЕ® БИО наблюдались дальнейшее снижение показателей выраженности боли и улучшение функционирования суставов. При этом анальгетический эффект также сохранялся

в течение нескольких месяцев по окончании терапии. Представленные данные подтверждают стойкий и длительный эффект препарата АМБЕНЕ® БИО в отношении обезболивания и замедления прогрессирования остеоартрита.

Уже после первого курса терапии АМБЕНЕ® БИО 54% пациентов перестали принимать НПВП. Снижение потребности в НПВП крайне важно для коморбидных пациентов, особенно с патологией желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Профессор Е.Г. Зоткин подчеркнул, что применение АМБЕНЕ® БИО у больных остеоартритом крупных суставов и мелких суставов кистей приводит к уменьшению боли и скованности в краткосрочном периоде, а также улучшению функции крупных суставов через 6 и 12 месяцев. По данным ультразвукового исследования, у пациентов отмечалось уменьшение вы-

пота в полости коленных суставов и толщины синовиальной оболочки через 12 месяцев. Это подтверждает противовоспалительный эффект АМБЕНЕ® БИО. Терапевтический эффект АМБЕНЕ® БИО обусловлен синергией его четырех компонентов. Содержание в экстракте хондроитина сульфата способствует восстановлению хрящевой ткани, купированию воспаления, уменьшению боли, замедлению прогрессирования. Входящие в состав препарата аминокислоты, пептиды, микро- и макроэлементы поддерживают и стимулируют процессы регенерации, синтеза компонентов хрящевой ткани и нормализации хрящевого матрикса. АМБЕНЕ® БИО является препаратом выбора для пациентов с остеоартритом крупных и мелких суставов. Своевременное назначение терапии обеспечивает замедление прогрессирования заболевания, а также дает возможность пациенту жить без боли до шести месяцев.

Заключение

Подводя итог, участники симпозиума пришли к выводу о необходимости междисциплинарного подхода к лечению пациентов с остеохондрозом и остеоартритом. По мнению экспертов, лечение этих заболеваний в реальной клинической практике остается трудной задачей, в решении которой должны участвовать врачи разных специальностей. Только работая в медицинском дуэте «невролог – ревматолог», можно добиться снижения распространенности таких патологий, как дегенерация межпозвоночного диска, воспалительные заболевания суставов, а также повышения эффективности диагностики, лечения и качества жизни пациентов. Новые данные о механизмах воспаления позволяют использовать современные эффективные методы лечения с помощью патогенети-

ческих таргетных препаратов. Результаты исследований продемонстрировали, что российский препарат АМБЕНЕ® БИО обладает выраженным и стойким анальгетическим и хондропротективным эффектами, отличается хорошей переносимостью. На фоне применения современного препарата АМБЕНЕ® БИО у больных остеохондрозом и остеоартритом уменьшается выраженность болевого синдрома и улучшается функциональное состояние суставов.

Одними из преимуществ современного оригинального препарата АМБЕНЕ® БИО являются комплексный состав и современная технология производства. Именно благодаря этому препарат АМБЕНЕ® БИО за короткий курс из 10 инъекций способен обеспечить длительный эффект до шести месяцев. 🌟



Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)



Международное
общество внутренней
медицины (ISIM)

ВПЕРВЫЕ В РОССИИ

W	C	I	M
2	0	2	2

36-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

12-14.10.2022

Москва, Крокус Экспо

Реклама

Подробная информация на сайте wcim22.com

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru





Редко, но метко: орфанные болезни как вызов современной медицине. Междисциплинарные аспекты

В рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения 2022» под председательством Алексея Борисовича ДАНИЛОВА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 10 февраля 2022 г. состоялся симпозиум, на котором ведущие российские эксперты с разных точек зрения рассмотрели оптимальные алгоритмы дифференциальной диагностики и патогенетической терапии болезни Фабри. Участники симпозиума представили клинические случаи пациентов с болезнью Фабри и пришли к выводу о необходимости ранней диагностики, семейного скрининга и сотрудничества врачей разных специальностей при лечении больных с редкими патологиями.

Просто о сложном: диагностическая одиссея пациента с болезнью Фабри. Взгляд невролога

Блезнь Фабри относится к группе лизосомных болезней накопления и обусловлена снижением или отсутствием активности α -галактозидазы А. Как отметила д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, член совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, главный невролог Минздрава России по Южному федеральному округу, профессор Ольга Викторовна КУРУШИНА, несмотря на редкость болезни Фабри в популяции, такие пациенты могут встречаться в клинической практике. Патология часто дебютирует в детском возрасте, однако ее диагностика сложна из-за полиморфной клинической картины и неспецифичности ранних симптомов. Неврогенетическая диагностика и патогенетическая терапия приводят к прогрессированию заболевания и снижению качества и продолжительности жизни пациентов.

Далее докладчик привела пример наблюдения пациента с болезнью Фабри в реальной клинической практике. Мальчик родился в семье без генетически отягощенного анамнеза. При рождении патологии выявлено не было. Первые симптомы появились в шестилетнем возрасте. Была проведена проба Манту и зафиксирован ее вираж. При обследовании заподозрено инфицирование микобактерией туберкулеза. Назначен изониазид. На фоне лечения развился гепатит неизвестной этиологии, затем появились боли и жжение в ладонях. По словам ребенка, его беспокоили острые рези, жжение и покалывание в кистях рук. Позже при ходьбе эти ощущения отмечались в ногах – от стоп до колен. Родители обследовали ребенка у разных специалистов, которые поставили сразу несколько диагнозов. Кардиолог определил наличие малой аномалии развития сердца, аномальной хорды в левом желудочке. Гастроэнтеролог – гепатит неясной этиоло-

гии, аномалию желчного пузыря, реактивный панкреатит. Окулист поставил диагноз «сложный миопический астигматизм», ортопед – «нарушение осанки».

Согласно результатам лабораторных исследований, значимых отклонений от нормы не обнаружено.

Данные электрокардиографии: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 94–111 в минуту, синдром реполяризации желудочков. Ультразвуковое исследование подтвердило признаки, характерные для аномалии желчного пузыря, дискинезии желчевыводящих путей, диффузных изменений поджелудочной железы. Ребенку были даны рекомендации по соблюдению диеты, режима, приему фолиевой кислоты, кальция D₃, Хофитола, Гастрофарма. Показано исключить белковые препараты, введение вакцин и сывороток, освободить от физкультуры. Рекомендовано дальнейшее наблюдение педиатра, кардиоревматолога, гастроэнтеролога и окулиста.

Несмотря на проведенные обследования и соблюдение рекомендаций специалистов, состояние ребенка не улучшилось. Продол-



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

жались боли и ощущение жжения в конечностях на фоне физической активности. Мальчик был госпитализирован для дообследования. При неврологическом осмотре в стационаре органические нарушения не выявлены.

В 11 лет в левом коленном суставе появились боль, отечность, утренняя скованность. Нарушилась походка. Врачи связывали данные симптомы с перенесенной ранее острой респираторной вирусной инфекцией.

Поставлен диагноз: ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, олигоартикулярный вариант, без поражения глаз, степень активности II.

Сопутствующий диагноз: малая аномалия развития сердца, аномальная хорда в левом желудочке, пролапс митрального клапана первой степени с регургитацией первой степени, хронический гастродуоденит, аномалия желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей, реактивный панкреатит, сложный миопический астигматизм, нарушение осанки.

Назначена терапия: нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, хондропротекторы. Лечение дало лишь временный эффект. Через некоторое время состояние ребенка ухудшилось: продолжали беспокоить боли и ощущение жжения и покалывания в руках различной интенсивности. Они возникали спонтанно, преимущественно на фоне физической нагрузки, при изменении температуры воздуха, на жаре и под воздействием ветра. Облегчение наступало только в покое, при обертывании рук тканью, смоченной в прохладной воде, или погружении их в воду.

По мнению профессора О.В. Курушиной, перечисленные симптомы характерны для нейропатического болевого синдрома. Пациенты с нейропатическим болевым синдромом предъявляют жалобы на периодическую жгучую, колющую, стреляющую или ноющую боль разной интенсивности, что

наблюдается при поражении мелких нервных волокон.

Родители продолжали обращаться за помощью в различные специализированные центры для дифференцированной диагностики состояния ребенка. К сожалению, диагноза, объясняющего симптомы, поставлено не было.

В 2019 г. проводился скрининг пациентов диализного центра. Среди них была бабушка нашего пациента. У женщины 67 лет имели место хронический пиелонефрит, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, инфекционный эндокардит, грубый левосторонний гемипарез, энцефалопатия, множественные осложнения и сопутствующие заболевания. У нее было выявлено наличие гена, ответственного за развитие болезни Фабри. Как известно, ген, ответственный за возникновение болезни Фабри, передается по наследству, поэтому потенциальными больными могут быть многие близкие и дальние родственники. Даже у тех родственников, которые считают себя абсолютно здоровыми, при обследовании выявляется не только данный ген, но и множественная патология.

Итак, благодаря стечению обстоятельств у мальчика спустя десять лет после появления симптомов был установлен диагноз «болезнь Фабри», подтвержденный молекулярно-генетическим методом (мутация в гене GLA c-1000-1G > A), сниженной активностью α -галактозидазы – 0,23 мкмоль/л/ч (норма – 0,80–15,0) и повышенным уровнем глобо-триаозилсфингозина (LysoGb3) – 196,2 нг/мл (0,05–3,00), с поражением периферической нервной системы (нейропатическая боль) и суставов (рецидивирующий артрит коленного сустава).

В настоящее время пациент получает ферментозаместительную терапию. Его состояние стабилизируется, поэтому появилась надежда на осуществление планов в отношении активной жизни и учебы.

Важно, что в данном клиническом случае болезнь Фабри выявили раньше, чем сформировалась серьезная органическая дисфункция. Без соответствующего лечения у таких пациентов развиваются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные осложнения или почечная недостаточность.

Профессор О.В. Курушина охарактеризовала портрет пациента с болезнью Фабри:

- ✓ отягощенный семейный анамнез (инсульты, инфаркты, хроническая болезнь почек); головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, плохая переносимость жары;
- ✓ боль в области сердца, нарушение ритма;
- ✓ инсульты, ишемические атаки, периферическая полинейропатия неясного генеза;
- ✓ хроническая болезнь почек;
- ✓ ангиокератомы (на лице, в области живота, пупка, бедер);
- ✓ воронковидная кератопатия.

Безусловно, при диагностическом поиске важны подробный сбор семейного анамнеза и проведение семейного скрининга при подозрении на болезнь Фабри.

На сегодняшний день для быстрой постановки диагноза разработан тест, определяющий активность α -галактозидазы А в сухом пятне крови. Тест бесплатный, и его можно заказать по телефону. После получения индивидуального теста следует нанести и высушить каплю крови из пальца и отправить его с курьером в лабораторию. Результаты теста приходят на электронную почту врача или пациента.

В заключение профессор О.В. Курушина подчеркнула, что раннее выявление болезни Фабри и назначение ферментозаместительной терапии являются важным условием успешного ведения пациентов, поскольку без лечения патология прогрессирует и может привести к необратимым поражениям органов и систем, когнитивной дисфункции и социальной дезадаптации.



Просто о сложном: диагностическая одиссея пациента с болезнью Фабри. Взгляд нефролога

В начале своего выступления врач высшей квалификационной категории, нефролог-трансплантолог, главный внештатный специалист нефролог Министерства здравоохранения Челябинской области Людмила Юрьевна ЖУРАВЛЕВА отметила, что мультидисциплинарный подход к выявлению болезни Фабри позволяет на ранних этапах остановить прогрессирование заболевания и не допустить развития почечной недостаточности у пациентов. Она подробно рассмотрела клинический случай пациента 39 лет, пришедшего на плановый амбулаторный прием к нефрологу.

Консультация нефролога была рекомендована врачом-неврологом отделения острых нарушений мозгового кровообращения крупной городской клиники, где больной проходил лечение в связи с повторным цереброваскулярным событием. В общем анализе мочи обнаружена протеинурия – до 0,3 г/л.

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. в возрасте 35 лет у пациента остро возникло нарушение речи, появилась асимметрия лица. На основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностирован инсульт (инфаркт головного мозга в бассейне глубоких ветвей левой средней мозговой артерии). Впервые было зафиксировано повышение артериального давления. Протеинурия – до 0,029 г/л. При проведении эхокардиоскопии выявлено концентрическое ремоделирование миокарда без злокачественной гипертензии. В 38 лет, в феврале 2020 г., у пациента случилось повторное ОНМК. Сохранялся также повышенный уровень белка в моче – до 0,3 г/л. Больной впервые был направлен на консультацию к нефрологу городского нефрологического центра. Было проведено комплексное обследование. При ультразвуковом исследовании установлено диффузное изменение

паренхимы почек, преимущественно на уровне медулярного слоя. Проведена скинтиграфия почек, которая выявила опущение правой почки со снижением функционирующей паренхимы и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), замедление выделительной функции почек средней степени. В общем анализе крови каких-либо особенностей обнаружено не было. Общий анализ мочи подтвердил протеинурию.

При эхокардиоскопии выявлена выраженная концентрическая гипертрофия левого желудочка, без признаков обструкции выходного тракта, но с признаками внутрижелудочковой обструкции. Отмечены уплотнение створок митрального клапана, кальциноз митрального AV-кольца, митральная недостаточность второй степени, дилатация левого предсердия. При этом сократительная способность миокарда левого желудочка была сохранной.

Пациенту проведена МРТ с контрастированием. Определена выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка с наличием заместительного интрамиокардиального фиброза. При этом МРТ-картина соответствовала изменениям сердца при болезни Фабри.

Результаты электрокардиографии по 12 отведениям: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 69 в минуту, повышена нагрузка на оба предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка с гемодинамической нагрузкой, ишемия миокарда верхушки, переднебоковой стенки левого желудочка. Подъем сегмента ST стандартный, нагрузка на оба предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка также с гемодинамической нагрузкой, ишемия миокарда, верхушки, переднебоковой стенки левого желудочка, подъем сегмента ST, вероятно, гемодинамического характера. Нельзя было исключить феномен WPW.

В связи с этим было проведено холтеровское мониторирование. Ритм

синусовый, изначально нарушена реполяризация миокарда в виде конисходящей депрессии сегмента ST до 2 мм с формированием отрицательных зубцов T в левых отведениях.

Пациент был осмотрен неврологом. Диагноз: восстановительный период после ОНМК (февраль 2020 г.). Перенесенный инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии от 2017 г. Дистальная симметричная полинейропатия верхних и нижних конечностей вторичного генеза, сенсорная форма с болевым синдромом. Цефалгический синдром. На основании МРТ-картины данных за структурную патологию головного мозга не получено. Небольшая киста в области нижней стенки левой верхнечелюстной пазухи.

При обследовании у офтальмолога выявлена вихревидная кератопатия в нижней трети роговицы, хрусталик склерозирован.

Таким образом, был инициирован диагностический поиск.

Фактические данные:

- ✓ молодой возраст;
- ✓ мужской пол;
- ✓ два ОНМК в анамнезе (2017 и 2020 гг.);
- ✓ хроническая болезнь почек второй стадии;
- ✓ выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка без значительного повышения артериального давления;
- ✓ дистальная симметричная полинейропатия верхних и нижних конечностей неясного генеза.

Докладчик подчеркнула, что диагноз орфанного заболевания можно поставить только с помощью общенного анализа результатов медицинских обследований, клинических симптомов, лабораторных, инструментальных и морфологических признаков. При этом особое значение имеет дифференциальная диагностика.

В данном клиническом случае проведен детальный анализ анамнеза жизни и болезни пациента. Обнаружено, что с шести лет больной жаловался на жжение, покалывание и боль в ладонях и стопах. Периодически наблюдались повышение



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

температуры тела до 37,1 °С, острые приступы интенсивной мучительной боли, длившиеся от нескольких минут до нескольких недель, триггерами которых служили изменение температуры тела, физические нагрузки, усталость, стресс, изменение погоды. Симптомы не купировались введением наркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Пациент неоднократно лежал в стационаре, где различные специалисты устанавливали ему предположительные диагнозы, такие как системная красная волчанка, неуточненная фибромиалгия, дисфункция вегетативной нервной системы, периферическая полинейропатия. В 17 лет больной впервые отметил снижение потовыделения при активных занятиях спортом. С этой жалобой он был направлен к эндокринологу. Патологии не выявлено.

С учетом данных анамнеза, жалоб на периферическую дистальную полинейропатию, результатов физикального осмотра и обследования было принято решение провести диагностику на наличие болезни Фабри. Пациент находился в неврологическом отделении Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В ходе молекулярно-генетического исследования выявлены патогенная мутация в гене GLA, снижение активности α-галактозидазы, повышение уровня LysoGb3.

По жизненно важным показаниям пациенту была начата ферментозаместительная терапия агалсидазой β в дозе 1 мг/кг один раз в две недели внутривенно пожизненно.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса клинической симптоматики, улучшения качества жизни. Пациент стал вести полноценную жизнь, работать.

По словам докладчика, в данном случае от момента первых клинических симптомов до момента постановки диагноза «болезнь Фабри» прошло 33 года. За это время у пациента развились нарушения мозгового кровообращения, произошли два эпизода

ОНМК, возникла гипертрофия миокарда левого желудочка.

Приведенное наблюдение демонстрирует сложность выявления ранних клинических признаков болезни Фабри, подчеркивает необходимость системного подхода к диагностике, включая тщательный сбор семейного анамнеза, проведение биохимического и молекулярно-генетического исследования для подтверждения или исключения патологии, особенно при развитии ОНМК в молодом возрасте. Поражение сердца – частое проявление болезни Фабри. Те или иные поражения со стороны сердца отмечаются у 60% пациентов. Накопление гликофинголипидов в миоцитах приводит к гипертрофии и последующему фиброзу миокарда. В ткани клапанов и проводящей системе наблюдается сходная дегенерация клеток. В связи с этим наличие у пациента различных гипертрофических кардиомиопатий, особенно без повышения артериального давления, является поводом заподозрить наличие болезни Фабри.

К вариантам поражения почек при болезни Фабри относят микроальбуминурию, протеинурию, в том числе нефротическую, снижение СКФ, терминальную почечную недостаточность, кисты почек.

Пациенты с артериальной гипертензией неясной этиологии также нуждаются в дополнительных обследованиях.

Для постановки правильного диагноза необходимо участие нескольких специалистов.

Согласно клиническим рекомендациям «Болезнь Фабри» 2019 г., при подозрении на данную патологию необходимо определить концентрацию LysoGb3. В случае ее повышения необходимо оценить ферментную активность α-галактозидазы А и провести молекулярно-генетический анализ. С целью выявления болезни Фабри показан скрининг групп высокого риска – у пациентов с ранними инсультами, почечной недостаточностью и гипертрофической кардиомиопатией. Рекомендуется проведение семейного скрининга для родственников пациентов с бо-

лезнью Фабри с целью диагностики болезни на ранней стадии.

Ферментозаместительная терапия назначается всем пациентам мужского пола после верификации диагноза. У женщин она проводится при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни, или признаков прогрессирующего поражения органов-мишеней, а именно:

- при кризах болезни Фабри и/или резистентной к стандартной терапии рецидивирующей или хронической нейропатической боли в кистях и стопах;
- персистирующей протеинурии и/или снижении СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м²;
- поражении сердца и/или нарушении мозгового кровообращения или ишемических изменениях головного мозга.

Подводя итог, Л.Ю. Журавлева отметила, что болезнь Фабри – прогрессирующее полисистемное заболевание. Поражение почек при болезни Фабри наблюдается практически у всех мужчин и у многих женщин после 40 лет, что приводит к развитию почечной недостаточности и требует проведения гемодиализа. Согласно результатам многочисленных исследований, среди мужчин, нуждающихся в гемодиализе, от 0,16 до 1,33% страдают болезнью Фабри. Поражение нервной системы при болезни Фабри регистрируется более чем у 80% больных, как у мужчин, так и у женщин.

Практикующим врачам следует помнить, что данная патология имеет две маски – ранние симптомы и поздние осложнения, поэтому необходимо сохранять бдительность в отношении этого редкого диагноза, учитывать возможность проведения селективного скрининга в группах высокого риска, в том числе пациентам, включенным в регистр на трансплантацию почки.

Ферментозаместительная терапия значительно снижает риск возникновения жизнеугрожающих событий, стабилизирует функцию почек, улучшает функцию миокарда. Она способна значительно повысить качество жизни пациентов с болезнью Фабри. ☺



Диалог экспертов «Невролог и ревматолог о вопросах лечения хронической боли»

Боль является значимой междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются врачи разных специальностей. Обсуждению единых рациональных подходов к лечению хронического болевого синдрома был посвящен диалог экспертов – невролога и ревматолога, организованный в рамках XVIII Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения 2022» (Москва, 11 февраля 2022 г.).

Инфламейджинг и боль

В начале своего выступления Алексей Борисович ДАНИЛОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, представил концепцию инфламейджинга. Это новая теория старения, в основе которой лежит системное воспаление. Считается, что старение может протекать как здоровое долголетие или как патологический процесс, что зависит от системного воспаления. Термин «инфламейджинг» был введен в 2000 г. итальянским ученым Клаудио Франчески¹. Процессы инфламейджинга, или системного воспаления, приводят к развитию таких хронических неинфекционных нарушений, как хроническая боль, депрессия, онкопатология, нейродегенерация, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, атеросклероз¹.

Основными показателями инфламейджинга являются повышенные уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 2, 6, 17 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), при этом воспалительный процесс носит хронический, вялотекущий характер. Среди причин возникновения системного воспаления прежде всего указываются неправильное питание, недостаточная физическая активность, стресс и социальное отторжение, нарушение сна². Так, на активность системного воспаления влияет избыточное потребление хлебобулочных и макаронных изделий, сахара, картофеля фри, сахаросодержащих газированных напитков. На фоне низкой физической активности в организме увеличивается доля висцерального жира. В адипоцитах жировой ткани синтезируются провоспалительные цитокины ИЛ-6, ФНО- α , а также триглицериды, свободные жирные кислоты, что способствует развитию инсулинорезистентности и других нарушений³.

Хронический стресс на фоне социального отторжения также приводит к синтезу провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе, способствует повышению тревожности, возникновению депрессии и нейродегенерации⁴.

Процессы инфламейджинга играют существенную роль в патогенезе боли в спине⁵. Цитокины участвуют в дегенерации межпозвонкового диска и возникновении дискогенной боли, фасеточного синдрома, боли при радикулопатии, центральной сенситизации, а также в поддержании локального и системного воспаления.

В настоящее время в ряде работ показано, что не возраст, а именно инфламейджинг является главным фактором дегенерации диска⁶. Дегенерация межпозвонкового диска – активный процесс, сопровождающийся выработкой провоспалительных цитокинов в пульпозном ядре и фиброзном кольце⁷. Воспаление в свою очередь приводит к дискогенной боли.

У пациентов с неспецифической болью в спине, острой и хронической, в системном кровотоке повышен уровень провоспалительных цитокинов.

¹ Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N. Y. Acad Sci.* 2000; 908: 244–254.

² Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454 (7203): 463–469.

³ Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J., et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (9): 607–615.

⁴ Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol. Bull.* 2014; 140 (3): 774–815.

⁵ Dos Santos G.G., Delay L., Yaksh T.L., Corr M. Neuraxial cytokines in pain states. *Front. Immunol.* 2020; 10: 3061.

⁶ Winner A. *The Spine Journal.* 2020; 48–50.

⁷ Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (1): 44–56.



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

тельных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и снижен уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Таким образом, при неспецифической боли в спине возникает цитокиновый дисбаланс с преобладанием в плазме крови провоспалительных цитокинов.

При фасеточном синдроме в определенных ситуациях главными игроками в инициации воспаления становятся ФНО-α и ИЛ-1, невосприимчивые к воздействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). ФНО-α и ИЛ-1 способствуют развитию фасеточной артропатии и хронической суставной боли⁸.

Болевой синдром при радикулопатии обусловлен не столько морфологией грыжи, сколько повышенным уровнем цитокинов в диске. Установлено, что повышенная концентрация ИЛ-1 и ИЛ-6 в пульпозном ядре и фиброзном кольце коррелирует с интенсивностью боли. У пациентов с болевой радикулопатией титры ИЛ-6 и ФНО-α в плазме крови выше, чем у пациентов с безболевым радикулопатией⁹.

Центральная сенситизация имеет место при разных заболеваниях и поддерживает хроническую боль. Развитию центральной сенситизации способствует синтез провоспалительных цитокинов в спинном мозге.

Системное и локальное воспаление зачастую протекает параллельно. Показано, что ИЛ-6 и ФНО-α связаны как с системным воспалением, так и с прогрессированием воспаления в межпозвоночном диске.

Что делать? Стратегии лечения предусматривают фармакотерапию, здоровое питание, двигательную активность, стресс-менеджмент, коррекцию цикла «сон – бодрствование». В качестве патогенетической терапии боли в спине применяются такие блокаторы воспалительного процесса, как хондроитин и глюкозамин, ингибиторы цитокинов. Целесообразность комбинации хондроитина с глюкозамином объясняется возможностью потенцирования положительного эффекта каждого из них.

Хондроитин и глюкозамин при совместном применении оказывают плейотропное воздействие (противовоспалительное и обезболивающее), что обусловлено:

- снижением синтеза в тканях сустава провоспалительных медиаторов;
- снижением в тканях сустава концентрации ИЛ-1β;
- снижением в тканях сустава концентрации ИЛ-6;
- снижением экспрессии гена синтетазы окиси азота;
- подавлением синтеза простагландина E₂;
- подавлением экспрессии металлопротеиназ 1, 3 и 13;
- снижением активации NF-κB;
- антиоксидантным эффектом.

Терафлекс представляет собой комбинацию двух солей – хондроитина сульфата (400 мг) и глюкозамина гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Поскольку эффективность доказана для хондроитина в дозе не менее 800 мг/сут и глюкозамина не менее 1500 мг/сут, препарат назначают по одной капсуле три раза в день.

В работах последних лет хондроитин рассматривался не столько в качестве хондропротектора, сколько в качестве лекарства для долголетия.

Способность хондроитина и глюкозамина снижать уровень биомаркеров воспаления была продемонстрирована в исследовании с участием 220 человек из когорты VITAL (78 тыс. человек), которые принимали хондроитин и глюкозамин регулярно в течение года¹⁰. У принимавших хондроитин уровень С-реактивного белка снизился на 38%, у получавших глюкозамин – на 28%.

В другом исследовании установлено, что длительное применение хондроитина и глюкозамина способствовало снижению риска смерти¹¹.

Существует другая форма выпуска препарата – Терафлекс Плюс, в которой содержится комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина в доказанно эффективных дозах, усиленная витаминами группы В (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₁₂). Витамины группы В, входящие в состав препарата Терафлекс Плюс, являются кофакторами ферментов и играют важную роль в осуществлении функций опорно-двигательного аппарата.

Результаты экспериментальных и наблюдательных исследований свидетельствуют о влиянии витаминов группы В на физиологию костей, а также на потенцирование действия хондропротекторов¹²⁻¹⁴.

Кроме того, установлено, что витамины группы В потенциально могут предотвращать развитие

⁸ Schaible H.G., Schmetz M., Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006; 58 (2): 323–342.

⁹ Kraychete D.C., Sakata R.K., Issy A.M., et al. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2010; 128 (5): 259–262.

¹⁰ Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L., et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J. Altern. Complement. Med.* 2014; 20 (6): 479–485.

¹¹ Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (8): 593–603.

¹² Dai Z., Koh W.-P. B-vitamins and bone health – a review of the current evidence. *Nutrients.* 2015; 7 (5): 3322–3346.

¹³ Carbone L.D., Bůžková P., Fink H.A., et al. Association of dietary niacin intake with incident hip fracture, BMD, and body composition: the Cardiovascular Health Study. *J. Bone Miner. Res.* 2019; 34 (4): 643–652.

¹⁴ Ma Q., Liang M., Tang X., et al. Vitamin B5 inhibit RANKL induced osteoclastogenesis and ovariectomy induced osteoporosis by scavenging ROS generation. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (8): 5008–5018.



или уменьшать выраженность симптомов COVID-19¹⁵. Витамины группы В модулируют иммунный ответ путем подавления провоспалительных цитокинов и воспаления, что приводит к улучшению дыхания, уменьшению проблем со стороны желудочно-кишечного тракта, предотвращению гиперкоагуляции, и таким образом обеспечивают лучший результат терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией.

В составе Терафлекс Адванс – еще одной формы выпуска препарата для перорального приема – содержится комбинация хондроитина сульфата (200 мг) и глюкозамина (250 мг) плюс ибупрофен (100 мг).

Применение ибупрофена ассоциируется с наименьшим риском гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых событий, поэтому Терафлекс Адванс можно назначать пожилым пациентам с коморбидностью¹⁶.

Показано, что применение препарата Терафлекс Адванс по две капсулы три раза в сутки в течение 20 дней быстро и значительно сокращало неврологические проявления поясничного остеохондроза¹⁷.

Была также продемонстрирована способность препарата Терафлекс Адванс уменьшать выраженность симптомов остеоартрита с сохранением эффекта после прекращения приема¹⁸.

Рекомендованная схема применения препарата Терафлекс Адванс: по две капсулы три раза в сутки в течение трех недель с переходом в дальнейшем на Терафлекс.

Завершая выступление, профессор А.Б. Данилов отметил, что эффективное лечение системного воспаления должно быть комплексным и включать помимо рациональной фармакотерапии диету с использованием продуктов, показанных при остеоартрите и боли в спине, регулярную физическую активность средней интенсивности, полноценный сон (не менее восьми-девяти часов), стресс-менеджмент (психотерапия, аутотренинг, медитация, йога и др.).

Противоболевая терапия при остеоартрите: настоящее и будущее

Как отметила Елена Александровна ТАСКИНА, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), в последние десятилетия пришло понимание значимой роли воспаления в патогенезе остеоартрита. Поэтому еще в 2015 г. эксперты Международного общества по изучению артрита сформулировали новое определение заболевания. Остеоартрит – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса,

возникающих при макро- и микроразрушениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально происходит нарушение на молекулярном уровне (ненормальный метаболизм в тканях сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями, приводящими к развитию патологии.

Болевой синдром при остеоартрите признан независимым предиктором прогрессирования заболевания и значимо увеличивает риски смерти. Согласно опубликованному в 2020 г. систематиче-

скому обзору и метаанализу, при остеоартрите, независимо от локализации, существенно увеличивается коэффициент риска как общей смерти (на 18–23%), так и смерти от сердечно-сосудистых катастроф (на 21–53%).

В масштабном исследовании Y. Wang и соавт. 2021 г. было показано, что у пациентов с болевым синдромом и рентгенологическими признаками остеоартрита риск смерти в среднем повышается в 2,6 раза¹⁹.

Согласно результатам метаанализа, проведенного A.N. Bastick и соавт. (2015 г.), наличие боли при остеоартрите в 2,3 раза повышает риск прогрессирования заболевания²⁰.

В исследовании Y. Wang и соавт. (2018 г.) выявлена прямая зависимость между выраженно-

¹⁵ Shakoор H., Feehan J., Mikkelsen K., et al. Be well: a potential role for vitamin B in COVID-19. *Maturitas*. 2021; 144: 108–111.

¹⁶ Зонова Е.В. Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 3: 18–22.

¹⁷ Недзьведь Г.К., Астапенко А.В. Терафлекс Адванс в лечении неврологических проявлений поясничного остеохондроза. *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2009; 1 (01): 48–53.

¹⁸ Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Орлик Т.В. и др. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении больных с остеоартрозом коленных суставов // <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-preparata-terafleks-advans-v-lechenii-bolnyh-s-osteoartrozom-kolennyh-sustavov/viewer>.

¹⁹ Wang Y., Nguyen U.-S., Lane N., et al. Knee osteoarthritis, potential mediators, and risk of all-cause mortality: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2021; 73 (4): 566–573.

²⁰ Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M.A. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015; 473 (9): 2969–2989.



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

стью и длительностью болевого синдрома и прогрессированием остеоартрита²¹.

Согласно данным К. Вэсон и соавт. (2020 г.), даже незначительное увеличение болевого синдрома может способствовать потере толщины хряща²². Например, потеря 0,1 мм толщины хряща за два года была связана с увеличением боли, определяемой по индексу выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC).

В проводимое под руководством профессора Л.И. Алексеевой многоцентровое исследование были включены 344 пациента с остеоартритом коленного сустава. В течение трех лет прогрессирование патологии отмечалось у 141 пациента. Основными факторами риска прогрессирования были интенсивная боль (> 70 по визуальной аналоговой шкале), высокий индекс массы тела, наличие синовита, остеоита или отека костного мозга в медиальных отделах большой берцовой кости.

«В настоящий момент времени мы занимаемся вычленением различных фенотипов остеоартрита, что в дальнейшем позволит подходить персонализированно к лечению каждого фенотипа», – уточнила Е.А. Таскина. В этом также могут помочь биомаркеры, ассоциирующиеся с болевым синдромом при остеоартрите. В качестве биомаркеров интенсивной боли можно рассматривать ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО-α, макрофаги, адгезивные молекулы и др. Нали-

чие метаболитов С-реактивного белка может свидетельствовать о риске развития центральной сенситизации.

На сегодняшний день в связи с высокой гетерогенностью остеоартрита не существует общепризнанного его лечения. В качестве анальгетической терапии применяются антиконвульсанты, парацетамол, опиоиды, НПВП, в том числе локально, глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно, препараты гиалуроновой кислоты, антидепрессанты.

Согласно данным, представленным в 2020 г. на конгрессе Европейской антиревматической лиги, парацетамол остается одним из самых назначаемых препаратов не только при легком, но и при тяжелом течении остеоартрита. Отмечается увеличение применения опиоидов, причем их принимают не только пациенты с тяжелым течением заболевания, но и каждый десятый больной остеоартритом первой и второй стадии с невыраженным болевым синдромом. Исходя из результатов исследования в условиях реальной клинической практики, проведенного S. Dysart и соавт. (2021 г.), пациентам с вновь диагностированным остеоартритом на первом этапе лечения назначали внутрисуставные ГК (26%), опиоиды (17,6%) и препараты гиалуроновой кислоты (14,9%), на втором – опиоиды (15,8%), физиотерапевтическое лечение (14,0%), НПВП (11,8%)²³, что существенно отличается от клинических рекомендаций.

В настоящее время рациональным подходом считается применение

в качестве базисной терапии симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), поскольку они обладают симптоматическим, противовоспалительным и структурномодифицирующим действием при длительном применении. Среди таких препаратов наибольшая доказательная база собрана в отношении хондроитина сульфата и глюкозамина. Немаловажно, что комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина обладает синергизмом действия за счет реализации разных механизмов подавления воспаления. Эффективность такой комбинации подтверждается клиническими данными.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании S. Navarro и соавт. (2020 г.) оценивалось влияние комбинации хондроитина и глюкозамина на провоспалительные цитокины по сравнению с эффектом целекоксиба у пациентов с остеоартритом²⁴. Так, у получавших хондроитин и глюкозамин статистически значимо снизился уровень ИЛ-6 по сравнению с принимавшими целекоксиб (p = 0,001).

Исследование E. Kantor и соавт. (2021 г.) продемонстрировало способность комбинации хондроитина и глюкозамина значимо снижать уровень С-реактивного белка²⁵.

Систематический обзор и метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований с участием 12 тыс. пациентов с остеоартритом показал, что комбинация глюкозамина и хондроитина

²¹ Wang Y., Teichtahl A.J., Abram F., et al. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 250.

²² Bacon K., LaValley M.P., Jafarzadeh S.R., Felson D. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much? *Am. Rheum. Dis.* 2020; 79 (8): 1105–1110.

²³ Dysart S., Utkina K., Stong L. Insights from real-world analysis of treatment patterns in patients with newly diagnosed knee osteoarthritis. *Am. Health Drug Benefits.* 2021; 14 (2): 56–62.

²⁴ Navarro S., Herrero M., Martinez M., et al. Differences in serum biomarkers between combined glucosamine and chondroitin versus celecoxib in a randomized, double-blind trial in osteoarthritis patients. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2020; 19 (2): 190–201.

²⁵ Kantor E., O'Connell K., Du M., et al. Glucosamine and chondroitin use in relation to C-reactive protein concentration: results by supplement form, formulation, and dose. *J. Altern. Complement. Med.* 2021; 27 (2): 150–159.



сульфата при длительном применении значительно уменьшала интенсивность болевого синдрома по суммарному индексу WOMAC, а также скованность суставов, способствовала замедлению прогрессирования патологии²⁶.

Эффективность комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина оценивалась в исследованиях, проведенных сотрудниками лаборатории остеоартрита НИИР им. В.А. Насоновой²⁷.

Одно из первых исследований было посвящено сравнению постоянной и интермиттирующей схемы лечения больных остеоартритом коленного сустава комбинированным препаратом Терафлекс. В исследование были включены 100 больных. Остеоартрит коленного сустава установлен на основании критериев Американской коллегии ревматологов, вторая и третья стадии – на основании классификации Kellgren – Lawrence. Длительность исследования составила 12 месяцев. Пациенты были разделены на группы постоянного и прерывистого приема Терафлекса. Первые получали препарат в течение девяти месяцев, вторые – в течение трех месяцев, затем три месяца перерыв, далее повторный курс еще в течение трех месяцев. В обеих группах зафиксированы значимое снижение болевого синдрома и улучшение функциональной способности, более выраженные в группе постоянного приема препарата. Каждый третий участник исследования полностью отказался от использования НПВП. Уменьшение дозы или прекращение приема НПВП имеет существенное значение для пациентов с остеоартритом и высокой коморбидностью, особенно старшего возраста. Пе-

рерывы в приеме препарата повышают комплаентность больных лечению и снижают затраты на него.

Открытое рандомизированное исследование было посвящено оценке эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс по сравнению с Терафлексом и ибупрофеном у больных остеоартритом коленного сустава. В исследование были включены 60 пациентов, которых разделили на три группы терапии. Первая группа (n = 20) получала Терафлекс Адванс, вторая (n = 20) – Терафлекс, третья (n = 20) – ибупрофен. Длительность исследования составила три месяца. Терафлекс Адванс продемонстрировал преимущество перед Терафлексом и ибупрофеном в отношении более быстрого уменьшения боли, скованности и улучшения функции суставов. Кроме того, была зафиксирована его хорошая переносимость.

В проспективном многоцентровом неинтервенционном исследовании длительностью до 64 недель оценивалась динамика интенсивности боли, функциональной активности в повседневной деятельности и качества жизни у лиц с остеоартритом коленного или тазобедренного сустава, получавших препарат Терафлекс. Это первое исследование хондропротекторов при данных нозологиях в России, которое выполнено по международным стандартам и зарегистрировано в международной базе ClinicalTrials.gov под номером NCT03330288.

В исследовании приняли участие 1102 пациента и 51 исследовательский центр Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля. Наблюдение предполагало четыре

визита. На каждом визите эффективность лечения оценивалась по каждой из субшкал шкалы оценки повреждения коленного сустава и исхода остеоартрита (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS) или шкалы оценки ограничений функций тазобедренного сустава и исхода остеоартрита (Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS). Кроме того, определялись удовлетворенность пациентов лечением, необходимость применения НПВП, наличие нежелательных явлений.

Исследование продемонстрировало высокую приверженность пациентов лечению: 91,7% соблюдали рекомендации врача, 68% принимают препарат Терафлекс на протяжении шести месяцев и более.

Данные наблюдательного исследования свидетельствовали о значимом снижении интенсивности боли и других симптомов остеоартрита, а также об увеличении функциональной активности и улучшении качества жизни всех пациентов.

К 56–64-й неделям клинически значимые изменения отмечались по всем шкалам. Величина KOOS увеличилась с 15,6 до 25,0 балла, HOOS – с 18,0 до 22,7 балла и достигла к концу наблюдения более 80 баллов. Подавляющее большинство пациентов с остеоартритом коленного и тазобедренного суставов (> 80%) были удовлетворены результатами терапии. Частота нежелательных явлений была низкой.

Таким образом, Терафлекс показал высокую эффективность и долгосрочные терапевтические эффекты в данной популяции:

- снижал количество пациентов с постоянной и ежедневной болью в пять раз;

²⁶ Yang W., Sun Ch., He S., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – a systematic review and network meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2021; 36 (7): 2085–2093.

²⁷ Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. *Современная ревматология.* 2020; 14 (3): 71–78.



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием
«Вейновские чтения 2022»

- сокращал потребность в постоянном приеме НПВП на 89%;
- обеспечил уменьшение всех симптомов уже ко второму визиту и их прогрессивное снижение в течение всего периода наблюдения.

В период пандемии COVID-19 особенно актуальной становится проблема оптимального ведения пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, базисная терапия симптоматическими препаратами замедленного действия проводится пациентам как в отсутствие, так и при наличии коронавирусной инфекции, а также в период реконвалесценции и во время вакцинации²⁸.

Как уже отмечалось, в последнее время стало появляться все больше исследований, демонстрирующих способность длительного приема хондроитина сульфата и глюкозамина уменьшать риск общей и сердечно-сосудистой смерти, что связано с блокированием выброса провоспалительных цитокинов и хемокинов, играющих важную роль в развитии остеоартрита и других заболеваний²⁹.

Приведенные ранее данные подтверждаются результатами другого исследования по оценке влияния длительного приема глюкозамина на риск смерти³⁰. В исследовании приняли участие более 490 тыс. пациентов, получавших глюкозамин. Длительность исследования составила 8,9 года. Регулярное применение глюкозамина способствовало снижению риска общей смерти на 15%, смерти от сердечно-сосудистых катастроф – на 18%, от рака – на 6%, от респираторных заболеваний – на 27%, от заболеваний органов пищеварения – на 26%.

Далее спикер привела результаты еще одного исследования. В проспективное исследование были включены 404 508 лиц, не страдавших сахарным диабетом, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. За 8,1 года наблюдения у 7228 пациентов, не принимавших глюкозамин, был диагностирован сахарный диабет 2 типа. Таким образом, прием препарата ассоциировался с сокращением риска развития указанной патологии.

В настоящее время ведутся исследования молекул, таргетно воздействующих на экспрессию определенных провоспалительных цитокинов, воспалительных медиаторов. Так, весьма перспективными представляются отилимаб – моноклональное антитело, ингибирующее гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также воздействующие на боль блокаторы фактора роста нерва, СВ2-каннабиоидных рецепторов, В2-рецепторов брадикинина, опиоидных рецепторов. Определенные надежды связаны с ис-

пользованием внутрисуставных инъекций высокоочищенного капсаицина.

Эффективность нейтрализующих антител к фактору роста нервов (Танезумаб, Фасинумаб) в снижении боли при остеоартрите была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях еще в 2010 г. Было также установлено, что на фоне терапии блокаторами фактора роста нервов риск развития остеонекроза и быстро прогрессирующих форм остеоартрита повышается. В связи с этим эксперты Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в марте 2021 г. отказали в одобрении для применения Танезумаба.

«На сегодняшний день базисной терапией являются именно симптоматические препараты замедленного действия, которые необходимо назначать сразу после установления диагноза остеоартрита вне зависимости от его локализации, в том числе при остеоартрите позвоночника», – подчеркнула Е.А. Таскина.

Заключение

Современные представления об эффектах симптоматических препаратов замедленного действия изменились, что связано с открытием их независимых противовоспалительных, анальгетических и структурномодифицируемых свойств. Доказанная способность комбинированных препаратов Терафлекс, Терафлекс Адванс, Терафлекс Плюс ингибировать провоспалительные цитокины открывает перспективы их применения в терапии хронических

болевого синдромов различной локализации.

В настоящее время лечение больных остеоартритом предполагает комплексный подход и необходимость назначения SYSADOA, в том числе комбинированных препаратов хондроитина и глюкозамина, в терапевтических дозах на ранних стадиях в качестве первого базисного средства. Такая терапия должна быть длительной с учетом ее высокой безопасности и возможного снижения риска сердечно-сосудистых катастроф. ☺

²⁸ Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (3): 239–254.

²⁹ King D., Xiang J. Glucosamine/chondroitin and mortality in a US NHANES cohort. J. Am. Board Fam. Med. 2020; 33 (6): 842–847.

³⁰ Li Z.-H., Gao X., Chung V., et al. Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: a large prospective cohort study. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79 (6): 829–836.



План мероприятий Ассоциации врачей амбулаторной реабилитации на первое полугодие 2022 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в научно-практических мероприятиях

Дата	Наименование	Место проведения
15 февраля	IV Ежегодный конгресс «Здоровый позвоночник – траектория болезней позвоночника: выбор лечебной тактики при боли и ограничении в спине»	Санкт-Петербург
25 февраля	I Ежегодная НПК «Реабилитация в неврологии»	Ростов-на-Дону
1 марта	НПК «Боль. Заболевания позвоночника и суставов»	В. Новгород
4 марта	НПК «Боль. Заболевания позвоночника и суставов»	Калининград
15 марта	НПК «Боль. Заболевания позвоночника и суставов»	Петрозаводск
18 марта	НПК «Реабилитация в неврологии. Боль. Дегенеративные заболевания позвоночника»	Евпатория
22 марта	V Российский конгресс «Вернуть утраченное. Перегрузка. Комплексное восстановление здоровья после острого случая: инсульт, инфаркт, травма» + секция World Rehab Stories	Санкт-Петербург
22 марта	НПК «Боль. Заболевания позвоночника и суставов»	Псков
26 марта	НПК ко дню рождения АВАР – 7 лет	Джермук (Армения)
1 апреля	НПК «Боль. Заболевания позвоночника и суставов»	Сыктывкар
5 апреля	III Ежегодная НПК по реабилитации постковидного синдрома	Санкт-Петербург
8 апреля	НПК «Вернуть утраченное» + секция World Rehab Stories	Ноябрьск
19 апреля	I Ежегодная НПК «Сохранение молодости и замедление старения. Забота и долголетие»	Санкт-Петербург
22 апреля	НПК «Реабилитация пожилых. Заболевания суставов. Коморбидная патология»	Архангельск
20 мая	I НПК по физической реабилитации для среднего медицинского персонала	Ростов-на-Дону
24 мая	I Ежегодная НПК «Ортопедический форум по восстановительному лечению»	Санкт-Петербург
7 июня	I НПК по физической реабилитации для среднего медицинского персонала	Санкт-Петербург

Оргкомитет:

тел. +79516665866, e-mail: inforehab@mail.ru, www.medical-rehab.net

14-15
апреля
2022

II Конгресс
с международным участием

МОСКОВСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



Здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Уважаемые коллеги!

**14-15 апреля 2022 года в Москве пройдет II Конгресс с международным участием
«Московская ревматология»**

Руководитель проекта: Загребнева Алена Игоревна, главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая отделением ревматологии 2 ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», доцент кафедры общей терапии ФУВ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н.

Научный организатор



При поддержке



Научная программа посвящена наиболее актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит/ПсСпА, системная красная волчанка, системная склеродермия, васкулиты и др.

С докладами выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, руководители учреждений здравоохранения федерального и регионального уровней, ведущие международные эксперты и представители медицинской науки.

Выставочная экспозиция представит продукцию ведущих производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, изделий медицинского назначения, медицинских издательств.

Конгресс проходит в рамках проекта «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение».

Адрес и место проведения:

г. Москва, ул. Новый Арбат, дом 36, здание правительства Москвы, секторальные залы А, В, С

Вход на мероприятие по пригласительным билетам

Конгресс сопровождается онлайн-трансляцией на сайте www.imfd.ru

Организационно-технический исполнитель

Информационно-выставочное агентство

ООО «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495)797-62-92, (499)750-07-27

Сайт: www.imfd.ru

Координатор проекта: Иванова Евгения, e-mail: ivanova@imfd.ru, тел. доб. 121

Менеджеры проекта: Мигунова Нина, e-mail: nina@imfd.ru, тел. доб. 120

Беляева Мила, e-mail: mila@imfd.ru, тел. доб. 122





Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!

