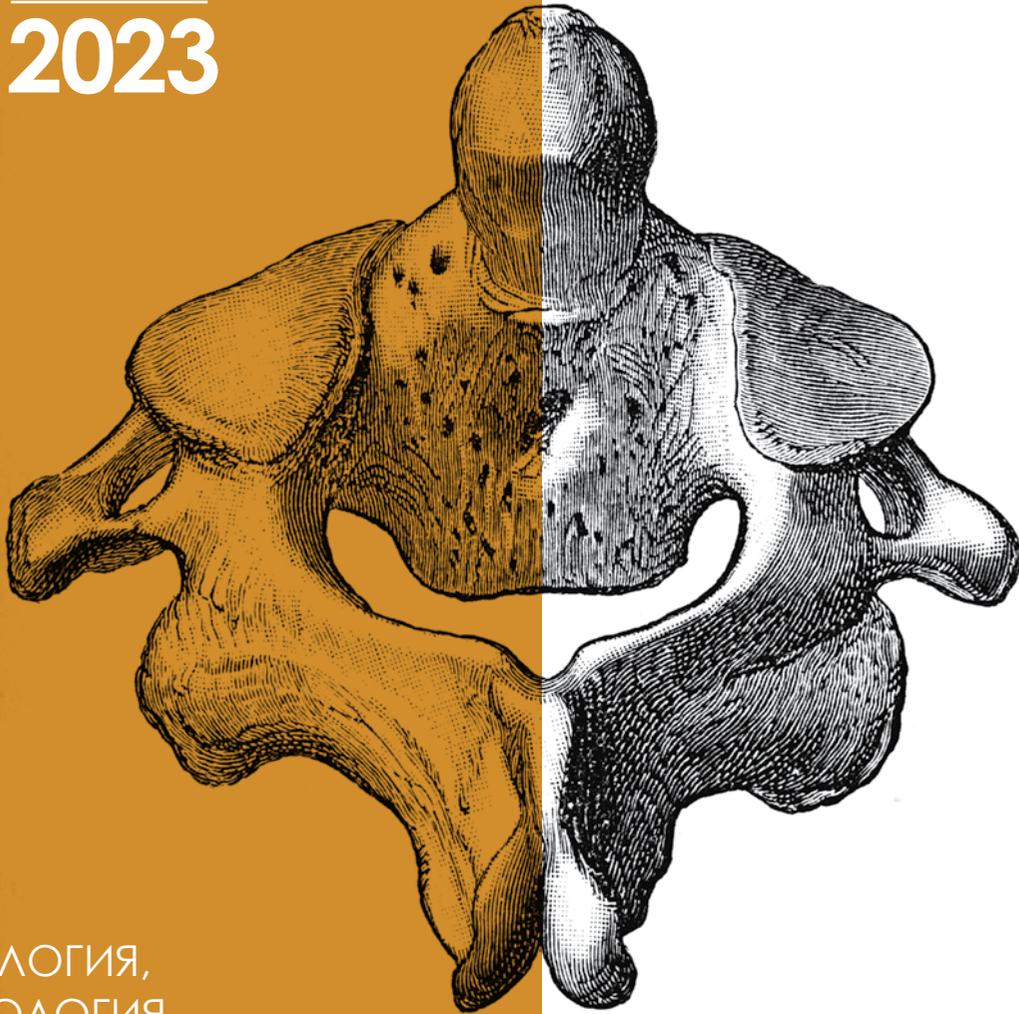


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

42

ТОМ 19
2023РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ № 3

Оптимизация медикаментозного лечения остеонекроза головки бедренной кости, развившегося после COVID-19, с помощью Алфлутопа

6

Пре кондиционирование сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда

24

Влияние иммуносупрессивной терапии на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококковой и новой коронавирусной инфекций

42


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

нимесулид
Нимесил[®]



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



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



🌀 Риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими НПВП ниже среднего⁴



Максимальная суточная доза – 200 мг⁵.

Максимальная продолжительность курса – 15 дней⁵.

*по сравнению с таблетированной формой

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

2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006): 120-137

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

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

5. Смотрите полную информацию о лекарственном препарате Нимесил, пройдя по ссылке через QR-код ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU_NIM-01-2023-v1-print, дата одобрения 16.10.2023

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10.

Реклама БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате используя QR код



М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 42.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 42.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

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.

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

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

Клинические исследования

- В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, А.А. МЯСОЕДОВ,
Д.А. ШИМАНЬСКИ
Оптимизация медикаментозного лечения остеонекроза
головки бедренной кости, развившегося после новой
коронавирусной инфекции: результаты сравнительного
наблюдательного проспективного исследования в условиях
реальной клинической практики 6

Клиническая практика

- С.Н. СТЯЖКИНА, Н.А. ПЕЛИНА, С.В. СОКОВНИНА,
М.Д. БАЙРАМКУЛОВ, И.И. ГАЙНЕТДИНОВА,
Ю.С. БАЖИНА
Оптимизация комплексного лечения травм груди
и живота в Удмуртской Республике 18

Клиническая эффективность

- И.С. ДЫДЫКИНА, Е.В. АРУТЮНОВА, П.С. КОВАЛЕНКО,
Е.В. НИКОЛАЕВА
Методика прекондиционирования сустава перед введением
препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда 24

Обзор

- Е.С. АРОНОВА, Б.С. БЕЛОВ, Г.И. ГРИДНЕВА
Лечение ревматоидного артрита
в период пандемии COVID-19 32

Лекции для врачей

- Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, М.М. БАРАНОВА,
А.Н. КУЛИКОВ
Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин
в ревматологии 42

Медицинский форум

- Подагра: что нужно знать 54
Совет экспертов: хроническая боль
в области плечевого сустава
как мультидисциплинарная проблема 58

Contents

Clinical Studies

- V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, A.A. MYASOYEDOV,
D.A. SHIMANSKI
Optimization of Drug Treatment
of Osteonecrosis of the Femoral Head Developed
After a New Coronavirus Infection:
Results of an Observational Study
in Real Clinical Practice

Clinical Practice

- S.N. STYAZHKINA, N.A. PELINA, S.V. SOKOVNINA,
M.D. BAYRAMKULOV, I.I. GAYNETDINOVA,
Yu.S. BAZHINA
Optimization of Complex Treatment of Chest
and Abdominal Injuries in the Udmurt Republic

Clinical Efficacy

- I.S. DYDYKINA, Ye.V. ARUTYUNOVA, P.S. KOVALENKO,
Ye.V. NIKOLAYEVA
The Method of Preconditioning the Joint Before the Introduction
of Cross-Link Hyaluronic Acid Preparations

Review

- E.S. ARONOVA, B.S. BELOV, G.I. GRIDNEVA
Treatment of Rheumatoid Arthritis During
the COVID-19 Pandemic

Clinical Lectures

- B.S. BELOV, N.V. MURAVYEVA, M.M. BARANOVA,
A.N. KULIKOV
Immunosuppressive Therapy and Immunogenicity of Vaccines
in Rheumatology

Medical Forum

- Gout: What You Should Know
Experts' Council: Chronic Pain
in the Shoulder Joint Area
as a Multidisciplinary Problem

Аденурик®

фебуксостат

< 360
мкмоль/л

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

1. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-14 [Epub ahead of print]
2. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:31-38.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ПП-003746 от 04.07.2023



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

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик®. Международное непатентованное наименование: фебуксостат, дозы 80 мг и 120 мг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подгрибного артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (дозы для дозировки 120 мг). Препарат Аденурик® предназначен для применения у взрослых. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Препарат Аденурик® принимают один раз в сутки независимо от приема пищи. **Подагра:** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. Целью лечения является снижение и поддержание концентрации мочевой кислоты в плазме крови менее 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Профилактика развития острых приступов подагры рекомендуется в течение не менее 6 месяцев. **Синдром распада опухоли:** Рекомендованная доза составляет 120 мг фебуксостата один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат Аденурик® следует начинать принимать за два дня до начала цитотоксической химиотерапии. Длительность применения препарата Аденурик® должна составлять не менее 7 дней. Однако продолжительность терапии может быть увеличена до 9 дней в зависимости от длительности курса химиотерапии и клинической оценки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайлд-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции (реакция гиперчувствительности) в анамнезе; серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (может повысить концентрацию данных веществ в плазме крови и вызвать острый токсический эффект); состояние после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Лайш-Николс (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, головокружение, диспепсия, сыпь, зуд, артралгия, миалгия, боли в конечностях, отеки и усталость. В большинстве случаев указанные ИР характеризовались легкой или средней степенью тяжести. **Особые указания.** У пациентов с уже существовавшими основными сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия) во время разработки препарата и в одном пострегистрационном исследовании (CARES) при применении фебуксостата наблюдалось более высокое количество сердечно-сосудистых явлений с летальным исходом по сравнению с аллопуринолом. Однако в последующем пострегистрационном исследовании (FAST) частота сердечно-сосудистых явлений с летальным и не летальным исходом при применении фебуксостата была не выше, чем при применении аллопуринола. Лечение пациентов этой группы должно проводиться с осторожностью, и они должны находиться под регулярным наблюдением. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканей дала и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Для профилактики развития приступа подагры в начале лечения препаратом Аденурик® рекомендуется одновременно применять НПВП или колхицин в течение не менее 6 месяцев. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подобная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ПП-003746 от 04.07.23. RU_ADE-07-2023-V01-print. Одобрено 23.08.2023.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00; факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



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

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр травматологии
и ортопедии
им. Р.Р. Вредена

³ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

Оптимизация медикаментозного лечения остеонекроза головки бедренной кости, развившегося после новой коронавирусной инфекции: результаты сравнительного наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики

В.И. Мазуров, академик РАН, д.м.н., проф.¹, И.Б. Беляева, д.м.н., проф.¹,
А.А. Мясоедов, к.м.н.², Д.А. Шиманьски³

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

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Мясоедов А.А., Шиманьски Д.А. Оптимизация медикаментозного лечения остеонекроза головки бедренной кости, развившегося после новой коронавирусной инфекции: результаты сравнительного наблюдательного проспективного исследования в условиях реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 6–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-6-16

Цель исследования – оценить влияние Алфлутона, применяемого в комплексной медикаментозной терапии коморбидных пациентов с остеонекрозом (ОН) головки бедренной кости, развившимся после COVID-19, на выраженность болевого синдрома, функцию тазобедренного сустава (ТБС), степень хромоты и потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Материал и методы. В исследование включены 67 пациентов с ОН головки бедренной кости, развившимся после COVID-19, которые обратились в клинику Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. Диагноз ОН устанавливался на основании классификации Ассоциации исследователей кровообращения в костной ткани (Association Research Circulation Osseous – ARCO). Были отобраны пациенты с первой – третьей стадиями ОН по классификации ARCO. У больных также отмечалась коморбидная патология: у 36 (53,7%) – гипертоническая болезнь, у 16 (23,8%) – сахарный диабет, у 15 (22,4%) – ревматоидный артрит, у десяти (14,9%) – хроническая болезнь почек, у девяти (13,4%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у восьми (11,9%) – ишемическая болезнь сердца, у семи (10,4%) – острое нарушение мозгового кровообращения, у пяти (7,4%) – подагра.

В зависимости от тактики лечения участники исследования были распределены на три группы. В первой группе (n = 22) наблюдалась низкая комплаентность лечению. Пациенты снижали нагрузку на ТБС с помощью костылей и применяли НПВП для снятия болевого синдрома. Во второй группе (n = 21) проводилась разгрузка ТБС и комплексная медикаментозная терапия с использованием НПВП, антирезорбтивных препаратов, препаратов кальция, витамина D, антикоагулянтов, а также дополнительно в/м вводился Алфлутон в дозе 2,0 мл через день № 10. В третьей группе (n = 24) получали такую же медикаментозную терапию, что и во второй группе, за исключением Алфлутона.



Пациенты изучаемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям ОН, объему поражения головки бедренной кости и коморбидным состояниям.

Исходно, через 7–10, 14–18 и 21–28 дней оценивались выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели функции ТБС по Оксфордской шкале тазобедренного сустава (Oxford Hip Score – OHS), потребность в НПВП, а также степень хромоты. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. К концу исследования в первой группе отсутствовали статистически значимые изменения показателей по ВАШ, OHS, частоты приема НПВП и степени хромоты относительно исходных.

Во второй группе, в которой проводилась разгрузка сустава и комплексная медикаментозная терапия с добавлением в/м введения Алфлутона в дозе 2,0 мл через день № 10, уже через 14–18 дней наблюдалось снижение потребности в НПВП и более быстрое уменьшение степени хромоты. К 21–28-м суткам терапии в данной группе по сравнению с третьей группой на 30% увеличился прирост показателей, оцениваемых по OHS.

За период наблюдения ухудшения течения коморбидной патологии и развития нежелательных явлений у пациентов в изучаемых группах не зафиксировано.

Заключение. Алфлутоп оказывает симптоматический и структурно-модифицирующий эффекты при ОН головки бедренной кости, развившемся после COVID-19. Кроме того, потенциально он способствует снижению сердечно-сосудистого риска у коморбидных пациентов вследствие сокращения потребности в НПВП. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений позволяет уменьшить антикоагулянтная терапия. Полученные данные обосновывают использование препарата в ревматологической, травматологической и ортопедической практике для оптимизации комплексной медикаментозной терапии пациентов с ОН головки бедренной кости.

Ключевые слова: COVID-19, остеонекроз головки бедренной кости, Алфлутоп, коморбидные состояния, оптимизация медикаментозного лечения остеонекроза

Введение

Профилактика и лечение COVID-19 до сих пор являются актуальной медицинской проблемой, что связано с формированием широкого спектра осложнений [1]. Остеонекроз костей (ОН) как следствие перенесенного COVID-19 является причиной выраженного болевого синдрома в области крупных суставов и нарушения их функции [2]. Установлено, что ОН развивается у 5–58% пациентов при тяжелой форме COVID-19 [3]. Очаги ОН отмечены в мышцах бедренной и большеберцовой костей, головке плечевой кости, таранной и пяточной костях и других областях скелета [4]. Исходом ОН чаще является тяжелый вторичный остеоартрит, который сопровождается прогрессирующим нарушением функции пораженного сустава [4, 5].

Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки эндотелия сосудов через ангиотензинпревращающий фермент 2, который экспрессируется эндотелиальными клетками не только в легких, но и во многих других органах и тканях, что приводит к гиперкоагуляции и микротромбозу артерий, кровоснабжающих костную ткань, и, как следствие, к развитию ОН костей, расположенных дистальнее от места обструкции артерии [6]. В последнее десятилетие в патогенезе ОН установлена роль генетически обусловленных тромбофилий, коагулопатий и эндотелиальной дисфункции [7].

При инфицировании SARS-CoV-2 усугублению поражения эндотелия сосудов и костной ткани, а также общего воспаления способствует и цитокиновый шторм вследствие чрезмерной активации провоспалительных цитокинов, таких как интерферон γ , фактора некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ) 1, 6, и хемотаксиса Т-лимфоцитов в очаге воспаления. В этой ситуации результатом микротромбоза и прямого повреждения сосудов вирусом может быть развитие асептического некроза [8].

Большее влияние на риск формирования ОН при COVID-19 оказывает прием глюкокортикоидов [9]. Данные препараты влияют на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток: блокируют специфический транскрипционный фактор, ответственный за дифференцировку остеобластов, RUNX2, препятствуют образованию преостеобластов и их переходу в остеобласты, что снижает количество зрелых остеобластов и приводит к повышенному формированию адипоцитов из мезенхимальных клеток [10, 11]. Глюкокортикоиды повышают апоптоз остеобластов и остеоцитов, а также активируют остеокласты за счет влияния на систему RANKL и DKK-1 сигнальных белков [12].

Неблагоприятное воздействие глюкокортикоидов на костную ткань реализуется и за счет их включения в липидный обмен. Накопление липопротеинов низкой

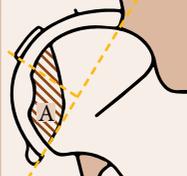
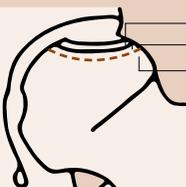


плотности, образование жировых эмболов обуславливают нарушение кровоснабжения периферических кровеносных сосудов и, как следствие, развитие ишемического некроза костной ткани [13, 14]. Прямой апоптоз эндотелиальных клеток и подавление синтеза коллагена сосудов глюкокортикоидами препятствуют ревазуляризации и восстановлению костной ткани в зоне ОН [15]. Диагностика ОН основана на оценке клинических проявлений, прежде всего боли. При ОН головки бедренной кости боль в паху не всегда имеет четкую локализацию. Она может иррадиировать в ягодичную область или в область коленного сустава [16]. Кроме того, показано проведение инструментальных методов исследования – рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17]. При постановке диагноза для выбора тактики лечения и прогноза рекомендуется использовать классификацию Ассоциации исследователей кровообращения в костной ткани (Association Research Circulation Osseous – ARCO) [1], выделяющую четыре основные стадии заболевания (табл. 1) [18]. При установлении диагноза на первой или второй стадии 92–97% пациентов не нуждаются в хирургическом вмешательстве, а консервативное лечение может завершить-

ся выздоровлением [18]. Основными целями лечения ОН на ранних стадиях являются снижение выраженности болевого синдрома, замедление прогрессирования заболевания, предотвращение коллапса субхондральной кости и восстановление функции сустава [19].

На сегодняшний день стандартизированного протокола для лечения ранних стадий ОН, развившегося после перенесенного COVID-19, не существует. В клинической практике часто применяется комбинация медикаментозных методов и разгрузки сустава [20]. Разгрузка сустава показана в течение не менее трех месяцев. В случае локализации остеонекроза в головке бедренной кости она проводится с помощью костылей. При локализации в других частях скелета помимо костылей можно использовать трость и ортез [21]. Для уменьшения выраженности болевого синдрома применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [22]. Замедлить прогрессирование заболевания и снизить необходимость хирургического вмешательства способны антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб). Их действие направлено на уменьшение интенсивности резорбции в зоне ОН и, как следствие, риска развития коллапса субхондральной кости [23].

Таблица 1. Международная классификация остеонекроза ARCO

Показатель	Стадия 0	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3 ранняя	Стадия 3 поздняя	Стадия 4
Изменения	Все исследования в норме	На Rg и КТ – норма, изменения только на МРТ и сцинтиграфии	Отсутствие коллапса, а также симптома полумесяца, на Rg – склероз, очаговый остеопороз	Отсутствие коллапса, наличие симптома полумесяца, на Rg – уплотнение субхондральной кости	Коллапс суставной поверхности, на Rg – уплотнение суставной поверхности	Остеоартрит, сужение суставной щели, разрушение суставных поверхностей
Методы диагностики	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия	МРТ, сцинтиграфия, количественная оценка повреждения только по МРТ	Rg, КТ, МРТ, сцинтиграфия, количественная оценка повреждения по МРТ и Rg	Только Rg и КТ, количественная оценка повреждения по Rg	Только Rg и КТ, количественная оценка повреждения по Rg	Только Rg
Локализация	Нет	Медиальная 	Центральная 	Латеральная 		Нет
Объем поражения	Нет	% зоны остеонекроза A < 15% B > 15–30% C > 30%	Размер (длина) полумесяца A < 15% B > 15–30% C > 30%	% коллапса суставной поверхности и размер импрессии головки бедра 		Нет

Примечание: Rg – рентгенография; КТ – компьютерная томография; А – минимальный объем поражения; В – средний объем поражения; С – выраженный объем поражения.



Однако эта группа препаратов при ОН назначается off-label. Кроме того, при использовании антирезорбтивных препаратов одновременно требуются препараты кальция и колекальциферола. В качестве анаболической терапии при ОН рекомендуется терипаратид, стимулирующий костеобразование [24]. Для оказания ангиопротективного и антиагрегационного эффектов, улучшения коллатерального кровотока, торможения агрегации тромбоцитов с увеличением микроциркуляции и снижения риска артериального тромбоза назначают дипиридамола. В качестве ингибитора агрегации тромбоцитов, ангиопротективного и сосудорасширяющего средства для улучшения микроциркуляции в зоне ОН рекомендуется илопрост. При наличии у пациентов с ОН гиперкоагуляции или гипофибринолиза для предотвращения прогрессирования болезни в комплексную терапию целесообразно включать антикоагулянты [23].

У больных ОН также можно использовать импульсную электромагнитную терапию, гипербарическую оксигенацию, озонотерапию, экстракорпоральную ударно-волновую терапию.

На начальных стадиях заболевания для снижения болевого синдрома и улучшения кровоснабжения возможна туннелизация очага пораженного участка головки бедренной кости, которая проводится после ранее назначенной консервативной терапии. На третьей стадии ОН по классификации ARCO рекомендуется выполнить тотальное эндопротезирование сустава или использовать костный аутотрансплантат на сосудистой ножке (у молодых пациентов) [25]. При четвертой стадии ОН по классификации ARCO после коллапса субхондральной кости и при наличии боли рекомендуется эндопротезирование сустава [20].

Серьезным осложнением ОН является развитие вторичного остеоартрита. Для профилактики его формирования и уменьшения выраженности болевого синдрома рассматривается возможность применения хондроитина и глюкозамина, однако этот подход требует дальнейших клинических подтверждений. В данном случае перспективным препаратом в комплексном патогенетическом лечении ОН может стать Алфлутоп. Алфлутоп относится к фармакологической группе «репарации тканей стимулятор природного происхождения» или, с клинической точки зрения, препарат медленного действия для терапии остеоартрита (SYSADOA), не имеет МНН.

Активным компонентом препарата является биоактивный концентрат из мелких морских рыб. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

Многoplanовая биологическая активность Алфлутопа объясняется стимулированием пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста фибробластов, ингибированием гиалуронидазы, снижением окислительного стресса и экспрессии генов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1b. Указанные эффекты обосновывают его применение не только для лечения уже сфор-

мировавшегося остеоартрита, но и для профилактики его развития у пациентов с ОН [26]. Преимуществом препарата является возможность снижения потребности в НПВП, особенно при наличии коморбидных состояний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, язвенной болезни, хронической болезни почек), при которых риск развития осложнений на фоне их применения значительно выше [27, 28].

Цель исследования – оценить влияние Алфлутопа, применяемого в комплексной медикаментозной терапии коморбидных пациентов с ОН головки бедренной кости, развившимся после COVID-19, на выраженность болевого синдрома, функцию пораженного сустава, степень хромоты и потребность в НПВП.

Материал и методы

В исследование включены 67 пациентов с ОН головки бедренной кости, развившимся после тяжелого течения COVID-19 с двусторонней пневмонией, для комплексного лечения которой применялись глюкокортикоиды. Все эти больные обратились в клинику Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена по поводу выраженного болевого синдрома и нарушения функции тазобедренного сустава.

Диагноз ОН устанавливался на основании классификации ARCO [29].

В исследование были отобраны пациенты с ОН первой – третьей стадий по классификации ARCO. Расчет объема поражения головки бедренной кости проводили по результатам МРТ. Разделение очагов ОН по объему поражения выполнялось в соответствии с классификацией ARCO. До 15% поражения головки бедренной кости расценивали как малый объем, 15–30% – средний, более 30% – выраженный.

Среди участников исследования преобладали мужчины (55, или 82,1%) молодого и среднего возраста (34–52 года).

Формирование ОН бедренной кости происходило в срок до семи месяцев после перенесенного COVID-19. У пациентов с ОН зафиксирована разнообразная коморбидная патология. В частности, у 36 (53,7%) – гипертоническая болезнь, у 16 (23,8%) – сахарный диабет, у 15 (22,4%) – ревматоидный артрит, у десяти (14,9%) – хроническая болезнь почек, у девяти (13,4%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у восьми (11,9%) – ишемическая болезнь сердца, у семи (10,4%) – острое нарушение мозгового кровообращения, у пяти (7,4%) – подагра.

Методы лечения ОН оценивали ретроспективно. В зависимости от тактики лечения в условиях реальной клинической практики пациенты были распределены на три группы. Первую группу составили 22 пациента, некомплаентных рекомендованному медикаментозному лечению. Эти больные самостоятельно использовали только разгрузку тазобедренного сустава с помощью костылей и применяли НПВП для снятия болевого синдрома. У 21 больного второй группы проводились разгрузка тазобедренного сустава и комплексная медикаментозная терапия НПВП, антирезорбтивными



препаратами (алендронатом), препаратами кальция, витамина D, антикоагулянтами, а также в/м вводился Алфлутоп в дозе 2,0 мл через день № 10. В третьей группе 24 пациента получали аналогичную со второй группой терапию, однако без Алфлутопа.

Все пациенты с ОН получали амбулаторное лечение. Больные в изучаемых группах были сравнимы по полу, возрасту, стадиям ОН, объему поражения головки бедренной кости и коморбидным состояниям.

Исходно, через 7–10, 14–18 и 21–28 дней оценивались выраженность болевого синдрома от нуля до десяти баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели функции тазобедренного сустава по Оксфордской шкале тазобедренного сустава (Oxford Hip Score – OHS) [30]. При этом 0–19 баллов по OHS расценивались как тяжелое поражение, 20–29 баллов – средняя тяжесть поражения, 30–39 баллов – умеренная тяжесть, 40–49 баллов – удовлетворительная функция суставов. Кроме того, определяли потребность в приеме НПВП (в подавляющем большинстве коксибов) не более одного, двух и более трех раз в сутки, степень хромоты (стартовая, перемежающаяся, постоянная, требующая опоры).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Они описывались с помощью средних арифметических значений (M), стандартных отклонений (SD) и границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) при нормальном распределении или медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) при ненормальном распределении. Категориальные показатели описывались с указанием абсолютных значений и процентов (абс., %). При нормальном распределении для сравнения значений двух несвязанных групп использовали t-критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий) или t-критерий Уэлча (при неравных дисперсиях). Равенство дисперсий проверялось с помощью теста Левена. При ненормальном распределении количественных данных для сравнения двух несвязанных групп применялся U-критерий Манна – Уитни, трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса.

Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе двухпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для многопольных таблиц использовали точный критерий Фишера. Оценка силы связи между признаками, согласно рекомендациям Rea & Parker, выполнялась с помощью V Крамера. Сравнение связанных выборок осуществлялось с помощью критерия Фридмана для количественных показателей и критерия Кохрена для номинальных показателей. Корреляционный анализ при ненормальном распределении проводился с применением коэффициента Спирмена (ρ). Для построения прогностической модели, позволяющей определить факторы, влияющие на прием НПВП на 21–28-е сутки наблюдения, использовалась порядковая логистическая регрессия. Сопоставление ожидаемых и наблюдаемых частот отдельных значений зависимой переменной осуществлялось с помощью критерия согласия Пирсона. Статистически значимая корреляционная связь между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями устанавливалась с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В первой группе исходные показатели болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ, и тяжести поражения суставов, оцениваемой по OHS, статистически значимо отличались от показателей третьей группы, что во многом определило отказ пациентов первой группы от комплексной медикаментозной терапии (табл. 2). Во второй и третьей группах эти показатели не различались. Исходные показатели объема поражения головки бедренной кости по данным МРТ в исследуемых группах не различались. Однако в первой группе зафиксированы более низкая потребность в НПВП и степень хромоты по сравнению со второй и третьей группами ($p < 0,05$) (табл. 3). К концу исследования в первой группе отсутствовали статистически значимые изменения значений по ВАШ ($p = 0,837$), OHS ($p = 0,392$), частоты приема НПВП и степени хромоты ($p \geq 0,05$). Напротив,

Таблица 2. Исходные показатели пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости в зависимости от проводимого лечения

Показатель	Первая группа (n = 22)	Вторая группа (n = 21)	Третья группа (n = 24)	p
Возраст, лет	46,22 (35,16–52,46)	45,57 (34,97–52,46)	42,65 (37,21–49,97)	0,846
Время, прошедшее после COVID-19, мес.	4 (1–7)	1 (0–7)	5 (1–7)	0,660
ВАШ, балл	4 (3–5)	5 (4–5)	5 (5–5)	0,005* p ₁₋₂ = 0,194 p ₁₋₃ = 0,004* p ₂₋₃ = 0,588
OHS, балл	32 (28–36)	29 (28–32)	28 (28–30)	0,001* p ₁₋₂ = 0,093 p ₁₋₃ < 0,001* p ₂₋₃ = 0,376

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$).



Таблица 3. Исходные показатели объема поражения головки бедренной кости по данным МРТ, потребности в НПВП и степени хромоты у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости в зависимости от проводимого лечения, абс. (%)

Показатель	Первая группа (n = 22)	Вторая группа (n = 21)	Третья группа (n = 24)	p
Объем поражения: < 15% 15–30% > 30%	1 (4,5) 10 (45,5) 11 (50,0)	0 (0) 10 (45,5) 11 (52,4)	0 (0) 14 (12,2) 10 (41,7)	0,709
НПВП: ■ прием отсутствует ■ прием не более одного раза в сутки ■ прием два раза в сутки ■ прием три раза в сутки и более	0 (0) 3 (13,6) 11 (50,0)* 8 (36,4)	0 (0) 0 (0) 6 (28,6) 15 (71,4)*	0 (0) 0 (0) 3 (12,5) 21 (87,5)*	0,002* P ₁₋₂ = 0,032* P ₁₋₃ = 0,001*
Хромота: ■ отсутствует ■ стартовая ■ перемежающаяся ■ постоянная, требующая дополнительной опоры	0 (0) 3 (13,6) 12 (54,5)* 7 (31,8)	0 (0) 0 (0) 6 (28,6) 15 (71,4)*	0 (0) 0 (0) 3 (12,5) 21 (87,5)*	< 0,001* P ₁₋₂ = 0,014* P ₁₋₃ < 0,001*

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4. Динамика значений по ВАШ и OHS исходно и на фоне комплексного медикаментозного лечения с Алфлутоном у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости, балл

Показатель	Исходно (нулевой день)	Через 7–10 дней	Через 14–18 дней	Через 21–28 дней	p
ВАШ	5 (4–5)	4 (4–5)	3 (3–4)	1 (1–3)	< 0,001* p ₁₋₂ = 1,0 P ₁₋₃ < 0,001* P ₁₋₄ < 0,001* P ₂₋₃ = 0,036* P ₂₋₄ < 0,001* P ₃₋₄ = 0,072
OHS	29 (28–32)	30 (28–34)	36 (32–40)	42 (40–44)	< 0,001* p ₁₋₂ = 1,0 P ₁₋₃ < 0,001* P ₁₋₄ < 0,001* P ₂₋₃ = 0,004* P ₂₋₄ < 0,001* P ₃₋₄ = 0,219

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Динамика значений по ВАШ и OHS исходно и на фоне комплексного медикаментозного лечения без Алфлутона у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости, балл

Показатель	Исходно (нулевой день)	Через 7–10 дней	Через 14–18 дней	Через 21–28 дней	p
ВАШ	5 (5–5)	4 (4–5)	4 (3–4)	3,0 (2,0–3,5)	< 0,001* p ₁₋₂ = 0,083 P ₁₋₃ < 0,001* P ₁₋₄ < 0,001* P ₂₋₃ = 0,232 P ₂₋₄ < 0,001* P ₃₋₄ = 0,202
OHS	28 (28–30)	30 (28–32)	34 (31–38)	38,0 (37,0–40,5)	< 0,001* p ₁₋₂ = 1,0 P ₁₋₃ < 0,001* P ₁₋₄ < 0,001* P ₂₋₃ = 0,007* P ₂₋₄ < 0,001* P ₃₋₄ = 0,097

* Различия статистически значимы (p < 0,05).



Таблица 6. Динамика степени хромоты у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости второй и третьей групп, абс. (%)

Хромота	Вторая группа (n = 21)	Третья группа (n = 24)	p
<i>Исходно (нулевой день)</i>			
Отсутствует	0 (0)	0 (0)	0,267
Стартовая	0 (0)	0 (0)	
Переменная	6 (28,6)	3 (12,5)	
Постоянная	15 (71,4)	21 (87,5)	
<i>Через 7–10 дней</i>			
Отсутствует	0 (0)	0 (0)	0,901
Стартовая	2 (9,5)	1 (4,2)	
Переменная	10 (47,6)	13 (54,2)	
Постоянная	9 (42,9)	10 (41,7)	
<i>Через 14–18 дней</i>			
Отсутствует	1 (4,8)	2 (8,3)	0,012*
Стартовая	13 (61,9)	5 (20,8)	
Переменная	7 (33,3)	13 (54,2)	
Постоянная	0 (0)	4 (16,7)	
<i>Через 21–28 дней</i>			
Отсутствует	9 (42,9)	5 (20,8)	0,002*
Стартовая	11 (52,4)	5 (20,8)	
Переменная	1 (4,8)	11 (45,8)	
Постоянная	0 (0)	3 (12,5)	

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 7. Факторы, ранжированные по силе влияния на потребность в НПВП на 21–28-е сутки наблюдения, у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости

Фактор	Оценка	95% ДИ	p
Возраст, лет	-0,017	-0,78–0,04	0,59
Время, прошедшее после COVID-19, мес.	-0,113	-0,29–0,07	0,213
Исходные значения по ВАШ, балл	-0,301	-1,52–0,92	0,629
Исходные значения по OHS, балл	-0,073	-0,42–0,27	0,681
Группа:			
■ без лечения	2,868	1,06–4,68	0,002*
■ лечение с Алфлутопом	-2,242	-6,32–2,39	0,001*
■ лечение без Алфлутопа	0	–	–
Пол:			
■ мужской	0,321	-0,99–1,63	0,63
■ женский	0	–	–
Объем поражения, %:			
< 15	-20,609	-20,61– -20,61	–
15–30	-0,137	-1,33–1,06	0,822
> 30	0	–	–
Исходный прием НПВП:			
≤ 1 раз в сутки	-0,24	-5,29–4,81	0,926
2 раза в сутки	1,39	-2,58–5,36	0,492
≥ 3 раза в сутки	0	–	–
Исходная характеристика хромоты:			
■ стартовая	-2,038	-8,32–4,24	0,525
■ переменная	-1,962	-6,32–2,39	0,377
■ постоянная	0	–	–

* Различия статистически значимы (p < 0,05).

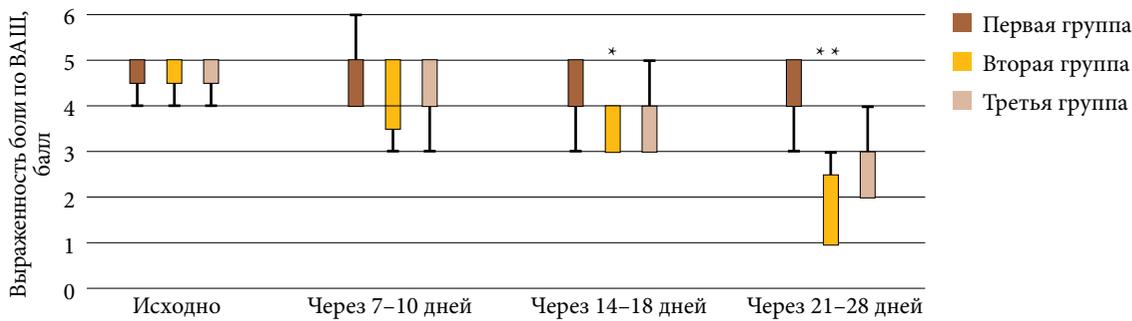
во второй группе отмечалось статистически значимое снижение значений по ВАШ (p < 0,001) и повышение значений по OHS (p < 0,001) уже на 14–18-е сутки от начала терапии. Положительная динамика была более значимой на 21–28-е сутки (табл. 4).

Изменение оцениваемых параметров в третьей группе было аналогичным таковому во второй группе (табл. 5). Однако у пациентов второй группы прирост значений по OHS к 21–28-м суткам терапии был на 30% больше по сравнению с больными третьей группы – от 29,0 (28,0–32,0) до 42,0 (40,0–44,0) и от 28,0 (28,0–30,0) до 38,0 (37,0–40,5) балла. При этом положительная динамика значений по ВАШ к 21–28-м суткам терапии во второй группе была в два раза более выраженной, чем в третьей группе, – от 5,0 (4,0–5,0) до 1,0 (1,0–3,0) и от 5,0 (5,0–5,0) до 3,0 (2,0–3,5) балла.

При попарном сравнении показателей групп установлено, что через 21–28 дней выраженность боли по ВАШ во второй и третьей группах была статистически значимо ниже, чем таковая в первой группе (p < 0,001 и p = 0,001 соответственно). Статистически значимых различий оцениваемого параметра между второй и третьей группами не отмечалось, однако имела место тенденция к более низким значениям у получавших Алфлутоп – 1,0 (1,0–3,0) против 3,0 (2,0–3,5) балла (p = 0,134).

Важно отметить, что у пациентов с изначальным объемом поражения головки бедренной кости более 30% на 21–28-е сутки лечения значения по ВАШ были достоверно ниже среди получавших комплексную терапию с Алфлутопом, чем таковую без Алфлутопа, – 1,0 (1,0–2,5) против 3,0 (2,0–3,0) балла (p = 0,02). В первой группе указанный параметр за период наблюдения не изменился (рис. 1).

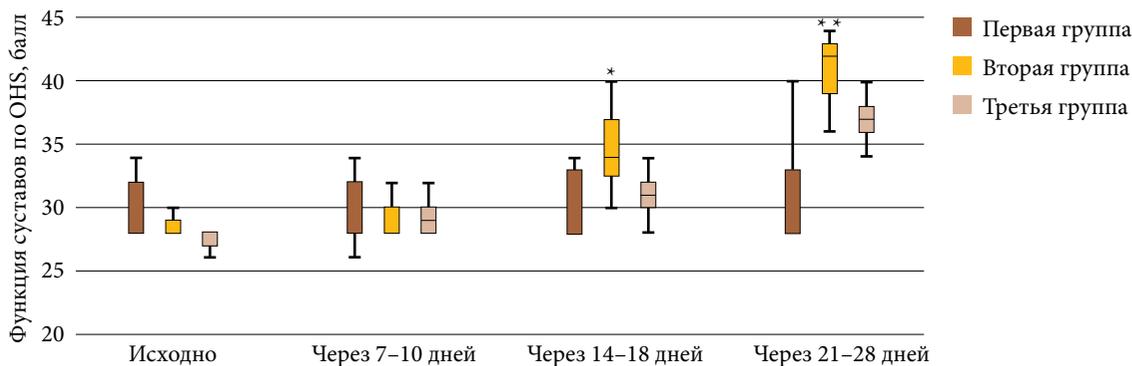
К 21–28-м суткам наблюдения значения по OHS во второй группе были статистически значимо выше, чем в третьей и первой группах (p < 0,001 и p = 0,032 соответственно). В первой группе за весь период наблюдения динамика данного параметра не наблюдалась. При сравнительном анализе между группами в популяции с изначальным объемом поражения головки бедренной кости более 30% на 14–18-е и 21–28-е сутки наблюдения у получавших комплексное лечение с Алфлутопом значения по OHS были достоверно выше, чем у получавших комплексное лечение без Алфлутопа, – 34,64 ± 3,30 против 31,40 ± 2,32 балла (p = 0,018) и 40,91 ± 2,74 против 36,60 ± 2,32 балла (p = 0,001) соответственно. В первой группе на протяжении всего периода наблюдения положительная динамика отсутствовала (рис. 2). На 14–18-е и 21–28-е сутки терапии у пациентов второй и третьей групп отмечалось достоверное снижение степени хромоты относительно исходных значений. У получавших Алфлутоп по сравнению с не получавшими данный препарат в составе комплексной терапии динамика рассматриваемого показателя оказалась более значимой (p = 0,012 и p = 0,002 соответственно) (табл. 6). Через 14–18 дней частота случаев перемежающейся и постоянной хромоты у пациентов второй группы уменьшалась в 4,86 раза (95% ДИ 1,37–17,19), а через 21–28 дней – в 28 раз (95% ДИ 3,21–244,28) по срав-



* Статистически значимо при сравнении показателей первой группы с показателями второй и третьей групп.

** Статистически значимо при попарном сравнении показателей групп.

Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ у пациентов с изначальным объемом поражения головки бедренной кости более 30% в разных группах терапии



* Статистически значимо между первой и второй группами.

** Статистически значимо при попарном сравнении показателей групп.

Рис. 2. Динамика функции суставов, оцениваемой по OHS, у пациентов с изначальным объемом поражения головки бедренной кости более 30% в разных группах терапии

нению с таковой у больных в третьей группе. Между сопоставляемыми признаками наблюдалась относительно сильная связь ($V = 0,567$) (рис. 3).

На 14-18-е сутки наблюдения во второй группе частота ежедневного приема НПВП уменьшилась в 7,5 раза (95% ДИ 2,0-28,16), а на 21-28-е сутки – в 28 раз (95% ДИ 3,21-244,28) по сравнению с третьей группой. Между сравнимаемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V = 0,567$) (рис. 4).

Полученные результаты были подтверждены методом порядковой логистической регрессии, с помощью которой была построена прогностическая модель, позволяющая определить факторы, влияющие на прием НПВП на 21-28-е сутки наблюдения (табл. 7).

Исходя из полученных результатов, уменьшение частоты приема НПВП ожидалось у получавших комплексное медикаментозное лечение с Алфлутопом. Значимость вклада отобранных факторных переменных в улучшение прогнозов, получаемых с помощью модели, соответствовала $p < 0,001$. При этом с помощью порядковой логистической регрессии было исключено влияние других анализируемых переменных (пол, воз-

раст, сроки от COVID-19, исходные значения по ВАШ и OHS, объем поражения, режим приема НПВП и степень хромоты).

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями режима приема НПВП была установлена статистически значимая корреляционная связь ($\rho = 0,727$; $p < 0,001$). За период наблюдения ухудшения течения коморбидной патологии и развития нежелательных явлений у пациентов в изучаемых группах не обнаружено.

Заключение

В настоящее время не существует стандартизированного протокола лечения ранней стадии ОН, сформировавшегося после перенесенного COVID-19. Следовательно, накопление клинического опыта в условиях реальной клинической практики является чрезвычайно важным. Результаты нашего исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимого изменения значений по ВАШ и OHS, частоты приема НПВП и степени хромоты у пациентов с низкой комплаентностью лечению, которые использовали только средства механической разгрузки

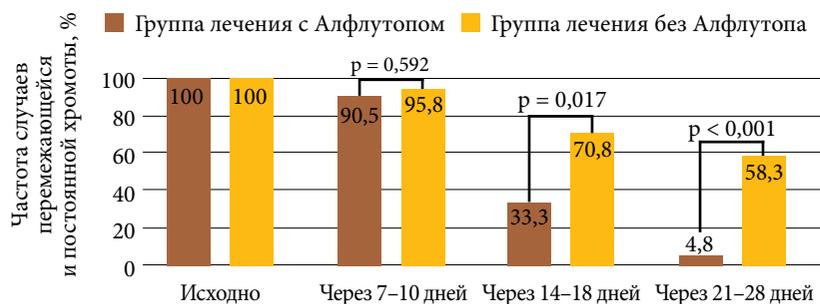


Рис. 3. Частота выявления перемежающейся и постоянной хромоты у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости на фоне комплексной терапии с Алфлутопом и без

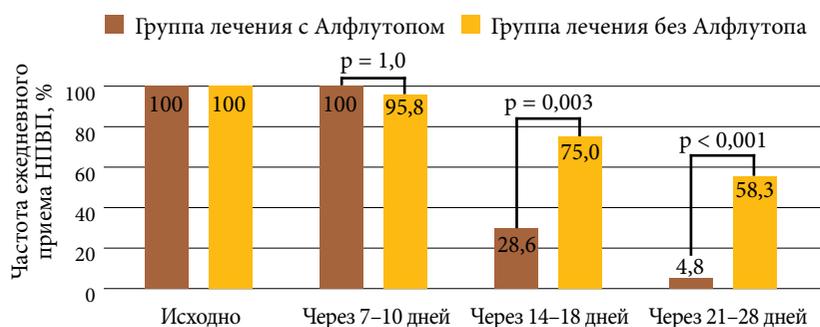


Рис. 4. Частота ежедневного приема НПВП у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости на фоне комплексной терапии с Алфлутопом и без

сустава и НПВП. Улучшение указанных параметров отмечено у получавших комплексную медикаментозную терапию с включением НПВП, антирезорбтивных препаратов, препаратов кальция, витамина D, антикоагулянтов и аналогичное лечение с добавлением в/м введения препарата Алфлутоп. Однако последним начиная с 14–18-х суток наблюдения реже требовались НПВП. Кроме того, у них быстрее уменьшалась степень хромоты. К 21–28-м суткам терапии прирост значений по OHS у них оказался на 30% больше, чем у получавших аналогичное лечение, но без Алфлутопа. Важно отметить, что аналогичная динамика наблюдалась у пациентов с самой продвинутой стадией ОН – 30%-ным поражением головки бедренной кости. Полагаем, что подобные результаты могут быть обусловлены плейотропными эффектами Алфлутопа. Противовоспалительное, анальгетическое и структурно-модифицирующее действие препарата реализуется через инициацию механизмов, участвующих в подав-

лении активности генов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, сосудисто-эндотелиального фактора роста, гиалуронидазы и снижении окислительного стресса, инициирующих ангиогенез и деструктивные процессы в костной ткани, стимулировании пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса посредством модуляции трансформирующего фактора роста β . Эти свойства Алфлутопа позволяют напрямую воздействовать на патогенез ОН и препятствовать развитию его осложнений, в частности остеоартрита тазобедренного сустава. Необходимо отметить, что требуются дальнейшие проспективные исследования по оценке динамики синовита и изменения структуры хряща по данным МРТ у пациентов с ОН на фоне комплексной терапии с Алфлутопом.

Преимуществом Алфлутопа также является возможность снижения сердечно-сосудистых рисков у коморбидных пациентов с ОН, что связано с уменьшением дозы НПВП. Известно, что при назначении НПВП создается дисбаланс синтеза про- и антитромбогенных факторов (тромбоксана и простаглицлина) за счет несбалансированной блокады циклооксигеназ 1 и 2, что может увеличить общий сосудистый риск и, следовательно, риск развития острых сердечно-сосудистых событий [31]. В нашей когорте, несмотря на молодой и средний возраст пациентов, у 65% имела место коморбидная патология, ассоциированная с высоким сердечно-сосудистым риском (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, подагра, хроническая обструктивная болезнь легких). Известно, что хондроитина сульфат, входящий в состав Алфлутопа, при длительном применении снижает риск развития сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти независимо от наличия сердечно-сосудистых факторов риска [32]. Кроме того, Алфлутоп не влияет на показатели свертывающей системы крови у получающих антикоагулянтную терапию, что особенно важно для перенесших COVID-19 [33].

Полученные нами результаты являются объективной доказательной базой для практических выводов о симптоматическом и структурно-модифицирующем эффектах Алфлутопа при ОН головки бедренной кости, развившемся после COVID-19. Они подтверждают обоснованность его использования в ревматологической, травматологической и ортопедической практике для оптимизации комплексной медикаментозной терапии у таких пациентов. ☺

Литература

1. Leung T.Y.M., Chan A.Y.L., Chan E.W., et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 2190–2199.
2. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2022; 28 (1): 128–137.
3. Mahase E. Covid-19: what do we know about 'long covid'? *BMJ.* 2020; 370: m2815.
4. Griffith J.F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* 2011; 15 (5): 554–560.



5. Agarwala S.R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Rep.* 2021; 14 (7): e2421016.
6. Hong N., Du X.K. Avascular necrosis of bone in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Radiol.* 2004; 59 (7): 602–608.
7. Lv H., de Vlas S.J., Liu W., et al. Avascular osteonecrosis after treatment of SARS: a 3-year longitudinal study. *Trop. Med. Int. Health.* 2009; 14 (Suppl. 1): 79–84.
8. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B., et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1417.
9. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* 2020; 190: 62.
10. Gralinski L.E., Ferris M.T., Aylor D.L., et al. Genome wide identification of SARS-CoV susceptibility loci using the collaborative cross. *PLoS Genet.* 2015; 11 (10): e1005504.
11. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (20): e60.
12. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 529–539.
13. Van Reeth K., Van Gucht S., Pensaert M. Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs. *Viral Immunol.* 2002; 15 (4): 583–594.
14. Nie S., Han S., Ouyang H., Zhang Z. Coronavirus Disease 2019-related dyspnea cases difficult to interpret using chest computed tomography. *Respir. Med.* 2020; 167: 105951.
15. Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р. и др. Новая коронавирусная инфекция – прямое и косвенное влияние на пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 6 // <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31342>.
16. Муштин Н.Е., Цед А.Н., Дулаев А.К. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на развитие остеонекроза // *Медицинская помощь при травмах, новое в организации и технологиях, роль национальной общественной профессиональной организации травматологов в системе здравоохранения РФ.* СПб., 2021. С. 98–99.
17. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgereit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1744.
18. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (6): 637–645.
19. Ali S.A., Christy J.M., Griesser M.J., et al. Treatment of avascular necrosis of the femoral head utilising free vascularised fibular graft: a systematic review. *Hip Int.* 2014; 24 (1): 5–13.
20. Yuan B., Taunton M.J., Trousdale R.T. Total hip arthroplasty for alcoholic osteonecrosis of the femoral head. *Orthopedics.* 2009; 32 (6): 400.
21. Powell C., Chang C., Naguwa S.M., et al. Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (11): 721–743.
22. Koo K.H., Kim R., Kim Y.S., et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin. Rheumatol.* 2002; 21 (4): 299–303.
23. Pivec R., Johnson A.J., Mont M.A. Differentiation, diagnosis, and treatment of osteoarthritis, osteonecrosis, and rapidly progressive osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013; 36 (2): 118–125.
24. Weinstein R.S. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2012; 41 (3): 595–611.
25. Little C.P., Ruiz A.L., Harding I.J. Osteonecrosis in retrieved femoral heads after failed resurfacing arthroplasty of the hip. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005; 87 (3): 320–323.
26. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Оценка влияния новой коронавирусной инфекции на клиническое течение ревматических заболеваний в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2023; 9: 7–16.
27. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные результаты (сообщение 1). *Современная ревматология.* 2023; 17 (2): 57–64.
28. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартроза на молекулярно-клеточном уровне. *РМЖ.* 2017; 1: 26–30.
29. Gardeniers J.V.M. Report of the committee of staging and nomenclature. *ARCO News Letter.* 1993; (5): 79–82.
30. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Шаповалова. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2014.



31. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancelmedscience*. 2020; 14: 1023.
32. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016; 245: 82–87.
33. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата АЛФЛУТОП®): 25 лет в России – исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 6–12.

Optimization of Drug Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head Developed After a New Coronavirus Infection: Results of an Observational Study in Real Clinical Practice

V.I. Mazurov, Academician of the RASci., MD, PhD, Prof.¹, I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.¹, A.A. Myasoyedov, PhD², D.A. Shimanski³

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

² National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

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

The aim of the study – to evaluate the effect of Alflutop used in the complex drug therapy of comorbid patients with osteonecrosis (ON) of the femur developed after COVID-19 on the severity of pain syndrome, hip joint function, the degree of lameness and the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in these patients.

Material and methods. The study included 67 patients with femoral head ON, developed after COVID-19, who applied to the clinic of the National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden. The diagnosis of osteonecrosis was established in accordance with the Association Research Circulation Osseous (ARCO) classification. Patients with stages 1–3 ON according to ARCO were selected. Patients also had comorbid pathology: 36 (53.7%) – hypertension, 16 (23.8%) – diabetes mellitus, 15 (22.4%) – rheumatoid arthritis, 10 (14.9%) – chronic kidney disease, 9 (13.4%) – chronic obstructive pulmonary disease, 8 (11.9%) – coronary heart disease, 7 (10.4%) – acute cerebrovascular accident, 5 (7.4%) – gout.

Depending on the treatment tactics, patients were divided into three groups: in the first group ($n = 22$), patients used only hip joint unloading with crutches and used NSAIDs to relieve pain. In the second group ($n = 21$), hip joint was discharged and complex drug therapy was carried out using NSAIDs, antiresorptive drugs, calcium preparations, vitamin D, anticoagulants, and additionally 2.0 ml Alflutop was administered every other day No. 10, in group three ($n = 24$), patients received a similar medication to group two therapy, however, Alflutop was not used.

The patients in the study groups were comparable in gender, age, stages of ON, the extent of femoral head lesion and comorbid conditions.

Initially, after 7–10, 14–18 and 21–28 days, the parameters of the pain syndrome were evaluated according to a visual analog scale (VAS), indicators of hip joint function according to the Oxford Hip Score (OHS), the need for NSAIDs was determined, as well as the severity of lameness.

Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 program. The differences were recognized as statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In the group with low compliance, there were no statistically significant changes in VAS, OHS, the frequency of NSAIDs intake and the degree of lameness by the end of the study relative to the baseline values. In the group of patients who underwent joint unloading and complex drug therapy with the inclusion in the treatment regimen of 2.0 ml of Alflutop every other day No. 10, starting from 14–18 days of follow-up, NSAIDs intake was required less often and lameness decreased faster, which increased the increase in the OHS by 30% by 21–28 days of therapy compared to with standard treatment.

During the observation period, there was no deterioration in the course of comorbid pathology and the development of adverse events in patients in the studied groups.

Conclusion. Alflutop has symptomatic and structure modifying effects in post COVID-19 femoral head ON, and it also reduces potential cardiovascular risks in comorbid patients by decreasing required number of NSAIDs. The obtained data substantiate its use in rheumatology, traumatology and orthopedic practice to optimize of complex drug therapy of patients with this pathology.

Keywords: COVID-19, osteonecrosis of the femoral head, Alflutop, comorbid conditions, optimization of drug treatment of osteonecrosis



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

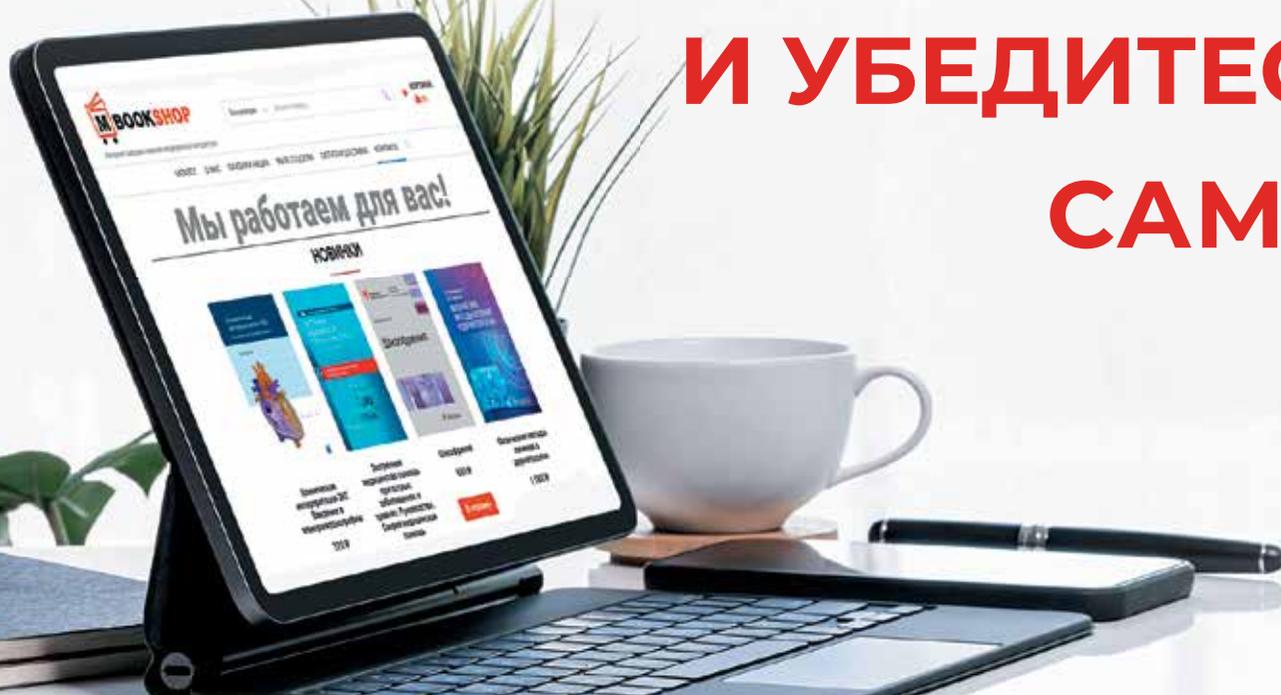
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





¹ Ижевская
государственная
медицинская академия

² Первая
республиканская
клиническая больница
Минздрава
Удмуртской Республики

Оптимизация комплексного лечения травм груди и живота в Удмуртской Республике

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф.^{1, 2}, Н.А. Пелина², С.В. Соковнина, к.м.н.¹,
М.Д. Байрамкулов, к.м.н.¹, И.И. Гайнетдинова¹, Ю.С. Бажина¹

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, interessent.4@gmail.com

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Соковнина С.В. и др. Оптимизация комплексного лечения травм груди и живота в Удмуртской Республике. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-18-22

В настоящее время торакоабдоминальные травмы занимают четвертное место среди причин инвалидизации и смерти населения. Немаловажным критерием снижения риска возникновения осложнений и выживаемости является быстрая транспортировка (золотой час) больного в профильное учреждение для оказания квалифицированной помощи. В раннем посттравматическом периоде одной из значимых манипуляций при хирургическом лечении является трансфузия компонентов крови для компенсации острой или обильной кровопотери.

Целью данной работы стал анализ оказания хирургической помощи пациентам с торакоабдоминальными травмами, а также поиск путей улучшения результатов оперативных вмешательств.

Материал и методы. Проанализированы 120 историй болезни пациентов, поступивших в 2022 г. с травмами груди и живота в Первую республиканскую клиническую больницу Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск) и проходивших там лечение. В частности, оценены клинические, лабораторно-инструментальные и статистические данные.

Результаты. Ежегодно в Первой республиканской клинической больнице Минздрава Удмуртской Республики выполняется 110–120 оперативных вмешательств по поводу травм груди и живота. Послеоперационная летальность составляет 14–15%.

Ретроспективный анализ данных показал, что в 15% случаев операции были назначены с опозданием. Частота диагностических ошибок составляла 21%. С каждым годом их количество снижается, чему способствует применение инструментальных методов диагностики (лапароскопии, компьютерной томографии, ультразвукового исследования).

Одним из самых грозных осложнений является геморрагический шок, нередко развивающийся при сочетанных травмах. Для определения степени кровопотери в остром посттравматическом периоде и возможности ее дальнейшего развития была применена усовершенствованная формула Moore. С учетом полученных данных проводилась предупреждающая трансфузия.

Заключение. При открытых или закрытых торакоабдоминальных травмах уменьшить число осложнений и летальных исходов позволяют своевременная и точная диагностика, а также соответствующее состоянию пациента лечение.

Ключевые слова: травмы живота и груди, кровопотеря, трансфузионная коррекция, формула Moore, летальность



Введение

Научный прогресс в области технологий, прежде всего транспортных и производственных, неизбежно приводит к увеличению роста травматизма [1]. В России в структуре травм среди лиц трудоспособного возраста пятое место занимают травмы грудной клетки, 11-е – травмы живота, спины, поясничного отдела позвоночника [2–6]. В общей сложности на них приходится 6,76% случаев травматизации.

Торакоабдоминальные травмы различной степени могут приводить к развитию шока, а также острой кровопотери. Острая кровопотеря может запускать комплекс патологических процессов, которые обуславливают развитие травматической болезни [7–13].

Целью настоящего исследования стал анализ оказания хирургической помощи пациентам с травмами груди и живота и поиск путей для улучшения результатов оперативных вмешательств.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 120 историй болезни пациентов, поступивших в 2022 г. с травмами груди и живота в Первую республиканскую клиническую больницу Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск) и проходивших там лечение.

Из 120 пациентов мужчин было 96 (80%), женщин – 24 (20%).

Оценивались результаты диагностики, лечения и особенностей госпитального периода.

Диагноз подтвержден при хирургической ревизии раны.

В зависимости от эффективности медико-эвакуационных мероприятий служб экстренной и скорой медицинской помощи как мегаполиса, так и отдаленных населенных пунктов в первый, золотой час после получения травмы было доставлено 11 (9,2%) пациентов, в интервале до шести часов – 86 (71,7%), до 12 часов – 18 (15,0%), по прошествии 24 часов – пять (4,1%) пострадавших.

Нередко причиной поздней госпитализации был первичный отказ в ней. Больной госпитализировался при повторном обращении за медицинской помощью из-за продолжающейся боли.

На криминальные травмы приходился 61 (50,8%) случай, бытовые – 25 (20,8%), травмы без уточнения причины – 15 (12,5%), суицидальные – 12 (10,0%), травмы вследствие падения с высоты – три (2,5%), автодорожные – четыре (3,4%) случая.

В ходе нашего исследования пациенты были разделены на две группы: группа с закрытой травмой брюшной (n = 24 (20%)) и грудной (n = 48 (40%)) полости, группа с открытой травмой брюшной (n = 96 (80%)) и грудной (n = 60 (50,0%)) полости.

Результаты и их обсуждение

Среди 24 больных с закрытой травмой живота было 19 (79,2%) мужчин и пять (20,8%) женщин. Из 48 пациентов с закрытой травмой грудной полости 24 (50%) были мужского пола, 24 (50%) – женского. Средний возраст больных составил $37,51 \pm 12,2$ года.

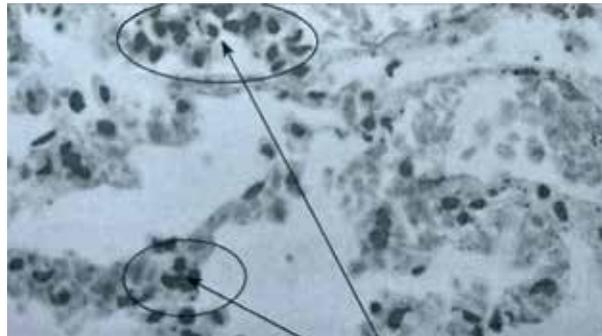


Рис. 1. Шоковое легкое при геморрагическом шоке



Рис. 2. Микротромбы в сосудах легких при геморрагическом шоке

У шести (25,0%) пострадавших с закрытой травмой живота имели место сочетанные травмы (ушибы и кровоподтеки конечностей, ушибы головы), у 18 (75,0%) – изолированные. Повреждение внутренних органов выявлено у 13 (54,2%) пациентов, отсутствие такового – у 11 (45,8%). При закрытой травме живота преобладали повреждения селезенки (пять случаев с разрывом капсулы и обильным кровотечением и три – с надрывом капсулы), далее в зависимости от частоты случаев следовали повреждения печени, толстой кишки и почек.

При закрытой травме груди чаще страдали легкие и сердце – 25 (52,1%) и два (4,2%) случая соответственно.

Из 96 больных с открытой травмой живота мужчин было 76 (79,2%), женщин – 20 (20,8%), из 60 пациентов с открытой травмой груди мужчин было 43 (71,2%), женщин – 17 (28,8%). Средний возраст пациентов составил $34,65 \pm 7,3$ года.

При открытой травме живота проникающие ранения зафиксированы в 78 (81,3%) случаях, непроникающие – в 18 (18,7%). Все пациенты с непроникающими ранениями госпитализированы в хирургическое отделение Первой республиканской клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск) для первичной хирургической обработки раны, после чего были переведены под наблюдение в стационар.

Чаще (до 87,1%) встречались изолированные травмы груди и живота. При открытой травме груди и живота повреждения тонкой кишки фиксировались у 13 (13,5%) пациентов, печени и толстой кишки – у 9 (9,4%), пневмоторакс – у 42 (43,8%), шоковое легкое – у 23 (24,0%) больных (рис. 1 и 2). Отмечены также другие осложнения (табл. 1).



Таблица 1. Осложнения открытых и закрытых травм грудной и брюшной полости у госпитализированных, абс. (%)

Осложнение	Открытые травмы	Закрытые травмы
Гемоперитонеум	15 (30,6)	3 (23,1)
Наружное кровотечение	8 (16,3)	0
Шок:		
▪ первой степени	9 (18,4)	3 (23,1)
▪ второй степени	1 (2,0)	0 (0)
▪ третьей и четвертой степени	1 (2,0)	1 (7,7)
Забрюшинная гематома	7 (14,3)	0
Перитонит	1 (2)	0
Поддиафрагмальный абсцесс	1 (2)	0
Поддиафрагмальная гематома	0	1 (7,7)
Анемия первой степени	0	5 (38,4)
Эвентрация:		
▪ большого сальника	3 (6,1)	0
▪ тонкой кишки	1 (2,0)	0
Пневмоторакс	42 (43,8)	0
Шоковое легкое	23 (24,0)	0

Таблица 2. Тяжесть состояния пациентов при поступлении в больницу

Тяжесть состояния по шкале ВПХ-СП	Количество пациентов, абс. (%)
Легкая степень (12 баллов и меньше)	52 (43,3)
Средняя степень (13–20 баллов)	14 (11,7)
Тяжелая степень (21–31 балл)	33 (27,5)
Крайне тяжелая степень (более 32 баллов)	21 (17,5)

Примечание: ВПХ-СП – военно-полевая хирургия, состояние при поступлении.

Объективное обследование показало, что среди госпитализированных с закрытой травмой живота в ясном сознании находились 17 (70,8%), в сопоре – семь (29,2%). Физиологическая окраска кожных покровов имела место у 14 (58,3%) больных, бледность кожи – у десяти (41,7%). Количество пострадавших с отрицательной, сомнительной и положительной клиникой перитонита оказалось одинаковым – 8 (33,3%)

Среди госпитализированных с открытой травмой живота в ясном сознании находились 77 (80,2%), в сопоре – 19 (19,8%). Физиологическая окраска кожных покровов отмечалась у 73 (76%) человек, бледность кожи – у 23 (24%). Отрицательная клиника перитонита имела место у 52 (54,2%) больных, сомнительная – у 17 (17,7%), положительная – у 27 (28,1%) пострадавших.

Оценка тяжести состояния пациентов при поступлении в больницу приведена в табл. 2 [8].

Среди госпитализированных с торакоабдоминальными ранениями преобладали пациенты с состоянием легкой степени тяжести – 52 (43,3%).

Тяжелая и крайне тяжелая степень состояния были обусловлены характером травмы (колото-резаные и огнестрельные ранения, травмы и т.д.), объективным статусом пациентов (сознание, кожные покровы, болевой синдром, шок), показателями лабораторных (анемия, лейкоцитоз и др.) и инструментальных методов исследования.

Из 120 пациентов 109 подверглись оперативному лечению, 11 были госпитализированы в стационар. Это больные с закрытой травмой живота, без повреждения внутренних органов (по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ)), с небольшим количеством жидкости в брюшной полости. Данные пациенты были выписаны из стационара на четвертые сутки после проведения контрольного УЗИ, не показавшего наличия жидкости в органах брюшной полости.

В течение золотого часа прооперировано 102 (93,6%) пациента. Наиболее распространенным методом лечения была лапаротомия – 90 (82,6%) случаев. Повторные оперативные вмешательства выполнены 18 (16,5%) пациентам. Торакотомия проведена одному (0,9%) пациенту – два раза по поводу поддиафрагмального абсцесса. Частота повторных операций – 19 (17,4%).

Во время операций были выполнены ушивание ран или разрывов (тонкой кишки и ее брыжейки – 22 случая, толстой кишки и ее брыжейки – девять, двенадцатиперстной кишки – пять, желудка – четыре, печени – шесть, поджелудочной железы – 11, сальника – восемь, левой почки – один, селезенки – пять, мышц живота – восемь, легкого – девять случаев), адгезиолизис (три случая), трансверзостомия (три случая), дуоденостомия (один случай), спленэктомия (пять случаев), резекция поперечно-ободочной кишки (один случай), трансторакальное дренирование (42 случая), торакоцентез слева (один случай), первичная хирургическая обработка раны (93 случая).

Среди ранних послеоперационных осложнений выявлен перитонит – пять (4,6%) случаев. Источником перитонита была рана двенадцатиперстной кишки. Первое место среди поздних осложнений в послеоперационном периоде занимали гнойные осложнения мягких тканей – девять (8,3%) случаев. На абсцесс брюшной полости приходилось четыре случая. Лечение послеоперационных осложнений кишечной непроходимости, абсцесса брюшной полости заключалось в адгезиолизисе и санации брюшной полости, установке дренажа. Частота всех осложнений составила 18,6%.

Выздоровление достигнуто у 55 (45,8%) больных. С улучшением состояния выписался 61 (50,8%) пациент. Однако имел место один (0,8%) летальный исход.

Один (0,8%) больной в связи с обнаружением активной формы туберкулеза был переведен в туберкулезный диспансер, двое (1,6%) с черепно-мозговой травмой – в неврологическое отделение.

Ниже более подробно рассмотрены два клинических случая.

Клинический случай 1. Пациент М. молодого возраста поступил в приемное отделение Первой республиканской клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск) с огнестрельным проникающим ранением грудной клетки слева и подозрением на ранение сердца или перикарда. В приемном отделении при проведении рентгеноскопии обнаружены гемопневмоторакс, расширение тени сердца. Состояние больного быстро ухудшалось: нарастала одышка, цианоз, низкое артериальное давление, частый пульс малого наполнения и напряжения. В связи с этим было принято решение об экстренной операции под прикрытием противошо-



ковых мероприятий. Торакотомию в пятом межреберье слева проводили под местной анестезией 0,25%-ным раствором новокаина. В ходе операции повреждений перикарда и сердца не установлено. Предмет круглой формы, диаметром 2 см, зеленовато-коричневого цвета застрял в левом легком. Это оказалась не пуля, а дорожная галька. Кровь и сгустки удалили, из легкого извлекли инородное тело, поставили дренаж по Бюлау. После операции пациент М. был выписан из больницы через две недели.

Клинический случай 2. В приемное отделение Первой республиканской клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск) экстренно поступила пациентка О. с ножевым ранением в область живота и груди. Состояние больной было тяжелым: бледность кожных покровов, заторможенность сознания, артериальное давление – 80/50 мм рт. ст., пульс частый слабого наполнения и напряжения, живот мягкий, рана в правом подреберье не кровоточила, кровотечение из раны грудной клетки.

Диагноз: проникающее ножевое ранение живота, повреждение межреберной артерии, геморрагический шок третьей степени.

Из-за подозрения на ранение сердца назначена операция. Под интубационным наркозом проведена торакотомия в пятом межреберье слева. В плевральной полости скопление до 2 л крови со сгустками. При ревизии ранения сердца и перикарда не обнаружено, кровотечение из межреберной артерии остановлено. Начата реинфузия аутокрови пациентки (до 900 мл). Операционная рана ушита. В ходе верхнесрединной лапаротомии обнаружена рана размером 2 × 2 см в правой доле печени, которая была ушита Z-образным швом. Кровопотеря – до одного литра. Произведена реинфузия крови с цитратом натрия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная О. выписана из больницы через 18 суток с диагнозом: проникающее ножевое ранение живота, повреждение межреберной артерии, повреждение правой доли печени, состояние после торакотомии, лапаротомии, ушивания правой доли печени, геморрагический шок третьей степени.

В рассмотренных клинических случаях применялась новейшая оперативная тактика лечения, которая включала минимальный предоперационный период наблюдения и обследования. Преимуществом данного метода стало мини-инвазивное вмешательство и трансфузионное руководство на базе донорских компонентов крови: первостепенное введение свежзамороженной плазмы из расчета 10–20 мг/кг и при необходимости добавление

эритроцитарных сред вторым компонентом, что приводит к досрочному достижению значения гемоглобина выше порога трансфузии (> 90 г/л). Для этого была рассчитана степень тяжести общей кровопотери (ОК) в процентах с помощью усовершенствованной формулы Мооге, которая ранее была разработана Н.А. Пелиной [14]:

$$OK (\%) = (Ht_d - Ht_{\phi} : Ht_d) \times 100\%,$$

где Ht_d – гематокрит, справочная (средняя) величина для ♀ и ♂;

Ht_{ϕ} – гематокрит больного.

В послеоперационном периоде для лечения и профилактики кровотечения применялись препараты транексамовой кислоты в дозе 750 мг/сут, курс – от семи до десяти дней. В качестве антибактериальной терапии использовали цефалоспорины первого и третьего поколения – цефазолин в дозе 2 г/сут и цефтриаксон в дозе 1 г/сут, курс – шесть-семь дней. Выбор препаратов обусловлен их широким спектром действия.

Заключение

Для правильной диагностики и лечения необходима своевременная транспортировка, госпитализация и хирургическая помощь. При этом очень важно оказать помощь больному в период золотого часа, чтобы увеличить процент выживаемости и значительно снизить риск развития осложнений.

Оказание экстренной хирургической помощи пострадавшим с травмой груди и живота с учетом современных алгоритмов будет способствовать уменьшению частоты тромбогеморрагических осложнений и достижению устойчивого гемостаза, снижению длительности острой анемии и ранней стабилизации уровня гемоглобина. Для уменьшения токсического эффекта целесообразно переливание плазмы.

В остром посттравматическом периоде ранняя трансфузионная коррекция с использованием свежзамороженной плазмы позволит значительно увеличить уровень фибриногена после оперативных вмешательств. С целью коррекции острой кровопотери можно использовать донорские эритроциты.

Для повышения эффективности гемостатических механизмов организма целесообразно применять препараты транексамовой кислоты. После травмы в месте повреждения происходит мгновенная коагуляция путем накопления фибрина, а фибринолитическая система растворяет тромбы для предотвращения длительной окклюзии. Транексамовая кислота является мощным антифибринолитическим средством и увеличивает время растворения тромба. ☺

Литература

1. Соломяник И.А., Загородний Н.В., Родионова С.С. и др. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, организация травматолого-ортопедической помощи в РФ. М., 2022.
2. Пелина Н.А., Стяжкина С.Н., Проничев В.В., Неганова О.А. Влияние хирургической тактики и трансфузионной составляющей на течение раннего периода травматической болезни. Вестник современной клинической медицины. 2018; 11 (2): 34–37.
3. Пелина Н.А., Стяжкина С.Н., Аникин Н.Н. Трансфузионная тактика и частота развития осложнений позднего периода при травме груди и живота. Медицина в Кузбассе. 2019; 18 (1): 31–34.



4. Писаренко Л.В., Гуменюк С.А., Федотов С.А., Потапов В.И. Современные проблемы «золотого часа» в работе служб экстренной и скорой медицинской помощи и вероятный путь их решения. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021; 4: 60–70.
5. Стяжкина С.М., Бобылев М.К., Коршунов Д.В. Политравма в дорожно-транспортных происшествиях // Современные аспекты медицины и биологии. Материалы XI Межвузовской научной конференции молодых ученых и студентов. Ижевск, 2011.
6. Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Шанина И.С., Мерзлякова Д.А. Клинический случай сочетанных травм. Вопросы науки и образования. 2018; 7 (19): 255–257.
7. Стяжкина С.Н., Сыркина Н.В., Грязева А.С. и др. Анализ данных о пострадавших с травмами грудной клетки и брюшной полости. Научный альманах. 2015; 10-3 (12): 359–362.
8. Ситников В.А., Стяжкина С.Н. Трудные и нестандартные ситуации в хирургии. Новые технологии в медицине. Учебное пособие. Выпуск 3. Ижевск, 2006.
9. Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Брагина Е.Ю., Захарова Е.А. Сочетанные травмы. Вестник науки и образования. 2017; 3 (27): 55–57.
10. Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Саланкина А.Ю., Егорова Ю.С. Частота встречаемости торакоабдоминальных травм и их осложнений в Удмуртской Республике. Достижения науки и образования. 2018; 19 (41): 67–68.
11. Стяжкина С.Н., Пелина Н.А., Ситников В.А. и др. Основные методы лечения и профилактики осложнений при торакоабдоминальных травмах. Причины летальности при торакоабдоминальных травмах. Современные инновации. 2018; 6 (28): 78–80.
12. Стяжкина С.Н., Сыркина Н.В., Торопова Д.С. и др. Патология грудной клетки и брюшной полости, связанная с дорожно-транспортными происшествиями. Наука, техника и образование. 2015; 12 (18): 12–15.
13. Ермолаев Н.К., Маскин С.С., Боско О.Ю. и др. Структура летальности и анализ ошибок при сочетанной закрытой травме живота. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 7 (142): 177–181.
14. Пелина Н.А. Коррекция острой кровопотери как компонента оптимизации хирургического лечения травмы живота и груди: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2019.

Optimization of Complex Treatment of Chest and Abdominal Injuries in the Udmurt Republic

S.N. Styazhkina, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, N.A. Pelina², S.V. Sokovkina, PhD¹, M.D. Bayramkulov, PhD¹, I.I. Gaynetdinova¹, Yu.S. Bazhina¹

¹ Izhevsk State Medical Academy

² First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic

Contact person: Svetlana N. Styazhkina, interestent.4@gmail.com

Currently, thoracoabdominal injuries occupy the fourth place among the causes of disability and mortality of the population. Important criteria for the patient's survival is his rapid transportation (golden hour) to a specialized institution to provide qualified care and reduce the risk of complications. One of the most important manipulations during the provision of surgical care in the early post-traumatic period is the transfusion of blood components to compensate for acute or copious blood loss.

The purpose of this work is to analyze the provision of surgical care to patients with thoracoabdominal injuries, as well as to improve the results of surgical interventions.

Material and methods. The study included 120 case histories of patients admitted with chest and abdominal injuries who were treated in the surgical department of the budget healthcare institution of the Udmurt Republic 'First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Russian Federation' Izhevsk in 2022. The analysis of clinical, laboratory-instrumental and statistical data was carried out.

Results. In the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Russian Federation, about 110–120 surgical interventions are performed annually to patients with chest and abdominal injuries. At the same time, the postoperative mortality is 14–15%.

A retrospective analysis showed that in 15% of cases, indications for surgical interventions in patients with closed abdominal injuries were delayed, and diagnostic errors were 21%. With the timely application of instrumental diagnostic methods (laparoscopy, computed tomography, ultrasound), their number decreases every year. To determine the degree of blood loss in the acute post-traumatic period and the possibility of its further development, the modified Moore formula was used. Taking into account the obtained data, a preventive transfusion was carried out.

Conclusion. To reduce the number of complications and deaths in open or closed thoracoabdominal injuries, accurate and timely diagnosis and treatment appropriate to the patient's condition is necessary.

Keywords: abdominal and chest injuries, blood loss, transfusion correction, Moore formula, lethality



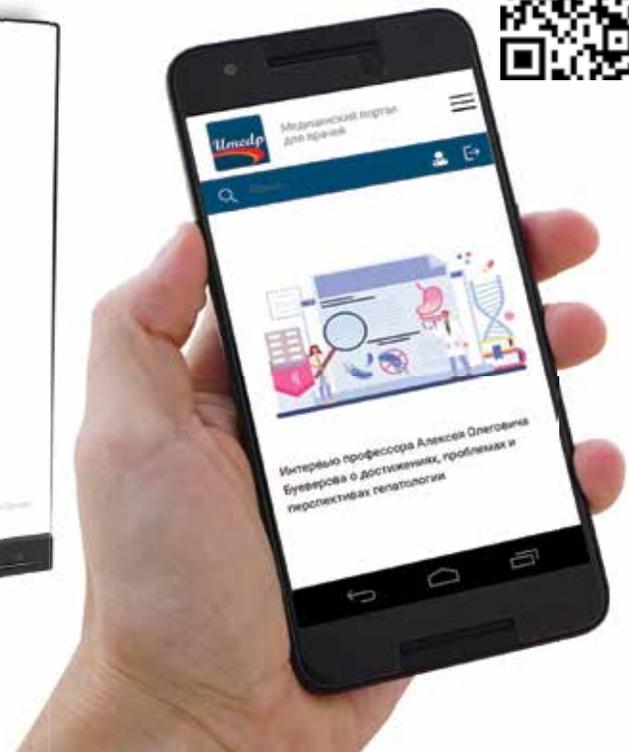
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>

<https://www.youtube.com/umedportal>



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Научный центр психического здоровья, Москва

Методика прекондиционирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, Е.В. Арутюнова², П.С. Коваленко, к.м.н.¹,
Е.В. Николаева, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С., Николаева Е.В. Методика preconditionирования сустава перед введением препаратов гиалуроновой кислоты кросс-линк ряда. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-24-30

Основные принципы preconditionирования целенаправленно используются в построении стратегии терапии ишемической болезни сердца. Изучение этого феномена важно в связи с возможностью совместного или последовательного применения линейной и сшитой форм гиалуроновой кислоты при патологии суставов, что позволит более полно реализовать не только ее лечебный, но и протективный потенциал, обеспечить preconditionирование сустава.

Гиалуроновая кислота является одним из компонентов синовиальной жидкости, относится к высокомолекулярным соединениям из группы гликозаминогликанов, способствует удержанию влаги и сохранению эластичности хряща. Изменение структуры и количества гиалуроновой кислоты в суставе сопровождается снижением защитной функции тканей сустава, обуславливает прогрессирование остеоартрита. Введение экзогенной гиалуроновой кислоты в полость сустава клинически и теоретически обоснованно. Это способно улучшить реологические свойства синовиальной жидкости, стимулировать синтез эндогенной гиалуроновой кислоты, сохранить подвижность сустава, снизить интенсивность боли. Как следствие, разработка и изучение разных терапевтических схем и комбинаций гиалуроновой кислоты являются закономерным шагом.

В статье рассмотрены роль гиалуроновой кислоты в организме и патогенетические механизмы подавления воспаления с ее участием, точки ее приложения и протективное воздействие на хрящ. Представлены результаты клинических исследований, подтверждающие ее положительный эффект при внутрисуставном введении в коленный и тазобедренный суставы.

Ключевые слова: феномен preconditionирования, остеоартрит коленных суставов, остеоартрит тазобедренных суставов, синовиальная жидкость, применение линейной и сшитой форм гиалуроновой кислоты

Термин «preconditionирование» широко используется в кардиологии и характеризует процесс метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии, которая возникает на фоне повторных кратковременных эпизодов снижения

поступления кислорода к тканям миокарда. Preconditionирование приводит к повышению устойчивости миокарда к последующей, более длительной ишемической атаке и позволяет уменьшить вероятность развития инфаркта миокарда или зону некроза.



Феномен ишемического прекондиционирования был открыт R. Lange и соавт. в 1984 г. В настоящее время его механизмы хорошо изучены. В частности, выделены три последовательные стадии: триггерная стадия (накопление в кардиомиоцитах биологических активных веществ), стадия внутриклеточной передачи сигнала и стадия реализации кардиопротективного эффекта [1].

Основные принципы феномена применяются для построения стратегии терапии ишемической болезни сердца. Наибольшее распространение получили локальное, дистантное прекондиционирование и прекондиционирование, вызванное физическими нагрузками, протективный эффект которых доказан и используется в кардиохирургии и клинической практике.

Опыт применения гиалуроновой кислоты (ГиК) при остеоартрите (ОА) свидетельствует, что инъекции сначала линейной, а затем сшитой ГиК, которая является наиболее устойчивой к ферментативной деградации, например препарата Флексотрон® Кросс, обеспечивают длительное сохранение полученных в ходе лечения результатов, отражая методика прекондиционирования сустава, расширяют возможности терапии данной патологии [2].

В последние годы в связи с увеличением доказательной базы в отношении биологических эффектов и влияния ГиК на воспаление и деградацию хряща интерес к препаратам данной группы неуклонно растет.

Гиалуроновая кислота – природное высокомолекулярное вещество из группы гликозаминогликанов, состоящее из повторяющихся фрагментов β -1,4-Д-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. ГиК представлена в разных тканях организма, является ключевым компонентом синовиальной жидкости, омывающей и питающей сустав [3]. Она обладает вязкоэластичностью и гигроскопичностью, то есть физико-химическими свойствами, которые позволяют ей действовать в качестве амортизатора при физической нагрузке, обеспечивать низкий коэффициент трения между суставными поверхностями и защищать суставной хрящ от повреждений и изнашивания [4]. Кроме того, ГиК определяет вязкоупругость синовиальной жидкости и тем самым помогает поддерживать гомеостаз тканей сустава, способствуя перемещению клеток и молекул в суставной полости [5]. Помимо чисто механических она обладает рядом молекулярных и клеточных эффектов, препятствующих повреждению хряща и структур сустава.

Гиалуроновая кислота является полимером, а значит, ее молекулы имеют различную молекулярную массу. В составе здоровой синовиальной жидкости представлена высокомолекулярная ГиК (ВМГиК) массой более 1000 кДа (1 млн Да). ВМГиК выступает в качестве внеклеточной сигнальной молекулы и участвует в таких клеточных процессах, как адгезия, миграция, пролиферация и выживание. По-видимому, концентрация и взаимодействие ГиК с ее основным клеточным рецептором CD44 играют значимую роль в канцерогенезе. Показано, что снижение уровня гиалуронансин-

тазы – фермента, участвующего в синтезе ГиК, а также сверхвысокие концентрации ГиК ассоциированы с подавлением роста опухолей, что, скорее всего, вызвано нарушением межклеточного взаимодействия или ограничением взаимодействия лигандов с клеточными рецепторами [6]. При изучении фибробластоподобных синовиоцитов, полученных от пациентов с ОА на ранних стадиях, обнаружено, что, воздействуя на CD44, ВМГиК способствовала снижению экспрессии генов интерлейкина (ИЛ) 8, индуцибельной синтазы оксида азота и фактора некроза опухоли α . Следовательно, ВМГиК может оказывать защитный эффект в виде снижения выработки провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ – ферментов, разрушающих хрящ и способствующих повреждению суставов при ОА [7].

Под воздействием воспалительных и других повреждающих факторов происходит разрушение крупных молекул ГиК с образованием низкомолекулярной ГиК (НМГиК) массой до 300 кДа [8].

В отличие от протективного эффекта ВМГиК низкомолекулярная ГиК усиливает дифференцировку и активацию макрофагов, синтез цито- и хемокинов, активацию NF κ B-опосредованной экспрессии генов эндотелиоза [9]. Взаимодействие НМГиК с Toll-подобными рецепторами (TLR), в первую очередь с TLR2 и TLR4, на синовиальных фибробластах, макрофагах и других иммунных клетках индуцирует выработку активных форм кислорода, а также высвобождение провоспалительных цитокинов, что способствует возникновению воспаления и повреждению тканей [9].

Как было отмечено выше, основным рецептором ГиК на поверхности клеток является CD44 и их взаимодействие играет существенную роль в воспалительных процессах и канцерогенезе. По-видимому, подвижность лейкоцитов (роллинг) опосредуется не только молекулами селектина, но и взаимодействием ГиК эндотелиоцитов с CD44 на поверхности Т-клеток. CD44 и ГиК также участвуют в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [9, 10]. Связывание ГиК и CD44 в хондроцитах способствует выживанию клеток и предотвращает деградацию хряща [11]. На мышинной модели показано, что взаимодействие ГиК и CD44 участвует в поддержании гомеостаза сустава. Нарушение такового приводит к повышенной восприимчивости сустава к воспалению и повреждению. Кроме того, взаимодействие ГиК и CD44 стимулирует аутофагию в хондроцитах – поддержание клеточного гомеостаза, который может замедлять возникновение и прогрессирование патологических состояний, таких как ОА [12]. Другим рецептором ГиК на поверхности клеток является CD168, или рецептор для ГиК-опосредованной подвижности (RHAMM). Этот рецептор способен взаимодействовать с рядом других молекул, включая CD44, рецептором белковых тирозинкиназ, рецептором трансформирующего фактора роста β и рецепторами других факторов роста. Подобные взаимодействия участвуют в регуляции клеточной миграции и трансформации, необходимых при реализации



воспалительных процессов. Кроме того, RHAMM внутриклеточно способен связываться с элементами цитоскелета и белками, регулирующими подвижность микротрубочек, что также влияет на регуляцию воспаления [13]. Активация RHAMM необходима для CD44-опосредованной миграции клеток при воспалении и заживлении повреждений [9]. Нарушение взаимодействия между ГиК и RHAMM способствует прогрессированию ОА. Так, связывание ГиК с RHAMM может стимулировать миграцию синовиоцитов, что указывает на их роль в развитии воспаления в суставе и ремоделировании тканей. Более того, взаимодействие ГиК и RHAMM имеет важное значение для миграции фибробластов и образования грануляционной ткани при заживлении ран и регенерации поврежденного сустава [14].

Еще один важный аспект непрямого влияния ГиК на суставное воспаление – регуляция процессов ангиогенеза с участием рецепторов CD44 и RHAMM. При этом направленность эффекта определяется концентрацией и молекулярной массой ГиК: высокие концентрация и молекулярная масса оказывают антиангиогенный эффект, тогда как низкая молекулярная масса, напротив, ассоциирована с усилением формирования капиллярной сети [15]. Неоангиогенез способствует хронизации воспаления: новые кровеносные сосуды поддерживают воспалительную реакцию, обеспечивая транспорт провоспалительных клеток и цитокинов к поврежденным тканям [16].

Подобный широкий спектр клеточных и молекулярных эффектов обуславливает перспективность применения ГиК при заболеваниях суставов.

Эффективности и безопасности ГиК, в том числе при ОА, было посвящено большое число исследований. Наиболее обширный пул данных накоплен в отношении использования ГиК при ОА коленного сустава. Так, в метаанализе результатов 68 исследований было показано, что внутрисуставное введение ГиК способствует уменьшению выраженности боли. Препараты ГиК с молекулярной массой 3000 кДа и более по эффективности и профилю безопасности превосходили препараты ГиК с молекулярной массой менее 3000 кДа. По мнению исследователей, несмотря на значительное сходство препаратов ГиК с низкой и высокой молекулярными массами, их следует рассматривать как две отличные друг от друга группы с разными эффектами [17]. Эта точка зрения была поддержана позднее. При проведении метаанализа в отношении применения ВМГиК при ОА коленного сустава было выдвинуто предположение, что объединение данных по результатам исследований препаратов НМГиК и ВМГиК может приводить к увеличению числа негативных исходов, поэтому следует оценивать эффекты этих препаратов по отдельности. Анализ результатов 14 исследований, включавших 2796 пациентов, позволил сделать вывод, что в отличие от внутрисуставного введения НМГиК при внутрисуставном введении ВМГиК наблюдается клинически значимое снижение боли [18]. Следует отметить, что при краткосрочной оценке у пациен-

тов с гонартрозом внутрисуставное введение ГиК оказалось менее эффективным, чем внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Однако через шесть месяцев в группе ГиК были получены значимо лучшие показатели в отношении интенсивности боли и индекса остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis – WOMAC) [19].

Представленные выше данные согласуются с результатами метаанализа, в ходе которого оценивалась терапевтическая траектория ГиК. Было отмечено, что развитие эффекта наблюдается спустя четыре недели после внутрисуставного введения препарата, максимальная выраженность эффекта – на восьмой неделе, окончание терапевтического воздействия – на 24-й [20]. Длительное сохранение терапевтического эффекта, благоприятный профиль безопасности [19, 21] позволяют рассматривать ГиК как наиболее предпочтительное средство по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами.

Объем и качество накопленных данных об эффективности и профиле безопасности внутрисуставного применения ГиК при гонартрозе способствовали тому, что в 2021 г. данный метод лечения был представлен в 20 различных клинических рекомендациях, в том числе в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), Канадской артроскопической ассоциации (AAC), Немецкого общества ортопедии и ортопедической хирургии (DGOOC), Американской академии семейных врачей (AAFP) и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Однако следует отметить, что Американская коллегия ревматологов (ACR), Королевская австралийская коллегия врачей общей практики (RACGP) и британский Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) пока воздерживаются рекомендовать ГиК при ОА коленного сустава, объясняя это недостаточностью имеющихся доказательств [22].

Данные о применении ГиК при патологии других суставов более ограничены. В литературе представлены четыре метаанализа о применении ГиК при ОА тазобедренного сустава, два из которых, суммарно включавших 19 исследований, поддерживают введение ГиК. Одна из этих работ включала только исследования с ВМГиК [23]. При ОА тазобедренного сустава препараты ВМГиК обеспечивали облегчение боли и функциональное улучшение, оцениваемое по индексу Лекена [23]. Однако полученные результаты не позволили выделить этот метод лечения как предпочтительный. В другой работе проведено сравнение препаратов ГиК с разной молекулярной массой [24]. Наилучшие результаты в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения значений индекса Лекена продемонстрировали препараты ВМГиК. В других двух



метаанализах, суммарно включавших 13 исследований, эффективность ГиК оказалась сопоставимой с эффективностью плацебо [25, 26].

Аналогичные результаты получены для ОА плечевого сустава [27].

При анализе восьми работ, в которых сравнивалась эффективность ГиК и глюкокортикоидов при темпоромандибулярном ОА, показатель успешности лечения, равный доле пациентов, у которых отмечались ослабление боли и/или улучшение подвижности в височно-нижнечелюстном суставе, оцениваемое по ширине открывания рта, напротив, был выше в группе ГиК [28]. Инъекции ГиК также применялись у пациентов с ревматоидным артритом при поражении коленного сустава, с адгезивным капсулитом плечевого сустава, с болезнью Кашина – Бека [29–32].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на возможность включения инъекционных форм ГиК в клиническую практику. Во многом это связано с наличием преимуществ перед другими препаратами.

Следует отметить, что наибольшая доказательная база собрана в отношении лечения ОА коленного сустава. Для ОА другой локализации или патологии суставов вследствие других заболеваний данных пока недостаточно.

Закономерным шагом в совершенствовании терапевтического подхода является разработка и изучение различных схем и комбинаций с использованием ГиК. Установлено, что многократное внутрисуставное введение ГиК при ОА коленного сустава обеспечивает более выраженное уменьшение болевого синдрома, чем однократная инъекция. При анализе результатов 30 исследований с участием 5848 пациентов, в которых сравнивалась эффективность ГиК с эффективностью других вмешательств (в основном с внутрисуставным введением физиологического раствора), показано, что наилучший результат в отношении облегчения боли демонстрировала схема с введением ГиК от двух до четырех раз [33].

Еще одной стратегией поиска наилучших терапевтических результатов является модификация самих препаратов, в первую очередь с использованием технологий конъюгации и синтеза полимеров с перекрестными сшивками. Конъюгация представляет собой модификацию путем присоединения молекулы к цепи ГиК через ковалентную связь. Перекрестная сшивка означает образование соединений, связывающих цепи нативной или конъюгированной ГиК через две ковалентные связи или более. Разработка такой модифицированной ГиК позволяет сочетать ее терапевтические эффекты с эффектами других препаратов, а также корректировать ее собственные характеристики – от реологических до биологических [34].

В настоящее время получены положительные результаты применения конъюгированных препаратов ГиК с дексаметазоном [35] и метотрексатом [36]. В отношении перекрестно-сшитой ГиК экспериментальные данные, полученные на моделях ОА

у животных [36], а также у пациентов с ОА [37, 38], позволяют предположить, что ее применение обеспечивает более длительный терапевтический эффект. Так, в одной из работ максимальное снижение боли и улучшение функционального состояния отмечались через пять месяцев после введения препарата, а максимальное уменьшение скованности – через восемь месяцев [38].

Если у обычного препарата линейной ГиК исчезновение терапевтического эффекта наблюдалось на 24-й неделе после введения [20], то у перекрестно-сшитой ГиК значимое терапевтическое воздействие сохранялось как минимум в полтора раза дольше, положительный эффект – через девять месяцев от начала лечения [39].

В литературе представлены данные о совместном и последовательном применении линейной и сшитой форм ГиК. При их последовательном введении с интервалом одна неделя и повторном введении через шесть месяцев отмечалось улучшение функциональных показателей по индексу WOMAC, увеличение диапазона движений, снижение выраженности боли, а также концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-9, ИЛ-17 и др.) в плазме крови и синовиальной жидкости, увеличение толщины хрящевой пластинки по данным ультразвукового исследования. Значимым представляется и то, что указанные эффекты сохранялись через 12 месяцев от начала экспериментальной части исследования [2]. Подобное последовательное применение линейной и сшитой форм ГиК позволяет более полно реализовать ее возможности, раскрыть протективный потенциал и обеспечить прекондиционирование сустава.

Развитие концепции вискоsupplementation – введения экзогенной ГиК в полость сустава – патогенетически обоснованно и клинически целесообразно, поэтому данный терапевтический метод занимает все большее место в практике ревматологов и травматологов-ортопедов. Доклинические и клинические исследования демонстрируют эффективность (уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение функционального состояния сустава) инъекций ГиК при различных нозологических формах, сопровождающихся патологией структур сустава, а также хороший профиль их безопасности. Тем не менее выбор оптимальной концентрации, молекулярной массы и режима дозирования ГиК требует дополнительных исследований.

Весьма перспективным направлением представляется разработка и внедрение препаратов модифицированной ГиК и ее сочетаний с линейной ГиК. Использование подобных схем может обеспечить пролонгацию и стабилизацию терапевтического эффекта, а следовательно, уменьшить кратность введения препаратов. Как следствие, повысится безопасность лечения и приверженность ему. Кроме того, сократятся траты на терапию.

На российском фармацевтическом рынке представлены препараты гиалуроната натрия 1%, 10 мг/мл, 3 мл



(Флексотрон® Форте), 1,6%, 16 мг/мл, 2 мл (Флексотрон® СМАРТ), 2%, 20 мг/мл, 3 мл с поперечными кросс-линк связями (Флексотрон® Кросс), с помощью которых может быть обеспечено совместное последовательное введение линейной и сшитой форм ГиК.

Для более подробного изучения эффективности такого терапевтического подхода необходимы дальнейшие исследования. Речь, в частности, идет об определе-

нии режимов дозирования, частоты введения, а также возможности использования у коморбидных пациентов. ☺

Конфликт интересов

Статья спонсируется компанией АО «СИСТЕМА ПЛЮС».

Спонсор участвовал в разработке проекта,

а также в принятии решения о публикации статьи.

Конфликт интересов не повлиял на результаты работы.

Литература

1. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 96–103.
2. Barbieri E., Capparucci I., Mannello F., et al. Efficacy of a treatment for gonarthrosis based on the sequential intra-articular injection of linear and cross-linked hyaluronic acids. MLTJ. 2019; 9 (4): 606–614.
3. Abatangelo G., Vindigni V., Avruscio G., et al. Hyaluronic acid: redefining its role. Cells. 2020; 9 (7): 1743.
4. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. Front. Vet. Sci. 2019; 6: 192.
5. Cowman M.K., Schmidt T.A., Raghavan P., Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. F1000Res. 2015; 4: 622.
6. Itano N., Sawai T., Atsumi F., et al. Selective expression and functional characteristics of three mammalian hyaluronan synthases in oncogenic malignant transformation. J. Biol. Chem. 2004; 279 (18): 18679–18687.
7. Wang C.T., Lin Y.T., Chiang B.L., et al. High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14 (12): 1237–1247.
8. Soltes L., Mendichi R. Molecular characterization of two host-guest associating hyaluronan derivatives. Biomed. Chromatogr. 2003; 17 (6): 376–384.
9. Misra S., Hascall V.C., Markwald R.R., Ghatak S. Interactions between hyaluronan and its receptors (CD44, RHAMM) regulate the activities of inflammation and cancer. Front. Immunol. 2015; 6: 201.
10. Petrey A.C., de la Motte C.A. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. Front. Immunol. 2014; 5: 101.
11. Knudson C.B., Knudson W. Cartilage proteoglycans. Semin. Cell Dev. Biol. 2001; 12 (2): 69–78.
12. Duan R., Xie H., Liu Z.Z. The role of autophagy in osteoarthritis. Front. Cell Dev. Biol. 2020; 8: 608388.
13. Assmann V., Jenkinson D., Marshall J.F., Hart I.R. The intracellular hyaluronan receptor RHAMM/IHABP interacts with microtubules and actin filaments. J. Cell Sci. 1999; 112 (Pt. 22): 3943–3954.
14. Dicker K.T., Gurski L.A., Pradhan-Bhatt S., et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater. 2014; 10 (4): 1558–1570.
15. Sattar A., Kumar S., West D.C. Does hyaluronan have a role in endothelial cell proliferation of the synovium? Semin. Arthritis Rheum. 1992; 22 (1): 37–43.
16. Savani R.C., Cao G., Pooler P.M., et al. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. J. Biol. Chem. 2001; 276 (39): 36770–36778.
17. Altman R.D., Bedi A., Karlsson J., et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. Am. J. Sports Med. 2016; 44 (8): 2158–2165.
18. Hummer C.D., Angst F., Ngai W., et al. High molecular weight intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. BMC Musculoskelet. Disord. 2020; 21 (1): 702.
19. He W.W., Kuang M.J., Zhao J., et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. Int. J. Surg. 2017; 39: 95–103.
20. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (6): 611–619.
21. Miller L.E., Bhattacharyya S., Parrish W.R., et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials involving more than 8,000 patients. Cartilage. 2021; 13 (1 Suppl.): 351S–363S.
22. Phillips M., Bhandari M., Grant J., et al. A systematic review of current clinical practice guidelines on intra-articular hyaluronic acid, corticosteroid, and platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: an international perspective. Orthop. J. Sports Med. 2021; 9 (8): 23259671211030272.
23. Ebad Ali S.M., Farooqui S.F., Sahito B., et al. Clinical outcomes of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for hip osteoarthritis – a systematic review and meta-analysis. J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2021; 33 (2): 315–321.
24. Wu Y.Z., Huang H.T., Ho C.J., et al. Molecular weight of hyaluronic acid has major influence on its efficacy and safety for viscosupplementation in hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Cartilage. 2021; 13 (1 Suppl.): 169S–184S.
25. Leite V.F., Daud Amadera J.E., Buehler A.M. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of the efficacy on pain and disability, and the occurrence of adverse events. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018; 99 (3): 574–583.e1.

Бионический Флексотрон® КРОСС

первый в России
бионический
Кросс-Линк
препарат



... И НЕОБЫЧНЫЙ КРОСС!

Технология **СНАР**

— «Клубок» скрученных цепей молекул ГК — Ковалентная связь



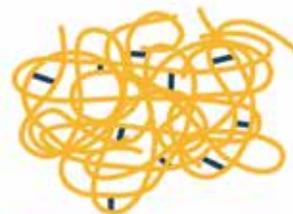
Линейная ГК



«Клубок» скрученных
цепей молекул ГК



Кросс-линкер



Бионический Кросс-Линк
(прочная комбинация скрученных цепей
молекул ГК и ковалентных связей)



ПАЛИТРА
ЛОКАЛЬНАЯ
ИНЪЕКЦИОННАЯ
ТЕРАПИЯ



26. Liao Y.Y., Lin T., Zhu H.X., et al. Intra-articular viscosupplementation for patients with hip osteoarthritis: a meta-analysis and systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 6436–6445.
27. Zhang B., Thayaparan A., Horner N., et al. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2019; 28 (3): 596–606.
28. Liu Y., Wu J., Fei W., et al. Is there a difference in intra-articular injections of corticosteroids, hyaluronate, or placebo for temporomandibular osteoarthritis? *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 76 (3): 504–514.
29. Saito S., Kotake S. Is there evidence in support of the use of intra-articular hyaluronate in treating rheumatoid arthritis of the knee? A meta-analysis of the published literature. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19 (5): 493–501.
30. Mao B., Peng R., Zhang Z., et al. The effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Orthop. Surg. Res.* 2022; 17 (91): 128.
31. Yu F.F., Xia C.T., Fang H., et al. Evaluation of the therapeutic effect of treatment with intra-articular hyaluronic acid in knees for Kashin – Beck disease: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (6): 718–725.
32. Хачумова К.Г., Лыткина К.А., Ильина Е.Ю. Болезнь Кашина – Бека: диагностика, дифференциальный диагноз. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2010; 6: 15–19.
33. Concoff A., Sancheti P., Niazi F., et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18 (1): 542.
34. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: a review. *Engineered Regeneration.* 2020; 1: 102–113.
35. Zhang Z., Wei X., Gao J., et al. Intra-articular injection of cross-linked hyaluronic acid-dexamethasone hydrogel attenuates osteoarthritis: an experimental study in a rat model of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (4): 411.
36. Seo J., Park S.H., Kim M.J., et al. Injectable click-crosslinked hyaluronic acid depot to prolong therapeutic activity in articular joints affected by rheumatoid arthritis. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019; 11 (28): 24984–24998.
37. Elmorsy S., Funakoshi T., Sasazawa F., et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (1): 121–127.
38. Blicharski T., Łukasiak P., Plebanski R., et al. Efficacy and safety of intra-articular cross-linked sodium hyaluronate for the treatment of knee osteoarthritis: a prospective, active-controlled, randomized, parallel-group, double-blind, multicenter study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (8): 2982.
39. Bashaireh K., Naser Z., Hawadya K.A., et al. Efficacy and safety of cross-linked hyaluronic acid single injection on osteoarthritis of the knee: a post-marketing phase IV study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 2063–2072.

The Method of Preconditioning the Joint Before the Introduction of Cross-Link Hyaluronic Acid Preparations

I.S. Dydykina, PhD¹, Ye.V. Arutyunova², P.S. Kovalenko, PhD¹, Ye.V. Nikolayeva, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Scientific Center of Mental Health, Moscow

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina_is@mail.ru

The basic principles of preconditioning are purposefully used in the construction of a strategy for the treatment of coronary heart disease. The study of this phenomenon is important in connection with the possibility of common or sequential use of linear and cross-linked forms of hyaluronic acid in joint pathology, which makes it possible to realize more fully not only its therapeutic, but also its protective potential, to ensure the preconditioning of the joint.

Hyaluronic acid is one of the components of synovial fluid, belongs to high-molecular compounds from the group of glycosaminoglycans, promotes moisture retention and preservation of cartilage elasticity. Changes in the structure and amount of hyaluronic acid in the joint are accompanied by the decrease in the protective function of the joint tissues, causing the progression of osteoarthritis. The introduction of exogenous hyaluronic acid into the joint cavity is clinically and theoretically justified. This makes it possible to improve the rheological properties of synovial fluid, stimulate the synthesis of endogenous hyaluronic acid, preserve joint mobility, and reduce the intensity of pain. As a consequence, the development and study of different therapeutic schemes and combinations of hyaluronic acid is a natural step.

The article discusses the role of hyaluronic acid in the body and the pathogenetic mechanisms of suppressing inflammation with its participation, the points of its application and the protective effect on cartilage. Presented the results of clinical studies confirming its positive effect with intra-articular injection into the knee and hip joints.

Keywords: phenomenon of preconditioning, osteoarthritis of the knee joints, osteoarthritis of the hip joints, synovial fluid, use of linear and cross-linked forms of hyaluronic acid

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)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

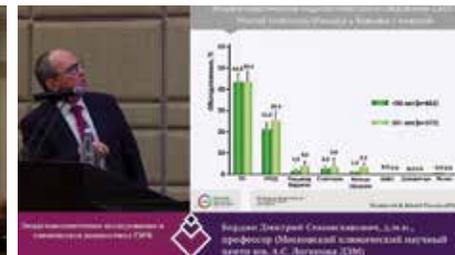


Изображения в 2 окна (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

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



Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19

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

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

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Лечение ревматоидного артрита в период пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-32-40

Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом, составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения и смертельного исхода инфекции. У больных ревматоидным артритом тяжелое течение COVID-19 и смерть от него наряду с классическими факторами неблагоприятного прогноза обусловлены активным воспалением, а также приемом иммуносупрессивной терапии.

В статье представлены результаты дифференцированного изучения фармакологических методов лечения ревматоидного артрита, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом COVID-19.

Подчеркивается, что в эпоху COVID-19 при выборе тактики лечения пациентов с ревматоидным артритом необходимо серьезно оценивать соотношение риска и пользы противоревматических препаратов, в том числе ритуксимаба, учитывая его ассоциацию с тяжелыми исходами инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, ревматоидный артрит, генно-инженерная биологическая терапия, базисные противовоспалительные препараты, метотрексат, ритуксимаб, глюкокортикоиды

Введение

Доказано, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), в том числе с ревматоидным артритом (РА), составляют группу высокого риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения, включая развитие COVID-19-ассоциированного гипертонического синдрома, обуславливающего необходимость госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и смертельного исхода инфекции. Первичный анализ базы данных Глобального ревматологического альянса (COVID-19 Global Rheumatology Alliance – C19-GRA) показал, что в рамках мультивариантной модели ведущими факторами риска госпитализации больных ИВРЗ по поводу COVID-19 были возраст старше 65 лет (относительный риск (ОР) 2,56 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,62–4,04), артериальная гипертензия (АГ) или другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (ОР 1,86 (95% ДИ 1,23–2,81)), болезни легких (ОР 2,48 (95% ДИ 1,55–3,98)), сахарный диабет (ОР 2,61 (95% ДИ 1,39–4,88)), хроническая почечная недостаточность (ОР 3,02 (95% ДИ 1,21–7,54)) [1].

Однако наряду с указанными выше классическими факторами риска неблагоприятного прогноза тяжелое течение и смерть от COVID-19 у пациентов с РА связаны с активностью воспаления, а также применением иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК), ритуксимаба и, вероятно, ингибиторов янус-киназы (JAK) (табл. 1) [1–15].

Согласно данным некоторых исследований, на старте пандемии риск госпитализации или неблагоприятного исхода у пациентов с РА на 75% превышал таковой у лиц без ревматического анамнеза [16]. Результаты наблюдательных исследований подтвердили необходимость дифференцированного изучения фармакологических методов лечения РА, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом COVID-19.

Ритуксимаб

По мнению большинства исследователей, ритуксимаб (РТМ), широко применяемый для лечения РА, ассоциирован с неблагоприятным исходом COVID-19 (табл. 2) [5, 6, 10, 12, 13, 17–26].

Таблица 1. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход
R.H. Haberman и соавт. [2]	Проспективное когортное	РА (47 пациентов) СПА (56 пациентов)	Госпитализация – 26,0% Смертность – 4,0% Риск госпитализации связан с приемом ГК (ОШ 26,22), ингибиторов JAK (ОШ 10,23)
R. Conway и соавт. [3]	Регистр C19-GRA	РА (37 пациентов) Другие РМЗ (74 пациента)	Госпитализация – 45,6% Смертность – 9,6% Риск госпитализации связан с возрастом (ОШ 1,06), наличием коморбидности (ОШ 1,93), приемом ГК (ОШ 15,01)
K.M. D'Silva и соавт. [4]	Многоцентровое	РА (1181 пациент) Другие САРЗ (1198 пациентов)	Риск госпитализации (ОР 1,14), поступления в ОРИТ (ОР 1,320), ОПН (ОР 1,81), венозного тромбоза (ОР 1,74) Отсутствие риска ИВЛ и смерти
M. Gianfrancesco и соавт. [1]	Регистр C19-GRA	РА (230 пациентов) Другие РМЗ (370 пациентов)	Госпитализация – 46,0% Смертность – 9,0% Риск госпитализации связан с приемом ГК ≥ 10 мг/сут (ОШ 2,05), отсутствие связи с монотерапией тБПВП, комбинированной терапией БПВП с ГИБП и тБПВП, приемом НПВП Снижение риска при лечении ингибиторами ФНО- α (ОШ 0,40)
A. Strangfeld и соавт. [5]	Регистр C19-GRA	РА (1394 пациента) Другие РМЗ (2335 пациентов)	Госпитализация – 49,0% Смертность – 10,5% Риск смерти по сравнению с монотерапией МТ связан с пожилым возрастом (ОР 3,0), мужским полом (ОР 1,46), наличием ССЗ (ОР 1,68), ИЗЛ/ХОБЛ (ОР 1,68), приемом ГК ≥ 10 мг/сут (ОР 1,69), высокой/умеренной активностью процесса (ОР 1,87), лечением иммуносупрессивными препаратами, такими как АЗА, ММФ, ЦФ, ЦсА (ОР 2,22), отсутствием приема БПВП (ОР 2,11)
J.A. Sparks и соавт. [6]	Регистр C19-GRA	РА (2896 пациентов)	Госпитализация – 21,0% Смертность – 5,5% Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α : ингибиторы JAK (ОР 2,06) Отсутствие связи: АБЦ, ингибиторы ИЛ-6
B.R. England и соавт. [7]	Когортное	РА (33 886 пациентов) Контроль (33 886 человек)	Риск COVID-19 (ОР 1,25), госпитализации или смерти (ОР 1,35), госпитализации или смерти при приеме ГИБП/тБПВП и ГК (ОР 2,12)
C.D.L. Marques и соавт. [8]	Многоцентровое наблюдательное когортное	РА (95 пациентов) Другие РМЗ (239 пациентов)	Госпитализация – 33,0% Пребывание в ОРИТ – 15,0% ИВЛ – 10,5% Смертность – 8,4% Риск смерти связан с пульс-терапией МП или ЦФ
R. Cordtz и соавт. [9]	Когортное	РА (29 440 пациентов) Другие РМЗ (28 612 пациентов) Популяционный контроль (4,54 млн человек)	При РА риск госпитализации (ОР 1,72) и тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,43)

Таблица 1. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА (окончание)

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход
FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [10]	Когортное	РА (213 пациентов) Другие РМЗ (481 пациент)	Тяжелое течение – 12,5% Госпитализация – 37,0% Смертность – 8,3% Риск смерти (ОШ 1,45), тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с возрастом (ОШ 1,08), АГ (ОШ 1,86), ИМТ (ОШ 1,07), приемом ГК (ОШ 1,97), ММФ (ОШ 6,6)
R. Hasseli и соавт. [11]	Регистр	РА (225 пациентов) Другие РМЗ (243 пациента)	Риск госпитализации связан с возрастом > 65 лет (ОШ 2,24), наличием ССЗ (ОШ 3,36), ИЗЛ/ХОБЛ (ОШ 2,97), ОПН (ОШ 2,96), умеренной/высокой активностью процесса (ОШ 1,96), приемом ГК > 5 мг/сут (ОШ 3,67)
R. Raiker и соавт. [12]	Сравнительное когортное	РА (9730 пациентов) Контроль COVID-19 (656 979 человек)	Увеличение риска смерти (ОР 2,11), госпитализации (ОР 1,60), в том числе в ОРИТ (ОР 1,86), ИВЛ (ОР 1,62), ОРДС (ОР 1,89), ОПН (ОР 2,13), тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,89), ишемического инсульта (ОР 2,62), венозных тромбозов (ОР 2,30), сепсиса (ОР 1,97) Риск госпитализации связан с лечением ингибиторами ИЛ-6 (ОР 1,5)
H. Bower и соавт. [13]	Национальный мультирегистр	РА (53 455 пациентов) Другие ХА (57 112 пациентов) Популяционный контроль (484 277 человек)	Госпитализация в целом при РА (ОР 1,21), при других ХА (ОР 1,16) Госпитализация вследствие COVID-19 при РА (ОР 1,40), при других ХА (ОР 1,20), приеме РТМ (ОР 1,03), ингибиторов JAK (ОР 2,72) Поступление в ОРИТ (COVID-19) при РА (ОР 1,53) Смертность в целом при РА (ОР 1,18), приеме ингибиторов JAK (ОР 1,30) Смертность вследствие COVID-19 при РА (ОР 1,27), приеме ингибиторов JAK (ОР 10,03)
V.K. Bourgnia и соавт. [14]	Национальный регистр	РА (40 014 пациентов) Другие ИВРЗ (34 956 пациентов) Популяционный контроль (200 070 человек)	При РА заболеваемость (ОШ 1,33), госпитализация (ОШ 1,55), смертельный исход (ОШ 1,47)
Z. Izadi и соавт. [15]	Когортное	РА (2146 пациентов) Другие ИОВЗ (3931 пациент)	Госпитализация/смерть (группа сравнения – ингибиторы ФНО-α): ингибиторы ФНО-α + АЗА/6-меркаптопурин (ОШ 1,74), АЗА/6-меркаптопурин (ОШ 1,84), МТ (ОШ 2,0), ингибиторы JAK (ОШ 1,82)

Примечание: СпА – спондилоартриты; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ОПН – острая почечная недостаточность; тБПВП – таргетные базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ММФ – микофенолата мофетил; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин А; ХА – хронический артрит; ИМТ – индекс массы тела; МП – метилпреднизолон; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания.

В когортном исследовании, проведенном во Франции в начале пандемии J. Avouac и соавт. [17], было обнаружено, что у получавших РТМ вероятность тяжелого течения COVID-19 в три раза превышала таковую у принимавших другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП). В исследовании J.A. Sparks и соавт. с участием пациентов с РА показано, что при использовании РТМ шансы госпитализации повышались в пять раз, а частота таких неблагоприятных событий, как потребность в оксигенации/вентиляции или смерть, – в три раза по сравнению с получением ингибиторов ФНО- α [6]. Аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, N. Singh и соавт. обнаружили, что у пациентов с РА использование РТМ привело к двукратному увеличению шанса госпитализации, пятикратному увеличению шанса госпитализации в отделение интенсивной терапии, трехкратному увеличению шанса проведения инвазивной вентиляции легких по сравнению с использованием стандартных БПВП (стБПВП) [23]. Связь между использованием моноклональных антител против CD20 (РТМ, окрелизумаб) и исходами COVID-19 была оценена в ходе метаанализа результатов 22 исследований. В частности, установлено существенное увеличение риска тяжелого течения (отношение шансов (ОШ) 2,95 (95% ДИ 2,30–3,78)) и смерти (ОШ 2,14 (95% ДИ 1,37–3,35)) среди пациентов с COVID-19, получавших моноклональные антитела против CD20. Дополнительный анализ, который был сосредоточен на исследованиях, включавших пациентов с верифицированным COVID-19, подтвердил повышенный риск, связанный с использованием моноклональных антител против CD20, – ОШ 2,61 (95% ДИ 1,92–3,56) и 1,90 (95% ДИ 1,08–3,35) соответственно. Эти результаты согласуются между различными подгруппами, включая пациентов с РА [27]. Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и смерти, связанный с применением моноклональных антител против CD20, можно объяснить потенциальным влиянием препаратов данной группы на иммунный ответ. Анти-CD20-терапия нацелена на В-клетки, которые отвечают за выработку антител, в том числе участвующих в нейтрализации вирусов, таких как SARS-CoV-2. При типичном иммунном ответе на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, В-клетки вырабатывают иммуноглобулины М и G, которые специфически нацелены на шиповидный белок вируса. Эти нейтрализующие антитела играют решающую роль в предотвращении проникновения вируса и заражения здоровых клеток, тем самым ограничивая тяжесть инфекции. Однако моноклональные антитела против CD20 истощают или подавляют В-клетки, что снижает выработку антител. В результате запуск необходимого иммунного ответа для нейтрализации репликации SARS-CoV-2 может быть нарушен, как следствие, организм не сможет эффективно бороться с вирусом [27]. Снижение эффективности нейтрализации вируса, вызванное терапией анти-CD20, также способно привести к длительной вирусной репликации и более высоким вирусным нагрузкам, что влечет за собой усугубление тяжести заболевания. Кроме того, отсут-

ствие устойчивого ответа антител может задержать клиренс вируса и увеличить риск развития осложнений, таких как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ассоциированные с необходимостью кислородной поддержки и проведения интенсивной терапии. Ослабление иммунного ответа на фоне анти-CD20-терапии также повышает восприимчивость к вторичным инфекциям. Сочетание нарушения выработки антител и длительного присутствия вируса может создать благоприятные условия для возникновения оппортунистических инфекций, что еще больше утяжелит клиническое течение и прогноз COVID-19.

Считается, что риск развития тяжелых осложнений COVID-19, ассоциированных с приемом РТМ, с течением времени может уменьшиться. Так, N. Singh и соавт. выявили, что у пациентов с РА, получивших РТМ более чем за 180 дней до заболевания COVID-19, показатели смертности были значительно ниже, чем у принимавших РТМ за 30 дней и менее до инфекции [23]. Тем не менее в период пандемии решение об инициации анти-В-клеточной терапии должно быть взвешенным. Индивидуальные решения о лечении, основанные на характеристиках пациента и тяжести заболевания, имеют решающее значение для обеспечения безопасности больного и достижения оптимальных результатов [27].

Другие генно-инженерные биологические препараты

Имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на прогноз COVID-19 у больных РА разрозненны и требуют уточнения.

В исследовании Z. Izadi и соавт., включавшем 6077 пациентов с ИВРЗ, в том числе 2146 – с РА, монотерапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ассоциировалась с более низкими шансами госпитализации или смертельного исхода по сравнению с другими методами лечения, включая применение ингибиторов ФНО- α в сочетании с БПВП, отдельное применение метотрексата (МТ) и ингибиторов JAK [15]. В исследовании M. Gianfrancesco и соавт., проведенном в начале пандемии, монотерапия ингибиторами ФНО- α была связана с более низкой вероятностью госпитализации (ОШ 0,40 (95% ДИ 0,19–0,81)) по сравнению с неполучением базисной противовоспалительной или иной генно-инженерной терапии [1]. Полученные результаты подкрепляют данные исследований гистологических образцов, полученных из лимфатических узлов от пациентов, умерших от COVID-19. Так, в указанных образцах было обнаружено большое содержание ФНО- α [28].

Таким образом, ингибиторы ФНО- α уменьшают выраженность проявлений системного воспалительного ответа при COVID-19, однако высокий риск инфекционных осложнений, свойственный этой группе противоревматических препаратов, препятствует их широкому применению для лечения SARS-CoV-2-инфекции.

Не утяжеляло течения COVID-19 и плановое применение ингибиторов рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 или абатацепта (АБЦ) [6]. Так, в ходе рандомизированных клинических исследований у пациентов с COVID-19 ингибитор рецептора ИЛ-6 тоцилизумаб значительно снижал смертность от всех причин (ОР 0,89 (95% ДИ 0,81–0,98); $p = 0,03$), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР 0,80 (95% ДИ 0,71–0,90); $p = 0,001$), продолжительность стационарного лечения ($p = 0,01$) [29]. Абатацепт и инфликсимаб также ассоциировались с уменьшением реабилитационного периода и статистически значимо увеличивали выживаемость пациентов при COVID-19 (ОШ 0,62 (95% ДИ 0,41–0,94) и 0,9 (95% ДИ 0,39–0,90) соответственно) [30, 31].

Следовательно, ингибиторы ФНО- α , ингибиторы рецептора ИЛ-6 и АБЦ как относительно безопасные препараты в отношении риска развития тяжелых осложнений COVID-19 могут рассматриваться для рутинного лечения РА.

Ингибиторы янус-киназ

Данные о влиянии таргетных препаратов на течение COVID-19 у больных РА противоречивы. В исследовании J.A. Sparks и соавт. у пациентов с РА, систематически принимавших ингибиторы JAK, риск тяжелого течения COVID-19 (госпитализация/потребность в кислороде/смерть) оказался в два раза выше, чем у получавших ингибиторы ФНО- α [6]. Согласно данным Н. Bower и соавт., ингибиторы JAK ассоциировались с более высоким риском госпитализации или смертельного исхода [13]. Однако эти результаты необходимо интерпретировать с учетом малого размера когорты участников исследования. В работе J.R. Curtis и соавт. достоверной связи между плановой терапией препаратом из группы ингибиторов JAK и потребностью в госпитализации не выявлено [32]. В крупном когортном исследовании RECOVERY показано, что 28-дневная смертность среди пациентов с COVID-19, впервые получавших барицитиниб наряду со стандартными методами лечения, была на 13% ниже, чем в контрольной группе [33].

Таким образом, в основе влияния планового лечения ингибиторами JAK на неблагоприятный исход COVID-19 может лежать ухудшение вирусного клиренса. В то же время применение препаратов данной группы у пациентов с гипервоспалением способно предотвратить развитие дыхательной недостаточности и других органных осложнений.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Используемые для лечения РА базисные противовоспалительные препараты не утяжеляют течение COVID-19, за исключением сульфасалазина. Согласно результатам, полученным А. Strangfeld и соавт., в группе пациентов с РА сульфасалазин ассоциировался с более высоким шансом смерти от COVID-19 по сравнению с метотрексатом [5]. Такие результаты отчасти могут

быть обусловлены преимущественным назначением сульфасалазина как препарата с низким иммуносупрессивным эффектом лицам с высоким риском заражения SARS-CoV-2. Однако данные регистра SECURE-IBD также показали повышенный риск тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших сульфасалазин, – скорректированное ОШ (сОШ) 3,1 (95% ДИ 1,3–7,7) против 0,9 (95% ДИ 0,4–2,2) для применявших ингибиторы ФНО- α [34]. Предположительно, сульфасалазин может подавлять выработку интерферона I плазматическими дендритными клетками и таким образом уменьшать вирусный клиренс. Сообщения об увеличении риска возникновения опоясывающего герпеса у пациентов с РА, принимавших сульфасалазин, могут указывать на более широкое влияние препарата на иммунный ответ при вирусных инфекциях, чем это считалось ранее [35]. Другой БПВП, гидроксихлорохин, на ранних этапах пандемии позиционировался как потенциальный терапевтический агент у пациентов с COVID-19, однако в ходе исследований он не продемонстрировал необходимой клинической эффективности [5, 36]. В то же время иммуносупрессивное действие гидроксихлорохина у пациентов с РА менее выражено по сравнению с таковым других БПВП, поэтому он является препаратом выбора при необходимости минимизировать риск инфицирования.

В отношении других БПВП, таких как лефлуномид или азатиоприн (АЗА), получено небольшое количество данных, позволяющих сделать вывод об относительной безопасности этих препаратов. Поэтому существует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Глюкокортикоиды

Несмотря на то что ГК включены в рекомендации по лечению COVID-19, их рутинное применение увеличивает риск развития тяжелых осложнений.

Данные исследования RECOVERY указывают на то, что применение дексаметазона в дозе 6 мг/сут в течение десяти дней у больных COVID-19 способствовало значимому снижению частоты смертей среди находящихся на ИВЛ – 29,3 и 41,4% (ОР 0,64 (95% ДИ 0,51–0,81)), а также количества нуждавшихся в кислородной поддержке – 23,3 и 26,2% (ОР 0,82 (95% ДИ 0,72–0,94)). Однако в группе пациентов, которым не требовалась оксигенация, различия в эффективности дексаметазона и обычного ухода не наблюдались [37]. Согласно данным регистра C19-GRA, включившего 230 пациентов с РА, группа рутинного приема средних и высоких доз ГК (≥ 10 мг/сут) ассоциировалась с двукратным повышением риска госпитализации по сравнению с группой контроля. В этом же исследовании низкая доза ГК (1–9 мг/сут) не увеличивала риск госпитализации [1]. Метаанализ, включивший 44 исследования с участием 20 197 пациентов, подтвердил положительное действие ГК в отношении снижения 28-дневной смертности и потребности в ИВЛ. В то же время в отдельных работах отмечены задержка клиренса SARS-CoV-2 и нараста-



Таблица 2. Течение и исход COVID-19 у пациентов с РА, получавших РТМ

Автор исследования	Тип исследования	Заболевание	Течение и исход, связанные с терапией
J. Avouac и соавт. [17]	Когортное	РА (334 пациента) Другие ИВРЗ (756 пациентов)	Тяжелое течение COVID-19 (ОШ 3,26; $p = 0,0006$), увеличение сроков госпитализации ($p = 0,0024$)
N.J. Patel и соавт. [18]	Когортное	РА + другие ВЗС (54 пациента) Другие АВЗ (60 пациентов) Контроль (559 человек)	Смертельный исход (ОР 2,16) Риски госпитализации и проведения ИВЛ были сопоставимыми
A.C. Regierer и соавт. [19]	Регистр C19-RMD	РА (1050 пациентов) Другие РМЗ (1224 пациента)	ИВЛ/смертельный исход (ОР 5,4)
A. Strangfeld и соавт. [5]	Регистр C19-GRA	РА (1394 пациента) Другие РМЗ (2335 пациентов)	Смертельный исход по сравнению с монотерапией МТ (ОР 4,04)
J.A. Sparks и соавт. [6]	Регистр C19-GRA	РА (2896 пациентов)	Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α (ОР 4,15)
C.A. Isnardi и соавт. [20]	Регистр SAR-COVID	РА (808 пациентов) Другие РМЗ (1107 пациентов)	Госпитализация (ОР 3,5), необходимость кислородной поддержки (ОР 6,82), смерть (ОР 7,56)
A.S. Yadaw и соавт. [21]	Когортное	РА (27 764 пациента) Другие ИВРЗ (164 056 пациентов)	Госпитализация (ОР 1,73)
A. Boteanu и соавт. [22]	Наблюдательное перекрестное	РА (186 пациентов) Другие ИВРЗ (337 пациентов)	Тяжелое течение по сравнению с лечением ингибиторами ФНО- α ($p < 0,0001$) и другими ГИБП ($p = 0,009$)
FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors [10]	Когортное	РА (213 пациентов) Другие РМЗ (481 пациент)	Тяжелое течение COVID-19 (ОШ 4,21)
N. Singh и соавт. [23]	Национальное когортное	РА (69 549 пациентов)	По сравнению с стБПВП риск госпитализации (ОШ 2,1), в том числе в ОРИТ (ОШ 5,2), ИВЛ (ОШ 2,7)
R. Raiker и соавт. [12]	Сравнительное когортное	РА (9730 пациентов) Контроль COVID-19 (656 979 человек)	Госпитализация (ОР 1,78)
H. Bower и соавт. [13]	Национальный мультирегистр	РА (53 455 пациентов) Другие ХА (57 112 пациентов) Популяционный контроль (484 277 человек)	Госпитализация в целом (ОР 1,25), госпитализация в связи с COVID-19 (ОР 1,03), смерть в целом (ОР 2,52), смерть в связи с COVID-19 (ОР 3,20)
A.R. Cruz-Machado и соавт. [24]	Национальный регистр Reuma.pt	РА (48 пациентов) Другие ИВРЗ (114 пациентов)	Тяжелое течение/смерть от COVID-19 (ОР 9,2)
K. Chevalier и соавт. [25]	Наблюдательное когортное	ВЗС (690 пациентов) Другие ИВРЗ (523 пациента)	Тяжелое течение COVID-19 (ОР 4,05)
Y. Ye и соавт. [26]	Когортное	РА (6769 пациентов)	Тяжелое течение COVID-19 (ОР 2,87)

Примечание: ВЗС – воспалительные заболевания суставов; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; РМЗ – ревматические и мышечно-скелетные заболевания.

Таблица 3. Связь между кумулятивной дозой ГК и тяжестью течения COVID-19

Кумулятивная доза ГК/ контроль	Госпитализация в целом		Госпитализация в ОРИТ		60-дневная смертность	
	%	сОШ (95% ДИ)	%	сОШ (95% ДИ)	%	сОШ (95% ДИ)
> 535 мг (n = 646)	39,94	3,18 (2,61–3,88)	13,00	2,52 (1,93–3,29)	16,41	3,55 (2,68–4,70)
250–534 мг (n = 719)	22,67	1,77 (1,43–2,19)	8,21	2,00 (1,49–2,69)	6,68	1,40 (0,98–2,02)
107–245 мг (n = 558)	12,90	1,48 (1,11–1,98)	3,94	1,41 (0,90–2,23)	4,84	1,81 (1,13–2,91)
5–106 мг (n = 675)	15,26	2,04 (1,60–2,61)	5,78	2,34 (1,65–3,32)	6,07	2,57 (1,72–3,82)
Контроль (n = 144 703)	4,75	1,00	1,41	1,00	1,22	1,00

ние числа случаев развития вторичных инфекций [38]. Первое могло быть обусловлено преждевременным назначением ГК в период активной вирусной репликации. Более того, применение ГК в фазу вирусной нагрузки, то есть в течение первых семи – десяти дней болезни, может усугубить последнюю с дальнейшим нарастанием интенсивности воспалительного ответа и выраженным ухудшением состояния. M. Matthay и соавт. установили, что ГК способны оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на разных стадиях SARS-CoV-2-инфекции, поражения легких и ОРДС [39].

Подтверждением изложенному выше являются данные недавно опубликованного исследования S. Marozoff и соавт. В работе ученых была продемонстрирована значимая ассоциация тяжести течения COVID-19 с ГК, применявшимися в течение трех месяцев до инфицирования (табл. 3) [40].

Таким образом, для лечения РА в период пандемии особое значение приобретают обоснованность и оптимальное время назначения, а также применение минимальной эффективной дозы пероральных ГК.

Влияние COVID-19 на течение ревматоидного артрита

COVID-19 может ухудшать течение РА в силу ряда косвенных причин, в том числе из-за прекращения приема БПВП на время инфекционной фазы или развития постковидного синдрома [41, 42].

M. Di Iorio и соавт. провели анкетирование 174 пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе 69 – с РА [43]. Изменение привычного приема БПВП отметил 51% опрошенных. Этот показатель был меньше среди получавших РТМ (46%) и гидроксихлорохин (23%). У 41% наблюдалось обострение ревматического заболевания. О развитии постковидного синдрома сообщили 45% респондентов. Следует отметить, что

пациентам этой группы чаще требовалась госпитализация по поводу COVID-19 (ОШ 3,5 (96% ДИ 1,3–9,9)) и у них наблюдалось большее количество симптомов (ОШ 1,4 на симптом (95% ДИ 1,2–1,6)).

С момента старта кампании по вакцинации накапливаются данные о роли вакцинального статуса у лиц с ревматическими заболеваниями. Так, N.J. Patel и соавт. установили, что в данной когорте предшествующая вакцинация снижала продолжительность инфекционной фазы COVID-19 и вероятность появления постковидного синдрома [44]. Аналогичные результаты были получены в общей популяции [45].

Более подробно вопросы влияния БПВП и ГИБП на иммуногенность вакцин против COVID-19 и обусловленной этим коррекции схем лечения на момент вакцинации рассмотрены в отдельной публикации данного номера журнала [46].

Выводы

В эпоху COVID-19 при выборе тактики лечения пациентов с РА необходимо скрупулезно оценивать соотношение риска и пользы противоревматических препаратов, в том числе РТМ, ассоциирующегося с тяжелыми исходами SARS-CoV-2-инфекции. Кроме того, важно изучить связь приема противоревматических препаратов и развития постковидного синдрома, влияния различных БПВП и ГИБП на исходы COVID-19 и т.д. Для решения этих задач необходимы новые исследования на крупных когортах пациентов с ревматическими заболеваниями. 🌟

Конфликт интересов

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

Литература

- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S., et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866.
- Haberman R.H., Castillo R., Chen A., et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: a prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (12): 1981–1989.
- Conway R., Nikiphorou E., Demetriou C.A., et al. Predictors of hospitalization in patients with rheumatic disease and COVID-19 in Ireland: data from the COVID-19 global rheumatology alliance registry. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2021; 5 (2): rkab031.

4. D'Silva K.M., Jorge A., Cohen A., et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: a US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (6): 914–920.
5. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A., et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (7): 930–942.
6. Sparks J.A., Wallace Z.S., Seet A.M., et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (9): 1137–1146.
7. England B.R., Roul P., Yang Y., et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (12): 2179–2188.
8. Marques C.D.L., Kakehasi A.M., Pinheiro M.M., et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001461
9. Cordtz R., Lindhardsen J., Soussi B.G., et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalization in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (SI): SI59–SI67.
10. FAI2R /SFR/SNFM/IOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (4): 527–538.
11. Hasseli R., Mueller-Ladner U., Hoyer B.F., et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open.* 2021; 7 (1): e001464.
12. Raiker R., DeYoung C., Pakhchanian H., et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter research network study in the United States. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021; 51 (5): 1057–1066.
13. Bower H., Frisell T., Di Giuseppe D., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 1086–1093.
14. Bournia V.K., Fragoulis G.E., Mitrou P., et al. Different COVID-19 outcomes among systemic rheumatic diseases: a nation-wide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 62 (3): 1047–1056.
15. Izadi Z., Brenner E.J., Mahil S.K., et al. Association between tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalization or death among patients with immune-mediated inflammatory disease and COVID-19. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (10): e2129639.
16. Figueroa-Parra G., Gilbert E.L., Valenzuela-Almada M.O., et al. Risk of severe COVID-19 outcomes associated with rheumatoid arthritis and phenotypic subgroups: a retrospective, comparative, multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (11): e765–e774.
17. Avouac J., Drumez E., Hachulla E., et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (6): e419–e426.
18. Patel N.J., D'Silva K.M., Hsu T.Y., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among recipients of anti-CD20 monoclonal antibodies for immune-mediated diseases: a comparative cohort study. *ACR Open. Rheumatol.* 2022; 4 (3): 238–246.
19. Regierer A.C., Hasseli R., Schäfer M., et al. TNFi is associated with positive outcome, but JAKi and rituximab are associated with negative outcome of SARS-CoV-2 infection in patients with RMD. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001896.
20. Isnardi C.A., Roberts K., Saurit V., et al. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clin. Rheumatol.* 2023; 42 (2): 563–578.
21. Yadaw A.S., Sahner D.K., Sidky H., et al. Preexisting autoimmunity is associated with increased severity of coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study using data from the national COVID Cohort Collaborative (N3C). *Clin. Infect. Dis.* 2023; 77 (6): 816–826.
22. Boteanu A., Leon L., Esteban S.P., et al. Severe COVID-19 in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a stratified analysis from the SORCOM multicenter registry. *Mod. Rheumatol.* 2022: roac148.
23. Singh N., Madhira V., Hu C., et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin. Arthritis Rheum.* 2023; 58: 152149.
24. Cruz-Machado A.R., Barreira S.C., Bandeira M., et al. Risk factors for infection, predictors of severe disease, and antibody response to COVID-19 in patients with inflammatory rheumatic diseases in Portugal – a multicenter, nationwide study. *Front. Med. (Lausanne).* 2022; 9: 901817.
25. Chevalier K., Genin M., Jean T.P., et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1152587.
26. Ye Y., Yue X., Krueger W.S., et al. Factors associated with severe COVID-19 among patients with rheumatoid arthritis: a large, nationwide electronic health record cohort study in the United States. *Adv. Ther.* 2023; 40 (9): 3723–3738.
27. Kow C.S., Ramachandram D.S., Hasan S.S., Thiruchelvam K. Systematic review and meta-analysis of anti-CD20 treatments in patients with COVID-19: an assessment of severe illness and mortality outcomes. *Inflammopharmacology.* 2023.
28. Kaneko N., Kuo H.-H., Boucau J., et al. Loss of Bcl-6-expressing t follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell.* 2020; 183 (1): 143–157.e13.

29. Piscocya A., Parra del Riego A., Cerna-Viacava R., et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022; 17 (6): e0269368.
30. Ko E.R., Anstrom K.J., Panettieri R.A., et al. Abatacept for treatment of adults hospitalized with moderate or severe Covid-19. medRxiv. 2022; 2022.09.22.22280247.
31. O'Halloran J.A., Kedar E., Anstrom K.J., et al. Infliximab for treatment of adults hospitalized with moderate or severe Covid-19. medRxiv. 2022; 2022.09.22.22280245.
32. Curtis J.R., Zhou X., Rubin D.T., et al. Characteristics, comorbidities, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune conditions treated with systemic therapies: a population-based study. J. Rheumatol. 2022; 49 (3): 320–329.
33. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet. 2022; 400 (10349): 359–368.
34. Brenner E.J., Ungaro R.C., Gearry R.B., et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. Gastroenterology. 2020; 159 (2): 481–491 e3.
35. Konig M.F., Grzes K.M., Robinson P.C., Pearce E.J. Sulfasalazine: a risk factor for severe COVID-19? Lancet Rheumatol. 2022; 4 (6): e388–e389.
36. Rentsch C.T., DeVito N.J., MacKenna B., et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. Lancet Rheumatol. 2021; 3 (1): e19–e27.
37. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (8): 693–704.
38. Van Paassen J., Vos J.S., Hoekstra E.M., et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Crit. Care. 2020; 24 (1): 696.
39. Matthay M.A., Wick K.D. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. J. Clin. Invest. 2020; 130 (12): 6218–6221.
40. Marozoff S., Tan J., Lu N., et al. Effect of immunosuppressive or immunomodulatory agents on severe COVID-19 outcomes: a population-based cohort study. ACR Open. Rheumatol. 2023.
41. CDC. Post-COVID conditions: information for healthcare providers, Cent. Dis. Control. Prev., 2020 // <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions>.
42. George M.D., Venkatachalam S., Banerjee S., et al. Concerns, healthcare use, and treatment interruptions in patients with common autoimmune rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. J. Rheumatol. 2021; 48 (4): 603–607.
43. Di Iorio M., Cook C.E., Vanni K.M.M., et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. Semin. Arthritis Rheum. 2022; 55: 152025.
44. Patel N.J., Cook C., Vanni K., et al. Impact of vaccination on postacute sequelae of SARS CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 2023; 82 (4): 565–573.
45. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat. Med. 2022; 28 (7): 1461–1467.
46. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Куликов А.Н. Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 42–52.

Treatment of Rheumatoid Arthritis During the COVID-19 Pandemic

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, are at high risk of SARS-CoV-2 infection, severe infection and mortality. Along with the classic risk factors for poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis, severe COVID-19 and mortality are associated with the activity of inflammation, as well as immunosuppressive therapy.

The review presents the main results of a differentiated study of pharmacological treatments for rheumatoid arthritis associated with an unfavorable prognosis of COVID-19. It is emphasized that when choosing treatment tactics for patients with rheumatoid arthritis in the era of COVID-19, it is necessary to seriously evaluate the risk-benefit ratio when prescribing certain antirheumatic drugs, including rituximab, given its association with severe outcomes of SARS-CoV-2 viral infection.

Keywords: COVID-19, rheumatoid arthritis, genetic engineering biological therapy, basic anti-inflammatory drugs, methotrexate, rituximab, glucocorticoids



SPSP
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ ФЛЕБОЛОГОВ

16-й САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ВЕНОЗНЫЙ ФОРУМ (РОЖДЕСТВЕНСКИЕ ВСТРЕЧИ)

29.11-01.12.2023
ОТЕЛЬ «МОСКОВСКИЕ ВОРОТА»

WWW.VENOUSFORUMSPB.ORG



Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии

Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., М.М. Баранова, А.Н. Куликов

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Куликов А.Н. Иммуносупрессивная терапия и иммуногенность вакцин в ревматологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (42): 42–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-42-42-52

В ревматологии проблема коморбидных инфекций представляется весьма актуальной в связи с активным введением в клиническую практику инновационных противовоспалительных препаратов, действие которых направлено на специфические звенья патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения указанных препаратов с нарастающим риском развития коморбидных инфекций разной природы и локализации. Выходом из сложившейся ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В то же время ряд антиревматических препаратов способны оказывать влияние на иммуногенность некоторых вакцин, что может повлечь за собой снижение их профилактической эффективности. В обзоре представлены данные об эффекте антиревматических препаратов на иммуногенность вакцин против гриппа, пневмококковой и новой коронавирусной инфекций у ревматологических больных. Продемонстрирована необходимость соблюдения определенных временных интервалов при проведении вакцинации в случае использования ряда иммуносупрессивных препаратов. Подчеркивается важность дальнейших клинических исследований с целью оценки воздействия иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработки методик его оптимизации.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания, грипп, пневмококковая инфекция, COVID-19, вакцинация, клинические рекомендации

Введение

В последнее время в ревматологической практике существенно возросла значимость коморбидных инфекций, особенно при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ). Данная проблема обусловлена активным применением инновационных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых таргетных БПВП, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ИВРЗ. По мере накопления клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация между применением ука-

занных препаратов и возрастанием риска развития коморбидных инфекций различной природы и локализации, что, в частности, проявилось в период пандемии COVID-19.

Наиболее реальным способом борьбы с коморбидными инфекциями в ревматологии и других областях медицины представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин, главным показателем действенности которых является клиническая (профилактическая) эффективность. В то же время ряд антиревматических препаратов могут влиять на иммуногенность некоторых вакцин, снижая их эффективность.



Известно, что иммуногенность вакцины обычно выступает в качестве суррогата ее клинической эффективности. Однако интерпретация и сопоставление результатов исследований иммуногенности вакцин осложняются рядом факторов. Во-первых, арсенал БПВП/ГИБП быстро пополняется как за счет новых классов препаратов, так и за счет отдельных препаратов, у которых могут быть небольшие, но важные различия, например мишени для ингибиторов янускиназы (иJAK). Во-вторых, увеличивается число новых вакцин, в частности против SARS-CoV-2, и происходит модернизация уже имеющихся, в частности против гриппа и пневмококковой инфекции. В-третьих, изучаемые параметры (поствакцинальный ответ, время и способ измерения данного ответа), а также дизайны исследований (контрольные группы, сопутствующая терапия метотрексатом (МТ) или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК)) не всегда сопоставимы, нередко противоречивы, что затрудняет анализ истинного влияния препарата на иммуногенность или эффективность вакцины.

В настоящем обзоре проанализированы данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность трех наиболее актуальных вакцин (гриппозных, пневмококковых и антиковидных) у ревматологических больных, а также обобщены основные положения рекомендаций по их вакцинации.

Грипп

Согласно данным М.Р. Somes и соавт., у больных ревматоидным артритом (РА), наиболее часто встречающимся ИВРЗ, заболеваемость гриппом в 1,2–1,8 раза выше, чем в популяции [1]. При этом риск развития осложнений в течение 30 дней после постановки диагноза «грипп» увеличивается в 2,75 раза [2]. Речь, в частности, идет о пневмонии, инсульте, инфаркте миокарда.

В настоящее время накоплен большой опыт применения вакцин против гриппа у пациентов с разными ИВРЗ, в том числе получавших БПВП и ГИБП. Так, иммунизация трехвалентной вакциной против сезонного гриппа в данной популяции способствовала снижению частоты случаев развития инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальных исходов [3, 4].

Данные о влиянии различных антиревматических препаратов на иммуногенность гриппозных вакцин, применяемых при ИВРЗ, представлены в табл. 1 [5–20]. Как видно из таблицы 1, ритуксимаб (РТМ) и МТ снижают иммуногенность вакцины против гриппа.

Согласно данным шведских ученых, оценивших влияние различных схем лечения на иммунный ответ после вакцинации против пандемического гриппа у 291 пациента с воспалительными заболеваниями суставов, РТМ ассоциировался со значимо более низким иммунным ответом ($p < 0,001$) по сравнению с таковым на фоне применения других препаратов. Значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа был возраст старше 60 лет ($p < 0,001$).

После вакцинации протективные уровни антител (АТ) в среднем поддерживались в течение 22 месяцев, за исключением получавших РТМ [5].

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 316 пациентов с РА оценивали влияние на иммуногенность гриппозной вакцины двухнедельной паузы в приеме МТ по сравнению с непрерывным его приемом. У прерывавших лечение выявлены более высокие показатели удовлетворительного ответа на вакцину – 75,5 и 54,5% соответственно ($p < 0,001$). Однако при исходной терапии более низкими дозами МТ ($\leq 7,5$ мг/нед) прерывание лечения не привело к значимому улучшению поствакцинального ответа [11]. В дальнейшем было показано, что у пациентов с РА, принимавших стабильную дозу МТ без ухудшения активности заболевания, недельный перерыв в терапии оказался таким же эффективным, как и двухнедельный, в плане устойчивого ответа на вакцинацию против сезонного гриппа. Таковой отмечался в течение 16 недель после вакцинации. Был сделан вывод, что больным следует пропускать прием МТ в течение одной или двух недель после вакцинации. Эта простая и безопасная стратегия может быть внедрена в рутинную клиническую практику и обеспечит адекватный охват вакцинацией без неопределенности в отношении безопасности и эффективности вакцин в данной популяции [12].

Абатацепт (АБЦ) способен снижать иммуногенность гриппозной вакцины, однако данные об этом малочисленны. В работах швейцарских и бразильских ученых по оценке вакцины против пандемического гриппа А/Н₁Н₁ 2009 г. у лиц с ИВРЗ показано, что у применявших АБЦ имел место значимо меньший уровень сероконверсии, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,045$ и $p = 0,001$ соответственно) [10, 15]. В то же время в работе R. Alten и соавт. отмечено, что вакцинация против сезонного гриппа позволила достичь протективных уровней антител у 81,2% больных РА, получавших АБЦ [16], что значимо не отличалось от показателей в популяции (89–97%) для каждого штамма вируса гриппа.

Несмотря на то что титры АТ после вакцинации снижались при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО- α) и JAK, доля достигших серопротекции была аналогична таковой у не получавших эти препараты.

Ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-12/ИЛ-23 и ИЛ-17, по-видимому, не влияют на вакцину против гриппа. V. Furer и соавт. оценивали иммуногенность трехвалентной гриппозной вакцины у 32 больных псориатическим артритом (ПсА), получавших секукинумаб (СЕК), и 17 здоровых лиц [21]. Через четыре – шесть недель уровни серопротекции были высокими и не различались у пациентов и здоровых добровольцев: для антигенов Н₁Н₁ – 81 и 93%, Н₃Н₂ – 90 и 100%, В – по 100% соответственно.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой было проведено открытое проспективное сравнительное исследование с участием



Таблица 1. Оценка иммуногенности вакцин против гриппа у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
M.C. Karpetanovic и соавт. [5]	РА + СпА (291 пациент)	H ₁ N ₁	МТ, ГИБП	РА + МТ – 42% РА + иФНО-α – 53% РА + иФНО-α + МТ – 43% РА + АБЦ – 20% РА + РТМ – 10% РА + ТЦЗ – 50% СпА + иФНО-α – 76% СпА + иФНО-α + МТ – 47% СпА + НПВП – 59%
C. Hua и соавт. [6]	РА (метаанализ 12 работ)	Трехвалентная	МТ, ГИБП	МТ – снижение как минимум к двум штаммам (p = 0,001) РТМ – снижение к штаммам H ₃ N ₂ (p < 0,001) и В (p = 0,02) иФНО-α – отсутствие влияния
S. Oren и соавт. [7]	РА (43 пациента) Контроль (21 пациент)	Трехвалентная	МТ, ГИБП	РТМ (n = 14) – снижение к штаммам H ₃ N ₂ (p = 0,006)
S. van Assen и соавт. [8]	РА (43 пациента) Контроль (29 пациентов)	Трехвалентная	МТ, РТМ	РТМ – выраженное снижение гуморального ответа с умеренным восстановлением через шесть – десять месяцев
K. Lakota и соавт. [9]	АВРЗ (137 пациентов) Контроль (54 пациента)	Трехвалентная сезонная и пандемическая	МТ, ГИБП	РТМ – 44 и 22% к штаммам H ₁ N ₁ и H ₃ N ₂ Контроль – 65 и 54% соответственно
A.C. Ribeiro и соавт. [10]	РА (340 пациентов) Контроль (234 пациента)	H ₁ N ₁ пандемическая	МТ, ГИБП	МТ – снижение по сравнению с контролем (p = 0,001)
J.K. Park и соавт. [11]	РА (316 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	МТ	75,5 и 54,5% (p < 0,001) при двухнедельной отмене после вакцинации и непрерывном приеме соответственно
J.K. Park и соавт. [12]	РА (178 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	МТ	68,9 и 75,0% при одно- и двухнедельной отмене после вакцинации соответственно
S. Subesinghe и соавт. [13]	РА (340 пациентов) Контроль (234 пациента)	Трехвалентная сезонная и пандемическая	МТ, ГИБП	иФНО-α – отсутствие влияния на штаммы H ₁ N ₁ (ОР 0,86), H ₃ N ₂ (ОР 0,98) и В (ОР 1,38)
A.C. Ribeiro и соавт. [14]	РА (44 пациента) Контроль (55 пациентов)	H ₁ N ₁ пандемическая	МТ + стБПВП, АБЦ	АБЦ – 8% МТ – 58% (p = 0,006) Контроль – 69% (p < 0,001)
S. Adler и соавт. [15]	ИВРЗ (149 пациентов) Контроль (40 пациентов)	H ₁ N ₁ пандемическая	МТ, ГИБП	Значимое снижение на МТ (p < 0,001), РТМ (p = 0,0031), АБЦ (p = 0,045)
R. Alten и соавт. [16]	РА (186 пациентов)	Трехвалентная сезонная	стБПВП + АБЦ	81,2% на 28-й день после вакцинации
T. Tsuru и соавт. [17]	РА (67 пациентов)	Трехвалентная сезонная	ТЦЗ, иФНО-α, стБПВП	ТЦЗ – 92,9% для штамма H ₁ N ₁ , 89,3% для штамма H ₃ N ₂ , 78,6% для штамма В иФНО-α – 73,3, 80,0 и 53,3% соответственно стБПВП – 91,7, 95,8 и 87,5% соответственно
K.L. Winthrop и соавт. [18]	РА (200 пациентов)	Трехвалентная сезонная	ТОФА, плацебо	ТОФА – 76,5 против 91,8% плацебо ТОФА – 63,7% при двухнедельном перерыве, 66,3% при непрерывном приеме



L. Doornekamp и соавт. [19]	Болезнь Крона (27 пациентов) Контроль (20 пациентов)	Четырехвалентная сезонная	УСТ, АДА	УСТ – 100% через три месяца после вакцинации АДА – 81,8% соответственно Контроль – 100% соответственно
P. Richi и соавт. [20]	АС/ПсА (17 пациентов) Контроль (13 пациентов)	Трехвалентная сезонная	СЕК	Отсутствие влияния на штаммы Н ₂ Н ₂ (ОР 1,09), Н ₃ Н ₂ (ОР 1,53) и В (ОР 0,72)

Примечание: СПА – спондилоартриты; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; стБПВП – стандартные БПВП; УСТ – устекинумаб; АДА – адалимумаб.

93 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит (АС), системная склеродермия). Из них 54 получали МТ, 12 – иФНО-α + МТ, двое – АБЦ [22]. На вакцину ответили 70% пациентов и 75% лиц контрольной группы. Последнюю составили 40 здоровых добровольцев. Достоверных различий в отношении уровня поствакцинального ответа ни на одном из этапов контроля (первый, третий и шестой месяцы после вакцинации) не обнаружено.

В ходе многовариантного регрессионного анализа не выявлено значимого ухудшения ответа на гриппозную вакцину у больных РА, применявших ГК (в среднем 8 мг/сут) вместе с инфликсимабом и этанерцептом [23]. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в четыре раза превышает стандартную дозу. Поэтому несомненный интерес представляет использование таких вакцин при ИВРЗ, тем более что первые результаты свидетельствуют об их высокой эффективности. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с РА при высокодозной вакцинации выявлены более высокие уровни сероконверсии по сравнению со стандартными дозами вакцин при аналогичных показателях безопасности [24, 25].

Пневмококковые инфекции

Значительная заболеваемость и смертность, связанные с инвазивными пневмококковыми инфекциями, подчеркивают важность профилактической вакцинации, особенно у пациентов с ИВРЗ. Для защиты от этих инфекций обычно применяют две пневмококковые вакцины: 13-валентную конъюгированную (ПКВ-13) и 23-валентную полисахаридную (ППВ-23). Иммуногенность обеих вакцин обычно определяется по постиммунизационным титрам АТ против серотипов, имеющих в каждой вакцине. Однако показатель титра, произвольно выбранный в качестве защитного, может быть различным, поскольку уровень серопротекции для большинства пневмококковых заболеваний точно не установлен. В настоящее время в большинстве исследований иммунный ответ на вакцину расценивается как достаточный, если уровень пневмококковых АТ после иммунизации как минимум в два раза превышает исходный.

Данные по иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ представлены в табл. 2 [18, 26–31]. При проведении метаанализа установлено, что у пациентов с ИВРЗ, получавших различные имму-

носупрессивные препараты (МТ, иФНО-α, РТМ), иммунный ответ на ПКВ-13 и ППВ-23 был снижен по сравнению с контролем, при этом в большей степени на ПКВ-13 [32]. Среди применявших РТМ относительный риск (ОР) отсутствия сероконверсии, неспособности достичь двукратного увеличения концентрации АТ после вакцинации, варьировался от 4,91 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,32–10,40 до 13,06 при 95%-ном ДИ 2,39–71,34 в зависимости от серотипа пневмококка. Несколько меньшим было влияние на иммунный ответ МТ, для которого значения ОР 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 меньшей степени, при этом максимальное значение ОР составляло 0,65 (95% ДИ 0,29–1,44) [32]. Известно, что иФНО-α более избирательно влияют на иммунную систему, снижая миграцию дендритных клеток и выживаемость клеток памяти, ингибируя активацию Т-клеток [33]. Этим может быть объяснен менее выраженный их эффект на поствакцинальный ответ по сравнению с другими БПВП.

Точная интерпретация данных исследований по влиянию АБЦ на постиммунизационный ответ осложняется сопутствующим назначением МТ и/или отсутствием контрольных групп. Так, в неконтролируемом исследовании с участием вакцинированных ППВ-23 пациентов, получавших АБЦ подкожно (большинство из которых также принимали МТ), 74% достигли достаточного иммунологического ответа [16]. Однако в другом исследовании, включавшем 17 пациентов, получавших АБЦ внутривенно и вакцинированных ПКВ-7, 13 из которых одновременно получали МТ, наблюдалось снижение частоты достижения более чем двукратного увеличения поствакцинального титра пневмококковых антител по сравнению с принимавшими тоцилизумаб (ТЦЗ) или лицами контрольной группы [29]. Еще в одном исследовании бустерная стратегия (ПКВ-13, затем через восемь недель и более ППВ-23), примененная у получавших АБЦ, половина из которых также принимала МТ, способствовала улучшению поствакцинального ответа, который, однако, был ниже, чем у здоровых добровольцев [30].

Ингибиторы JAK ассоциируются с умеренным влиянием на частоту достижения положительных ответов на пневмококковые вакцины. В плацебо-контролируемом исследовании с участием больных РА, вакцини-



Таблица 2. Оценка иммуногенности пневмококковых вакцин у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
М.С. Kapetanovic и соавт. [26]	РА (149 пациентов) Контроль (47 пациентов)	ППВ-23	МТ, иФНО-α	МТ – значимое снижение по сравнению с иФНО-α ($p < 0,001$), иФНО-α + МТ ($p = 0,006$) и контролем ($p = 0,002$)
М.С. Kapetanovic и соавт. [27]	ВЗС (505 пациентов)	ПКВ-7	МТ, иФНО-α, НПВП	Снижение в группах РА + МТ ($p = 0,007$), РА + иФНО-α + МТ ($p < 0,002$), СпА + иФНО-α + МТ ($p = 0,027$)
С.О. Bingham и соавт. [28]	РА (103 пациента)	ППВ-23	МТ, РТМ	На один и более пневмококковый серотип: МТ – 82% РТМ – 57%
М.С. Kapetanovic и соавт. [29]	РА (88 пациентов)	ПКВ-7	МТ, РТМ, АБЦ, ТЦЗ	РТМ – 10,3% АБЦ – 17,6% ТЦЗ – 50,0%
Р. Nived и соавт. [30]	ИВРЗ (80 пациентов) Контроль (28 пациентов)	ПКВ-13 + ППВ-23	стБПВП, РТМ, АБЦ	Повышение для АБЦ ($p = 0,016$), стБПВП ($p = 0,013$) и контроля ($p = 0,007$), снижение для РТМ ($p < 0,001$)
К.Л. Winthrop и соавт. [18]	РА (200 пациентов)	ППВ-23	ТОФА, плацебо	ТОФА – 45,1 против 68,4% для плацебо ТОФА – 84,6% при двухнедельном перерыве, 75,0% при непрерывном приеме
К.Л. Winthrop и соавт. [31]	РА (106 пациентов)	ПКВ-13	МТ, БАРИ, ГК	БАРИ – 68% в целом, 71% в сочетании с ГК, 67% без ГК

Примечание: ВЗС – воспалительные заболевания суставов; СпА – спондилоартриты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; стБПВП – стандартные БПВП.

рованных ППВ-23 после четырехнедельного приема тофацитиниба (ТОФА), отмечена меньшая частота удовлетворительного ответа по сравнению с применявшимися плацебо (45,1 против 68,4%), особенно при одновременном применении МТ (31,6%). Прекращение приема ТОФА на одну неделю до и после вакцинации несколько улучшало ответ на ППВ-23 по сравнению с непрерывным приемом препарата, однако различия были статистически незначимы (84,6 и 75,0%) [18]. В другом исследовании с участием 106 пациентов с РА, получавших барицитиниб (БАРИ), 89% из которых также принимали МТ, и вакцинированных ПКВ-13, на вакцину ответили 68% [31]. Этот результат был аналогичен результату, полученному в исследовании по оценке ответа на ПКВ-13 у здоровых лиц и пациентов с РА, не принимавших БПВП [34].

Установлено, что низкие дозы ГК, принимаемые одновременно с другими БПВП/ГИБП, не влияют на уровень поствакцинальных пневмококковых АТ [31, 35, 36], в то время как повышенные дозы могут оказывать ингибирующий эффект. Среди пациентов с ИВРЗ, иммунизированных ППВ-23, 57% не ответивших на вакцинацию принимали преднизолон в дозе более 20 мг/сут, в то время как ответивших на вакцинацию было 22% ($p = 0,07$) [37]. В упомянутом выше исследовании БАРИ, в котором порядка 30% одновременно принимали ГК в низких дозах (в среднем 6,2 мг/сут), частота ответа на ПКВ-13 была сходной с таковой у не получавших ГК – 71 и 67% соответственно [31]. Среди принимавших МТ с инфликсимабом или без

него сопутствующие низкие дозы ГК (менее 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) не оказывали неблагоприятного воздействия на вакцинальный ответ [36]. Согласно результатам исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, терапия ГК в дозе 5–30 мг/сут (в пересчете на преднизолон) у больных системной красной волчанкой (СКВ), вакцинированных ППВ-23, не влияла негативно на показатели иммунного ответа. Более того, через год после вакцинации в 63,3% случаев сохранялось значимое повышение (в два раза и более) уровня антипневмококковых антител [38].

COVID-19

В настоящее время убедительно доказано, что пациенты с ИВРЗ составляют группу риска в отношении инфицирования SARS-CoV-2, тяжелого течения инфекции, обуславливающего необходимость госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии, и летального исхода. В качестве одного из методов борьбы с пандемией COVID-19 большинство экспертов указывают широкое применение вакцинации.

Данные, полученные при изучении иммуногенности вакцинации против COVID-19, в значительной степени согласуются с результатами исследований других вакцин.

Как следует из таблицы 3, РТМ, ГК, МТ, АБЦ, микофенолата мофетил (ММФ) и JAK ухудшают ответ на вакцину против SARS-CoV-2 у многих пациен-



Таблица 3. Оценка иммуногенности вакцин против COVID-19 у больных ИВРЗ

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
<i>Основная вакцинация</i>				
P. Deepak и соавт. [39]	ХВЗ (133 пациента) Контроль (53 пациента)	Pfizer Moderna	иФНО-α, МТ, ГК, АВКТ и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ: пациенты в целом – 88,7%, группа ГК – 65%, группа АВКТ – 60%, контрольная группа – 100%
R.H. Haberman и соавт. [40]	ИОВЗ (82 пациента) Контроль (208 пациентов)	Pfizer	МТ, иФНО-α и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ: МТ – 72,0%, без МТ – 92,3%, контроль – 96,1%
B.J. Boyarsky и соавт. [41]	ИВРЗ (123 пациента)	Pfizer Moderna	БПВП, ГИБП, ГК, КТ	Снижение гуморального ответа на ММФ (p = 0,001) и РТМ (p = 0,04)
P.M. Izmirly и соавт. [42]	СКВ (90 пациентов) Контроль (20 пациентов)	Pfizer Moderna Johnson & Johnson	ГХ, ГК, ММФ, БЛМ, РТМ и др.	Значимое снижение у больных по сравнению с контролем (p = 0,01), предикторы сниженного ответа – иммуносупрессоры (p = 0,01) и ГК (p = 0,021)
A.C. Medeiros-Ribeiro и соавт. [43]	АВРЗ (910 пациентов) Контроль (82 пациента)	Coronavac	МТ, ММФ, ГИБП и др.	Значимое снижение сероконверсии анти-S-IgG-АТ и содержания вируснейтрализующих АТ у больных по сравнению с контролем (p < 0,001 в обоих случаях)
S. Bugatti и соавт. [44]	РА (83 пациента) ПсА (29 пациентов) СпА (28 пациентов)	Pfizer	МТ, иФНО-α, ГК и др.	Выработка анти-S-IgG-АТ в целом – 60,7%, предикторы низкого ответа на вакцинацию – МТ и ГК
C. Ferri и соавт. [45]	АВЗ (478 пациентов) Контроль (502 пациента)	Pfizer Moderna	ГК, МТ, ММФ и др.	Значимое снижение уровней вируснейтрализующих АТ у больных (p < 0,0001), а также в группах, получавших ГК, ММФ и РТМ
Y. Braun-Moscovici и соавт. [46]	ИВРЗ (264 пациента)	Pfizer	БПВП, ГИБП, ГК	Значимую связь с низким АТ-ответом имели длительность болезни (p = 0,043), применение ММФ (p < 0,0001), АВКТ (p < 0,0001), АБЦ (p = 0,003)
L. Boekel и соавт. [47]	АВЗ (632 пациента) Контроль (289 пациентов)	AstraZeneca Pfizer Moderna Johnson & Johnson	МТ, иФНО-α, ГК, АВКТ и др.	Сероконверсия после первой вакцинации: пациенты – 49%, контроль – 73% (p < 0,00001), более низкая сероконверсия отмечалась у получавших МТ или АВКТ, после второй вакцинации – более 80% во всех подгруппах, кроме получавших АВКТ (43%)
N. Tien и соавт. [48]	ИОВЗ (253 пациента)	Pfizer Moderna AstraZeneca	МТ, иФНО-α, ГК, АБЦ и др.	Титры АТ были значимо ниже при лечении АБЦ или РТМ
A. Troldborg и соавт. [49]	ИВРЗ (201 пациент)	Pfizer Moderna	РТМ, ГК, МТ и др.	При интервале между инфузией РТМ и вакцинацией шесть месяцев и менее частота АТ-ответа составляла 17,3%, 9–12 месяцев – 66,7%
Q. Moyon и соавт. [50]	СКВ (126 пациентов)	Pfizer	ГК, ММФ, МТ, БЛМ и др.	Низкий ответ на вакцину был независимо связан с приемом ММФ, МТ и малым содержанием наивных В-клеток
B. Saleem и соавт. [51]	РА (100 пациентов)	Pfizer AstraZeneca	РТМ, иФНО-α, МТ и др.	Самые низкие показатели сероконверсии при лечении АБЦ, РТМ (менее шести месяцев после инфузии) и МТ в сочетанной терапии
C.S.R. Araujo и соавт. [52]	РА (102 пациента)	Sinovac	МТ	Отмена после каждой дозы вакцины повышала АТ-ответ, нарастание частоты обострений РА после второй отмены



Таблица 3. Оценка иммуногенности вакцин против COVID-19 у больных ИВРЗ (окончание)

Автор исследования	Заболевание	Вакцина	Терапия	Основные результаты (поствакцинальный ответ)
С. Ammitzbøll и соавт. [53]	СКВ (61 пациент) РА (73 пациента)	Pfizer	MT, иФНО-α, РТМ, ГК и др.	Положительный АТ-ответ: в целом – 77%, РТМ – 24%
К. Sugihara и соавт. [54]	ИВРЗ (123 пациента) Контроль (43 пациента)	Pfizer	MT, ГИВП, ГК и др.	Значимое снижение титров АТ у больных в целом ($p < 0,0001$) и при лечении MT ($p = 0,0017$)
<i>Дополнительная вакцинация</i>				
Ј. Hadjadj и соавт. [55]	АВРЗ (64 пациента) Контроль (21 пациент)	Pfizer	РТМ, MT и др.	У 95% получавших РТМ отсутствовали нейтрализующие АТ против α- и δ-штаммов после двух доз BNT162b2, третья доза улучшала иммуногенность при низком ответе после двух доз, но не оказывала эффекта у пациентов без ответа
І. Jyssum и соавт. [56]	РА (87 пациентов) Контроль (1114 пациентов)	Pfizer Moderna	РТМ, MT, ГК и др.	После двух доз гуморальный ответ развился у 21,8% пациентов и 98,4% лиц в контроле, CD8 ⁺ Т-клеточный ответ наблюдался у 74% получавших РТМ после двух доз и у всех пациентов после трех доз
Л. Wieske и соавт. [57]	АИРЗ (1487 пациентов) Контроль (111 пациентов)	Pfizer Moderna AstraZeneka Johnson & Johnson	ИД	После стандартной вакцинации АВКТ, MS1PR и ММФ в сочетании с ГК ассоциировались с более низким ОР достижения сероконверсии, третья вакцинация – со значимым повышением сероконверсии для комбинированного лечения ММФ ($p = 0,023$), но не значимо для АВКТ и MS1PR
Д. Simon и соавт. [58]	ИВРЗ (66 пациентов)	Pfizer AstraZeneka	РТМ, БПВП, ГК и др.	У больных, не получавших РТМ, после третьей дозы наблюдались более высокие показатели сероконверсии и активности вируснейтрализующих АТ ($p < 0,0001$ в обоих случаях)

Примечание: ХВЗ – хронические воспалительные заболевания; ИОВЗ – иммуноопосредованные воспалительные заболевания; БЛМ – белимуаб; АВЗ – аутоиммунные воспалительные заболевания; АВРЗ – аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания; SpA – спондилоартрит; АИРЗ – аутоиммунные ревматические заболевания; ИД – иммунодепрессанты; MS1PR – модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

тов [39–58]. В крупнейшем на сегодняшний день обсервационном исследовании иммуногенности мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у 686 пациентов с ИВРЗ по сравнению с контролем наблюдали 100%-ную сероконверсию, то есть появление IgG-антител к спайковому белку (анти-S-IgG-АТ). Показатели были значительно ниже у получавших РТМ – 39% ($p < 0,0001$), ММФ – 64% ($p < 0,0001$), АБЦ – 71% ($p < 0,0001$), ИАК – 90% ($p = 0,02$), МТ – 92% ($p = 0,02$) и ГК (средняя доза – 6,7 мг/сут) – 77% ($p < 0,0001$). Другие препараты (лефлуноמיד, гидроксихлорохин (ГХ), иФНО-α, ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-17) не оказывали значимого влияния на сероконверсию. В ходе логистического регрессионного анализа анти-В-клеточную терапию (АВКТ) (скорректированный ОР 0,13 ($p < 0,001$)), терапию ГК (скорректированный ОР 0,48 ($p = 0,02$)), АБЦ (скорректированный ОР 0,14 ($p < 0,001$)) и ММФ (скорректированный ОР 0,1 ($p = 0,0013$)) идентифицировали в качестве независимого предиктора плохого ответа на вакцину [59].

В исследовании с участием 66 пациентов с ИВРЗ, 33 из которых получали РТМ, не произошло сероконверсии после двух доз вакцины против SARS-CoV-2. После третьей вакцинации с использованием мРНК-или векторных вакцин у 49,2% наблюдалась сероконверсия, у 50% – нарастание уровня нейтрализующих АТ. У не получавших РТМ показатели сероконверсии и нейтрализующей активности были выше, чем у получавших данный препарат, – 78,8 и 18,2%, а также 80,0 и 21,9% соответственно. Гуморальные реакции на вакцинацию не различались у пациентов с положительным или отрицательным Т-клеточным ответом на исходном уровне – 59,3 и 49,7% соответственно. У больных, продолживших иммунизацию мРНК-вакцинами, отмечены сопоставимые ответы по сравнению с больными, перешедшими на векторные вакцины. Был сделан вывод, что полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу проведения третьей вакцинации у пациентов с ИВРЗ, у которых отсутствует ответ на стандартную схему иммунизации, независимо от В-клеточного статуса [58].



Рекомендации по вакцинации при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В соответствии с рекомендациями Европейского альянса ревматологических ассоциаций [60] и Американской коллегии ревматологов [61] вакцинация против гриппа является важной составляющей ведения больных ИВРЗ. С этой целью эксперты Американской коллегии ревматологов условно рекомендуют применять высокодозные или адъювантные гриппозные вакцины. В высокодозной гриппозной вакцине концентрация антигенов в четыре раза превышает стандартную дозу. Однако любая гриппозная вакцина лучше, чем ее отсутствие, а вакцинация против гриппа предпочтительнее ее отсрочки [61]. Поэтому при невозможности высокодозной иммунизации следует ввести стандартную дозу гриппозной вакцины. Адъювантная трех- или четырехвалентная вакцины против гриппа представляют собой вакцины со стандартной дозой, содержащие адъювант, индуцирующий выраженную продукцию антител без необходимости введения более высокой дозы антигена. На наш взгляд, большая реактогенность данных вакцин заставляет достаточно сдержанно относиться к рекомендации по их применению у больных ИВРЗ как минимум по двум причинам. Во-первых, в литературе отсутствуют данные о результатах крупномасштабных исследований, посвященных эффективности и, что не менее важно, безопасности адъювантных гриппозных вакцин у больных ИВРЗ. Во-вторых, за последнее десятилетие в ряде публикаций сообщалось, что вакцины, содержащие адъювант (в частности, алюминий), способны вызывать серьезные иммунологические побочные эффекты, включая развитие аутоиммунных заболеваний [62]. В соответствии с рекомендациями Консультативного комитета по практике иммунизации вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 15-валентной ПКВ (пока не зарегистрирована в РФ), после которой не менее чем с восьминедельным интервалом может быть введена ППВ-23 [63]. Согласно российским федеральным клиническим рекомендациям, первоначальная вакцинация выполняется ПКВ-13, через восемь недель и более – ППВ-23, вторая доза ППВ-23 вводится через пять лет [64]. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического профиля неоднозначен, требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В то же время эксперты Европейского альянса ревматологических ассоциаций полагают, что нет оснований рекомендовать конкретную политику в отношении определенной пневмококковой вакцины исходя из имеющихся данных эффективности, иммуногенности и безопасности. Определенную роль в принятии решения о выборе вакцины может играть ее стоимость [60]. Следует отметить, что в настоящее время в США одобрена 20-валентная ПКВ [65], которая в ближайшем будущем может заменить схему бустерной вакцинации, по крайней мере у взрослых.

Несмотря на ряд нерешенных проблем, связанных с иммуногенностью и безопасностью вакцинации против SARS-CoV-2, эксперты всех международных и национальных ревматологических обществ [66, 67], включая Ассоциацию ревматологов России [68], придерживаются положения о том, что польза от вакцинации значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивную терапию, целесообразно соблюдать следующие принципы [68]:

- МТ: отменить на одну неделю после каждой процедуры вакцинации;
- таргетные БПВП (иАК), ММФ, циклофосфамид: пропустить применение в течение одной недели после каждой дозы вакцины;
- АБЦ для подкожного введения: пропустить применение в течение одной недели до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза – без изменений;
- АБЦ для внутривенного введения: пропустить применение в течение четырех недель до и одной недели после первой дозы вакцины, вторая доза – без изменений;
- РТМ: начать вакцинацию минимально через 12 недель, оптимально через шесть месяцев от момента последнего введения препарата и за четыре недели до предстоящей инфузии;
- внутривенная пульс-терапия циклофосфамидом и ГК: вакцинация должна выполняться до проведения инфузий или не ранее чем через месяц после плановой инфузии.

Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией в каждом конкретном случае рекомендуется обсуждать предварительно.

Заключение

В настоящее время вакцинация является общепризнанной процедурой при оказании помощи пациентам с ИВРЗ, особенно получающим иммуносупрессивную терапию. В то же время указанное лечение может ухудшить ответ на вакцину. Этот вопрос становится все более актуальным в связи с выявлением новых патогенов, а также разработкой и внедрением инновационных вакцин. Однако исследования иммуногенности вакцин имеют определенные ограничения по причине несогласованности контролируемых параметров и однородности контрольных групп. По мере увеличения медицинского арсенала потребуются дополнительные клинические испытания, чтобы оценить влияние иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ и отработать методики его оптимизации. ☺

Конфликт интересов

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



Литература

1. Somes M.P., Turner R.M., Dwyer L.J., et al. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36 (23): 3199–3207.
2. Blumentals W.A., Arreglado A., Napalkov P., Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2012; 13: 158.
3. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 37817.
4. Kobashigawa T., Nakajima A., Taniguchi A., et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand. J. Rheumatol.* 2013; 42 (6): 445–450.
5. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (1): R2.
6. Hua C., Barnette T., Combe B., Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2014; 66 (7): 1016–1026.
7. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (7): 937–941.
8. Van Assen S., Holvast A., Benne C.A., et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 75–81.
9. Lakota K., Perdan-Pirkmajer K., Sodin-Šemrl S., et al. The immunogenicity of seasonal and pandemic influenza vaccination in autoimmune inflammatory rheumatic patients—a 6-month follow-up prospective study. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38 (5): 1277–1292.
10. Ribeiro A.C., Guedes L.K., Moraes J.C., et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (12): 2144–2147.
11. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (6): 898–904.
12. Park J.K., Lee Y.J., Shin K., et al. A multicenter, prospective, randomized, parallel-group trial on the effects of temporary methotrexate discontinuation for one week versus two weeks on seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (2): 171–177.
13. Subesinghe S., Bechman K., Rutherford A.I., et al. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2018; 45 (6): 733–744.
14. Ribeiro A.C., Laurindo I.M., Guedes L.K., et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013; 65 (3): 476–480.
15. Adler S., Krivine A., Weix J., et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease – a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (4): 695–700.
16. 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; 17: 231.
17. 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.
18. 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.
19. Doornekamp L., Goetgebuer R.L., Schmitz K.S., et al. High immunogenicity to influenza vaccination in crohn's disease patients treated with ustekinumab. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8 (3): 455.
20. Richi P., Martín M.D., de Ory F., et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019; 5 (2): e001018.
21. Furer V., Zisman D., Kaufman I., et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020; 38 (4): 847–851.
22. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М. и др. Эффективность, безопасность и иммуногенность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018; 12: 106–110.
23. Fomin I., Caspi D., Levy V., et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF-alpha blockers. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (2): 191–194.
24. Stapleton J.T., Wagner N., Tuetken R., et al. High dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-alpha inhibitor therapy and healthy controls: results of the DMID 10-0076 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2020; 38 (23): 3934–3941.
25. 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 (1): e14–23.
26. 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.



27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Brodmerkel C., Wadman E., Langley R.G., et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12 (10): 1122–1129.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (4): 433–438.
39. Deepak P., Kim W., Paley M.A., et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2021; 174 (11): 1572–1585.
40. Haberman R.H., Um S., Axelrad J.E., et al. Methotrexate and TNF inhibitors affect long-term immunogenicity to COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disease. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (6): e384–e387.
41. Boyarsky B.J., Ruddy J.A., Connolly C.M., et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (8): 1098–1099.
42. Izmirly P.M., Kim M.Y., Samanovic M., et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (2): 284–294.
43. Medeiros-Ribeiro A.C., Aikawa N.E., Saad C.G.S., et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat. Med.* 2021; 27 (10): 1744–1751.
44. Bugatti S., De Stefano L., Balduzzi S., et al. Methotrexate and glucocorticoids, but not anticytokine therapy, impair the immunogenicity of a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (12): 1635–1638.
45. Ferri C., Ursini F., Gragnani L., et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J. Autoimmun.* 2021; 125: 102744.
46. Braun-Moscovici Y., Kaplan M., Braun M., et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1317–1321.
47. Boekel L., Steenhuis M., Hooijberg F., et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3 (11): e778–e788.
48. Tien N., Chang Y.C., Chen P.K., et al. The immunogenicity and safety of three types of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with immune-mediated inflammatory diseases: a longitudinal cohort study. *Biomedicines.* 2022; 10 (4): 911.
49. Troldborg A., Thomsen M.K., Bartels L.E., et al. Time since rituximab treatment is essential for developing a humoral response to COVID-19 mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *J. Rheumatol.* 2022; 49 (6): 644–649.
50. Moyon Q., Sterlin D., Miyara M., et al. BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (4): 575–583.
51. Saleem B., Ross R.L., Bissell L.A., et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis (RA) on DMARDs: as determined by antibody and T-cell responses. *RMD Open.* 2022; 8 (1): e002050.
52. Araujo C.S.R., Medeiros-Ribeiro A.C., Saad C.G.S., et al. Two-week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (6): 889–897.
53. Ammitzbøll C., Bartels L.E., Bøgh Andersen J., et al. Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *ACR Open. Rheumatol.* 2021; 3 (9): 622–628.



54. Sugihara K., Wakiya R., Shimada H., et al. Immunogenicity against the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in rheumatic disease patients receiving immunosuppressive therapy. *Intern. Med.* 2022; 61 (13): 1953–1958.
55. Hadjadj J., Planas D., Ouedrani A., et al. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine against the alpha and delta variants in immunocompromised patients with systemic inflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (5): 720–728.
56. Jyssum I., Kared H., Tran T.T., et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (3): e177–e187.
57. Wieske L., van Dam K.P.J., Steenhuis M., et al. Humoral responses after second and third SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory disorders on immunosuppressants: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022; 4 (5): e338–e350.
58. Simon D., Tascilar K., Fagni F., et al. Efficacy and safety of SARS-CoV-2 revaccination in non-responders with immune-mediated inflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81 (7): 1023–1027.
59. Furer V., Eviatar T., Zisman D., et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (10): 1330–1338.
60. 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.
61. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (3): 333–348.
62. Wadat A., Bragazzi N.L., McGonagle D., et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases. *Clin. Immunol.* 2019; 203: 1–8.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccine timing for adults, 2022 // <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf>.
64. 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.
65. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022 // https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm?s_cid=mm7104a1_w.
66. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.D., et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 5. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (1): E1–E16.
67. Tavares A.C.F.M.G., de Melo A.K.G., Cruz V.A., et al. Guidelines on COVID-19 vaccination in patients with immune-mediated rheumatic diseases: a Brazilian Society of Rheumatology task force. *Adv. Rheumatol.* 2022; 62 (1): 3.
68. 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.

Immunosuppressive Therapy and Immunogenicity of Vaccines in Rheumatology

B.S. Belov, MD, PhD, N.V. Muravyeva, PhD, M.M. Baranova, A.N. Kulikov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

The problem of comorbid infections in rheumatology seems to be very relevant in connection with the active introduction into clinical practice of innovative anti-inflammatory drugs, the action of which is directed at specific links in the pathogenesis of immuno-inflammatory rheumatic diseases. With the accumulation of global clinical experience, the association of the use of these drugs with an increasing risk of comorbid infections of various nature and localization has become clearly traced. The real way out of this situation is the creation, improvement and introduction into clinical practice of various vaccines. At the same time, a number of anti-rheumatic drugs may have a certain negative effect on the immunogenicity of some vaccines, which may lead to a decrease in the preventive effectiveness of the latter.

This review presents data on the effect of various anti-rheumatic drugs on the immunogenicity of vaccines against influenza, pneumococcal and new coronavirus infections in rheumatological patients. The necessity of observing certain time intervals when performing vaccination against the background of a number of immunosuppressive drugs used has been demonstrated. Further clinical studies are needed to assess the effect of immunosuppressive therapy on the vaccine response and to develop methods for its optimization.

Keywords: immuno-inflammatory rheumatic diseases, influenza, pneumococcal infection, COVID-19, vaccination, clinical recommendations



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



Подагра: что нужно знать

Подагра – ревматическое заболевание, связанное с нарушением обмена веществ. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов – тофусов. Патология ассоциируется со значимым снижением качества жизни и риском развития сопутствующих состояний. Актуальным алгоритмам ведения пациентов с подагрой был посвящен сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», состоявшийся в рамках VII Международного конгресса Ассоциации ревматологов (Москва, 16 сентября 2023 г.).



О.В. Желябина

Управление подагрой и сопутствующими ей заболеваниями подробно прописано во многих национальных рекомендациях¹, однако повышенные показатели смертности среди больных остаются неизменными. Как отметила научный сотрудник лаборатории микрорекристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой) Ольга Владимировна ЖЕЛЯБИНА, страдающие подагрой умирают от различной коморбидной патологии, развитие которой обусловлено повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови. В настоящее время подагра признана наиболее распространенной формой воспалительного артрита².

Подагра: что нужно знать не только ревматологу

Основная задача, которая стоит перед врачом первичного звена (не перед ревматологом!) и должна быть решена максимально быстро, – адекватное обезболивание.

Приступ подагрического артрита характеризуется сильной болью, быстро нарастающей до нестерпимой. Так, боль при приступе подагры в среднем может достигать 80 мм по визуальной аналоговой шкале. Однако не все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны купировать ее так же быстро и эффективно, как нимесулид. О.В. Желябина привела клинический пример купирования приступа артрита у пациента с подагрой с помощью нимесулида, который назначался в дозе 100 мг два раза в сутки (утром и вечером). Снижение боли в покое отмечалось через час – полтора после приема препарата. Через 12 часов больной уже мог наступать на ногу.

Нимесулид (Нимесил) – эффективное средство для купирования острого приступа подагрического артрита. Препарат способен подавлять выработку медиаторов воспаления, в частности интерлейкина 6, агрегацию и миграцию нейтрофилов³. Его применение также может быть целесообразно в пре- и постопера-

ционные периоды. Установлено, что адекватный контроль уровня МК перед операцией и профилактическое назначение противовоспалительной терапии способны предотвратить послеоперационное обострение подагры⁴. Нимесулид оказался эффективным, быстродействующим и хорошо переносимым пероральным противовоспалительным средством с выраженной анальгетической активностью у перенесших ортопедическую операцию^{5,6}.

Подагра также ассоциируется с развитием коморбидной патологии, которая способна не только утяжелить течение основного заболевания, но и ухудшить прогноз.

P. Richette и соавт. выделили пять клинических фенотипов, отражающих различные патофизиологические процессы при подагре. Из 2763 пациентов только у 12% отмечен низкий коморбидный фон⁷.

«В настоящее время можно говорить о коморбидности подагры, поскольку она оказывает влияние практически на все органы и системы», – отметила О.В. Желябина. Высокий уровень МК при подагре является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек, жирового гепатоза, сахарного диабета

¹ Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (4): 200–201.

² Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C., et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (4): 661–667.

³ Kress H.G., Baltov A., Basinski A., et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (1): 23–36.

⁴ Jeong H., Jeon C.H. Clinical characteristics and risk factors for gout flare during the postsurgical period. *Adv. Rheumatol.* 2019; 59 (1): 31.

⁵ Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin. J. Pain.* 2007; 23 (7): 565–570.

⁶ Joshi S., Shetty Y., Panchal R. An observational study to evaluate the prescription pattern of analgesics used in the perioperative period in a tertiary care hospital. *Perspect. Clin. Res.* 2021; 12 (3): 165–170.

⁷ Richette P., Clerson P., Perissin L., et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (1): 142–147.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

2 типа. Гиперурикемия может участвовать в возникновении хронической обструктивной болезни легких, когнитивных нарушений, хронического простатита.

Адекватная уратснижающая терапия позволяет достигать целевого уровня МК и поддерживать его в течение долгого времени. Снижение уровня МК в сыворотке крови и соответственно в синовиальной жидкости остается единственным доступным средством предотвращения образования кристаллов моноурата натрия.

Уратснижающая терапия должна назначаться задолго до обширного отложения кристаллов моноурата натрия, образования тофусов и повреждения суставов. Улучшение контроля заболевания способно снизить потребность в хирургическом вмешательстве.

С учетом высокого уровня коморбидности среди больных подагрой оптимальный уратснижающий препарат должен также обладать плеiotропными эффектами, чтобы воздействовать не только на целевую мишень, но и на другие структуры организма. Именно таким препаратом является фебуксостат (Аденурик). Фебуксостат позволяет достигать и удерживать целевой уровень МК, в том числе

у пациентов с предшествующей неэффективностью других уратснижающих препаратов, повышать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшать риск развития сахарного диабета 2 типа. Удобство приема и хорошая переносимость фебуксостата повышают приверженность пациентов лечению.

Среди эффектов фебуксостата отмечена способность уменьшать гипертензию, вызванную диетой с высоким содержанием соли, и повреждение почек, а также почечный окислительный стресс у чувствительных к соли крыс⁸.

Установлено, что существенный вклад в развитие воспалительного процесса при подагре вносит внеклеточная форма ксантиноксидоредуктазы – ксантиноксидаза. Селективный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат уменьшает повреждение легких, вызванное ионизирующей радиацией, а также метотрексатом, подавляет вызванное травмой воспаление в печени и легких, развитие неалкогольного стеатогепатита на модели грызунов^{9,10}.

Кроме того, фебуксостат обладает определенным потенциалом при туберкулезе. В частности, выявлена активность фебуксостата против

инфекции, вызываемой микобактериями туберкулеза¹¹.

Фебуксостат может быть перспективным и у пациентов с подозрением на COVID-19.

Об адекватности уратснижающей терапии свидетельствует только стойкое достижение уровня МК. В исследовании H.R. Schumacher и соавт. было показано, что через два года приема фебуксостата приступы подагрического артрита имели место у 5% пациентов, через четыре с половиной года таковые вообще отсутствовали¹².

A. Whelton и соавт. установили, что снижение сывороточного уровня МК на фоне приема фебуксостата позволяло замедлить снижение СКФ до сопоставимой с нормативной возрастной динамикой¹³.

Резюмируя вышесказанное, О.В. Желябина подчеркнула, что врачи первичного звена должны уметь качественно купировать приступ подагры, назначать уратснижающую терапию вместе с профилактической противовоспалительной терапией. При проведении такого лечения необходим контроль уровня МК, а также течения сопутствующей патологии. При возникновении трудностей следует направить больного на консультацию к ревматологу.

Встреча хирурга и пациента с подагрой: оперативное лечение vs лекарственная терапия

Руководитель лаборатории микрокристаллических артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ начал свое выступление с рассмотрения клинического случая, демонстрирующего

положительный эффект фебуксостата при лечении тяжелой формы подагры с тофусами.

Пациент А., 31 год. Дебют подагры в виде утолщения в области первого плюснефалангового сустава без припухлости и боли отмечен в 2005 г.



К.м.н. М.С. Елисеев

⁸ Miura T., Sakuyama A., Xu L., et al. Febuxostat ameliorates high salt intake-induced hypertension and renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *J. Hypertens.* 2022; 40 (2): 327–337.

⁹ Zaki S.M., Hussein G., Khalil H., Abd Algaelel W.A. Febuxostat ameliorates methotrexate-induced lung damage. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2021; 80 (2): 392–402.

¹⁰ Nakatsu Y., Seno Y., Kushiya A., et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015; 309 (1): G42–51.

¹¹ Kim L.-H., Kang S.M., Whang J., et al. Novel antibacterial activity of febuxostat, an FDA-approved antigout drug against Mycobacterium tuberculosis infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022; 66 (9): e0076222.

¹² Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E., et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (2): 188–194.

¹³ Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad. Med.* 2013; 125 (1): 106–114.



На тот момент больному было 16 лет. С 2008 г. – артрит первого плюснефалангового сустава, голеностопных и коленных суставов. Лечение не проводилось. Диагноз «подагра» установлен в 2015 г. Назначена терапия НПВП и дексаметазоном с хорошим эффектом. Однако в 2016 г. наблюдалось обострение артритов разной локализации, появилась боль в области тазобедренных суставов. В 2017 г. зафиксировано образование тофусов в мелких суставах кистей и стоп, голеностопных и коленных суставах. В 2019 г. состояние пациента ухудшилось. При проведении компьютерной томографии обнаружены признаки коксартроза третьей степени. Назначена терапия аллопуринолом в дозе 50 мг/нед, не оказавшая ожидаемого эффекта. В июле 2019 г. пациент был госпитализирован в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, где ему назначено лечение по следующей схеме: фебуксостат (Аденурик) в дозе 80–120 мг/сут, колхицин в дозе 1 мг/сут, Метипред в дозе 6 мг/сут. На фоне проводившейся терапии проявления артритов были купированы. Терапия фебуксостатом (препаратом Аденурик) в течение года способствовала снижению уровня МК с 658 до 329–243 мкмоль/л и поддержанию его в пределах целевых значений (287–351 мкмоль/л) до сентября 2020 г. Кроме того, на фоне терапии фебуксостатом уровень креатинина оставался стабильным (106–102 мкмоль/л), что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Уратснижающая терапия фебуксостатом привела к уменьшению размеров тофусов более чем на 90%. «Данный случай демонстрирует потенциал длительной рациональной уратснижающей терапии, позволяющей избежать оперативного лечения», – пояснил эксперт.

Согласно проведенному J. Carcione и соавт. анализу 104 публикаций в отношении 169 прооперированных пациентов с подагрой, средняя

продолжительность заболевания в данной когорте составляла 6,7 года¹⁴. При этом 68% больных не принимали уратснижающие препараты. У 19,5% тофусы были обнаружены во время операции. Был сделан вывод, что хирургическое вмешательство должно быть последней линией лечения подагры.

Агрессивное течение подагры чаще наблюдается при ее дебюте в молодом возрасте. В случае длительного течения без адекватной уратснижающей терапии возможно развитие тяжелой артропатии. Правильно подобранное лечение позволяет радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях.

В качестве примера М.С. Елисеев привел еще несколько клинических случаев.

Пациент Р. 23 лет страдает хронической тофусной подагрой в течение шести лет. Назначенная уратснижающая терапия аллопуринолом в дозе 400 мг/сут была отменена из-за развития побочных реакций в виде диареи и головной боли. Пациенту рекомендован фебуксостат в дозе 80 мг/сут. На фоне длительного (полтора года), хотя и нерегулярного применения фебуксостата зафиксированы снижение уровня МК с 808 до 200–300 мкмоль/л и регресс тофусных образований на стопе.

Пациент П. 45 лет страдает подагрой в течение последних 15 лет. Приступы артрита первого плюснефалангового сустава и коленных суставов отмечались регулярно. Образование тофусов – в возрасте 36–37 лет. Уровень МК в сыворотке крови составлял 713 мкмоль/л. Терапия аллопуринолом в дозе 600 мг/сут оказалась неэффективной. Приступы артрита сохранялись, уровень МК достигал 479 мкмоль/л. Была инициирована терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут с последующим ее увеличением до 120 мг/сут. Это позволило снизить уровень МК в сыворотке крови до 249 мкмоль/л и купировать приступы артрита. Терапия

фебуксостатом в течение двух с половиной лет способствовала нивелированию проявлений подагры, в том числе регрессу подкожных тофусов на стопах и существенному уменьшению размеров костных эрозий.

В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой была проведена оценка эффективности фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек¹⁵. В исследовании были включены 136 пациентов с подагрой, не принимавших ранее фебуксостат. Участники исследования исходно были разделены на группы в зависимости от расчетной СКФ (рСКФ), определяемой по формуле СКД-ЕPI. Расчетная СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² свидетельствует о высокой или оптимальной функции почек (ХБП С0–1), 60–89 мл/мин/1,73 м² – о незначительно сниженной функции почек (ХБП С2), 30–59 мл/мин/1,73 м² – об умеренно или существенно сниженной функции почек (ХБП С3), 15–29 мл/мин/1,73 м² – о резко сниженной функции почек (ХБП С4). Всем больным назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут. В случае недостижения целевого уровня МК в сыворотке крови менее 360 мкмоль/л его доза увеличивалась до 120 мг/сут.

Период наблюдения охватывал не менее 26 недель. В качестве первичной конечной точки выбрано достижение целевого уровня МК. Оценивалась также динамика рСКФ. Согласно полученным результатам, уровень МК достоверно уменьшился во всех группах. Целевого уровня МК достигли 84% пациентов. В группе ХБП С0–1 таковых насчитывалось 83%, в группе ХБП С2 – 89%, в группе ХБП С3 – 82%, в группе ХБП С4 – 81%. К концу исследования средние значения рСКФ увеличились во всех группах. Был сделан вывод, что достижение целевого уровня МК при приеме фебуксостата не зависит от функции почек.

Далее М.С. Елисеев представил клинический случай успешного те-

¹⁴ Carcione J., Bodofsky S., LaMoreaux B., Schlesinger N. Beyond medical treatment: surgical treatment of gout. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020; 23 (1): 1.

¹⁵ Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (3): 140–147.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

рапевтического лечения подагры с тендинитом, описанного в работе S. Ottaviani и соавт.¹⁶

Пациент 64 лет был госпитализирован с диагнозом «острый артрит и тендинит». В анамнезе – артериальная гипертензия, прием тиазидных диуретиков, дислипидемия. В течение года фиксировалось несколько острых приступов артрита в области голеностопных суставов, первого плюснефалангового сустава, а также несколько приступов острой боли в области ахиллова сухожилия. Приступы купировались НПВП или колхицином.

При осмотре припухлость и боль в суставах отсутствовали. Рентгенография стоп – в норме. При анализе крови выявлен высокий уровень МК в сыворотке крови – 540 мкмоль/л. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) обнаружен двойной контурный знак над энтезисом в правом ахилловом сухожилии и тофусы в области первого плюснефалангового сустава.

Пациенту была назначена терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут в течение шести месяцев. На фоне лечения удалось избежать рецидивов подагрического артрита, снизить уровень МК до 150 мкмоль/л. Кроме того, при повторном УЗИ отмечено уменьшение размера тофуса в первом плюснефаланговом суставе и исчезновение двойного контура ахиллова сухожилия.

Трудности ведения больных подагрой в рутинной практике обусловлены не только недостаточной осведомленностью врачей первичного звена об адекватной фармакотерапии, но и низкой приверженностью пациентов лечению.

В ретроспективном когортном исследовании A. Kim и соавт. с участием 602 человек было показано, что пациенты с подагрой в два с половиной раза чаще прекращали терапию аллопуринолом, чем фебуксостатом, – 72,2 против 30,4%¹⁷. Основная при-

чина отмены лечения заключалась в низкой осведомленности больных в вопросах здоровья. Среди причин прекращения приема аллопуринола также указывались отсутствие эффекта и развитие нежелательных реакций. Таким образом, в условиях реальной клинической практики фебуксостат с учетом соблюдения режима его использования оказался лучшим вариантом для длительной уратснижающей терапии.

Среди подходов к ведению пациентов с подагрой важное место также занимает эффективное обезболивание. В качестве иллюстрации М.С. Елисеев представил клинический пример лечения типичного пациента с подагрой. Пациент Л. 58 лет страдает подагрой в течение 15 лет. В последние десять лет у больного наблюдался рост подкожных тофусов, в том числе в области первого плюснефалангового сустава правой стопы. Частота приступов подагры достигала двух раз в год. Следуя рекомендациям хирурга, при обострении больной принимал Нимесил (нимесулид). На фоне такой терапии приступы купировались в течение трех – пяти дней.

По словам эксперта, назначение Нимесила было правильным решением, поскольку препарат обладает быстрым обезболивающим и выраженным противовоспалительным действием. Так, в исследовании S.A.F. DeMenezes и соавт. сравнивалась эффективность нимесулида в дозе 100 мг/сут (половина максимальной суточной дозы) и мелоксикама в дозе 7,5 мг два раза в день (максимальная суточная доза) в отношении контроля боли, отека и тризма после удаления ретенированных нижних третьих моляров¹⁸. Эффективность контроля над болью была сопоставимой в обеих группах. Однако нимесулид превосходил мелоксикам в контроле отека и тризма.

Возвращаясь к описанию клинического случая, М.С. Елисеев отме-

тил, что 4 марта 2023 г. пациент Л. обратился за консультацией к хирургу по поводу вскрытия тофуса на пальце. Больному было рекомендовано выдавливать содержимое и накладывать повязку с левомеколем. Через десять дней улучшения состояния не зафиксировано. 15 марта 2023 г. пациенту Л. было проведено оперативное лечение, после которого произошло обострение артрита. Как было отмечено ранее, предотвратить послеоперационное обострение подагры можно с помощью адекватного контроля уровня МК перед операцией и профилактического назначения противовоспалительной терапии¹. 27 марта 2023 г. пациенту Л. проведена консультация в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Прежде всего больному назначили Нимесил в дозе 100 мг два раза в сутки, что позволило купировать приступ артрита. Кроме того, ему были рекомендованы фебуксостат (Аденурик) в дозе 80 мг/сут и колхицин в дозе 0,5 мг/сут для профилактики обострения артрита. На фоне такой терапии удалось нормализовать уровень МК в сыворотке крови. В настоящее время в приеме препарата Нимесил пациент не нуждается.

Важно отметить, что в течение двух лет пациент Л. страдал от боли в плечевом суставе, которая не рассматривалась ортопедом и ревматологом как проявление подагры. Больного лечили по поводу плечелопаточного периартрита, однако без особого эффекта. В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой пациенту Л. была проведена двухэнергетическая компьютерная томография плеча, с помощью которой определено поражение плечевого и ключично-акромиального сустава вследствие подагры. «Вот почему двухлетнее лечение плечелопаточного периартрита было неэффективным, а была эффективна терапия противовоспалительным препаратом», – пояснил М.С. Елисеев в заключение. ☺

¹⁶ Ottaviani S., Forien M., Dieudé P. Achilles tendon enthesitis with double contour sign revealing gout. *Joint Bone Spine*. 2017; 84 (5): 641–642.

¹⁷ Kim A., Kim Y., Kim G.-T., et al. Comparison of persistence rates between allopurinol and febuxostat as first-line urate-lowering therapy in patients with gout: an 8-year retrospective cohort study. *Clin. Rheumatol*. 2020; 39 (12): 3769–3776.

¹⁸ De Menezes S.A.F., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg*. 2010; 39 (6): 580–584.



Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема

Боль в области плечевого сустава является одной из ведущих причин утраты трудоспособности и обращений за медицинской помощью к врачам разных специальностей. На симпозиуме, организованном при поддержке компании «Биотехнос» в рамках III Всероссийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях», обсуждались вопросы лечения хронической боли в области плечевого сустава с применением хондропротекторов. Ведущие российские эксперты представили результаты клинических исследований, которые свидетельствуют об успешном применении препарата Алфлутон, обладающего хондропротективным, противовоспалительным и обезболивающим эффектами.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Распространенность боли в плече в популяции составляет от 16 до 26%. Как отметил директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА, боль в плече занимает третье место среди проблем опорно-двигательного аппарата, по поводу которых пациенты обращаются за первичной медико-санитарной помощью. При этом ежегодно регистрируется до 1% новых случаев.

К основным факторам риска возникновения боли в плече прежде всего относятся профессиональная деятельность, связанная с подъемом

Боль в плече как междисциплинарная проблема

тяжестей, повторяющимися движениями в неудобных позах, вибрацией, а также неблагоприятные психосоциальные факторы.

Утверждение Э. Кадман, сделанное еще в 1934 г., о том, что болезнь в плече трудна для диагностики, лечения и объяснения места возникновения, актуально и сегодня. Биомеханика плечевого сустава уникальна. Его движения осуществляются за счет пяти сочленений (трех суставов и двух мышечно-сухожильных соединений) – плечелопаточного сустава, суставной капсулы, перемещения лопатки по грудной клетке, акромиально-ключичного сустава и грудино-ключичного сустава. Причинами боли в плече могут выступать острая или хроническая травма, воспалительный артрит, инфекция, адгезивный капсулит, повреждение вращательной манжеты плеча (тендинопатия, импиджмент, бурсит, разрыв), ключично-акромиальный остеоартрит (ОА), отраженная боль, ревматическая полимиалгия, апикулярный рак легкого и др.

Первичная диагностика боли в плече предполагает сбор анамнеза и проведение клинического

обследования. При сборе анамнеза следует уточнить характер начала боли (в покое, при движении или в обоих этих случаях), время ее появления (днем, ночью), наличие в других частях тела (в шее, грудной клетке, верхних конечностях), наличие/отсутствие острой травмы, род занятий пациента, наличие других симптомов (лихорадки, потери веса, сыпи и др.), а также коморбидных состояний (диабета, инсульта, злокачественных опухолей, ишемической болезни сердца, псориаса и др.). Клиническое обследование включает осмотр шеи и грудной клетки, оценку диапазона движения шейного отдела позвоночника, осмотр плечевой области на предмет отека, пальпацию грудино-ключичных, акромиально-ключичных и плечелопаточных суставов на предмет болезненности и припухлости, сравнение силы, стабильности и диапазона движений обоих плеч, определение болезненности при активном отведении руки на 70–120°, проведение теста с опущенной рукой. Следует также обращать внимание на красные флажки: новообразования, инфекции, вывих, острый



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

разрыв ротаторной аорты, неврологические заболевания, если есть значительный сенсорный или моторный дефицит.

Для лечения боли в плече системно используют анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), структурно-модифицирующие препараты, локально – анестетики, глюкокортикоиды (ГК), препараты гиалуроновой кислоты (ГиК), в щадящем режиме терапию плазмой, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma – PRP), лечебную физкультуру, кинезиотейпирование, иглоукалывание и др. В случае неэффективности консервативных мероприятий следует рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве.

Симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA), или хондропротекторы, включены в различные клинические рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом, часто ассоциирующимся с болью, скованностью и ограниченной подвижностью. Одним из представителей SYSADOA является препарат Алфлутоп.

Далее профессор А.М. Лила представил результаты многоцентрового наблюдательного исследования ИСКРА (Исследование: назначение лекарственного

Боль в плече занимает третье место среди проблем опорно-двигательного аппарата, по поводу которых пациенты обращаются за первичной медико-санитарной помощью. При этом ежегодно регистрируется до 1% новых случаев. К основным факторам риска возникновения боли в плече прежде всего относятся профессиональная деятельность, связанная с подъемом тяжестей, повторяющимися движениями в неудобных позах, вибрацией, а также неблагоприятные психосоциальные факторы

препарата Алфлутоп при ОА в условиях реальной клинической практики), проводившегося с ноября 2021 г. по декабрь 2022 г. в 163 клинических центрах 58 городов Российской Федерации и включавшего 22 525 пациентов с ОА и/или болью в нижней части спины^{1, 2}. В исследовании принимали участие лица как без сопутствующей патологии, так и с сопутствующими заболеваниями. Пациенты получали терапию препаратом Алфлутоп по назначению врача в рамках планового лечения.

Согласно полученным результатам, после одного курса лечения препаратом Алфлутоп улучшение было достигнуто в 98% случаев. Отмечалось значимое уменьшение боли. До получения выраженного

клинического эффекта в среднем требовалось восемь (от пяти до десяти) дней. Существенно улучшились оценка состояния здоровья пациентом и удовлетворенность терапией. У 94,5% больных удалось снизить дозу НПВП.

При генерализованной форме ОА у подавляющего большинства пациентов отмечено значимое клиническое улучшение, а также хороший комплаенс. Уменьшение боли на 50% и более по сравнению с исходным уровнем было зафиксировано почти в 65% случаев.

Отрицательного влияния препарата на течение коморбидных патологий не зафиксировано.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения препарата Алфлутоп в реальной клинической практике^{1, 2}.

Заболевания, определяющие развитие хронической боли в области плечевого сустава: дифференциальная диагностика и алгоритм лечения

Основными причинами хронической боли в области плечевого сустава являются синдром сдавления ротаторов плеча (субакромиальный импиджмент), кальцифицирующий тендинит, адгезивный капсулит, ОА плечевого сустава и акромиально-ключичного сустава (АКС). По мнению начальника отдела

воспалительных заболеваний суставов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТГЕЕВА, точная диагностика этих заболеваний необходима для правильного выбора тактики лечения.

Синдром сдавления ротаторов плеча (ССРП), или субакромиальный импиджмент, возникает вслед-



Д.м.н. А.Е. Каратеев

¹ Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные данные (сообщение 1). Современная ревматология. 2023; 17 (2): 57–64.

² Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Длительное многоцентровое наблюдательное исследование Алфлутопа в России: предварительные данные (сообщение 2). Современная ревматология. 2023; 17 (4): 75–85.



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

ствии ущемления сухожилия между акромионом, *lig. coracoacromiale* и головкой плечевой кости. Эта патология, связанная с повреждением, воспалением и дегенеративными изменениями сухожилий и мышц-ротаторов плеча, встречается в 40–50 случаях на 1000 пациенто-лет, при этом в 90% случаев имеет место поражение сухожилия надкостной мышцы³.

Клиника ССРП довольно типична – локальная боль в области плечевого сустава, которая усиливается при отведении плеча. Очень часто, особенно в дебюте заболевания, боль носит воспалительный характер, возникает в состоянии покоя, преимущественно ночью. Наблюдаются также ограничение движения в плечевом суставе, слабость пораженной мышцы. Для ССРП не характерны значительное повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка, лейкоцитоз⁴.

Кальцифицирующий тендинит развивается на фоне поражения мышц-ротаторов плеча и характеризуется формированием массивных депозитов кристаллов пирофосфата кальция в области сухожилия. Частота встречаемости – 2,7–20,0% случаев в общей популяции. При этом 20,0% – это случайные находки. Заболевание проявляется болью высокой интенсивности, особенно в утренние часы. В большинстве случаев кальцифицирующий тендинит имеет циклическое течение.

В настоящее время выделяют три стадии кальцифицирующего тендинита: прекальцификация (выраженная воспалительная боль),

Боль в плече может быть проявлением скелетно-мышечной патологии других отделов, в частности шейного отдела позвоночника, миофасциального синдрома мышц спины и грудной клетки, фибромиалгии, а также носить отраженный характер при патологии печени, желчного пузыря, верхушки легкого. Однако в последнем случае четкой связи болевых ощущений в области плеча с активными/пассивными движениями и нарушением функции плечевого сустава проследить не будет

кальцификация (стихание боли, нарастание нарушения функции), разрешение (рассасывание депозитов кальция)⁵.

Адгезивный капсулит, или «замороженное плечо», встречается у 3–5% населения. Этиология заболевания неясна. Наиболее часто оно возникает у женщин старше 50 лет на фоне сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Адгезивный капсулит характеризуется выраженным воспалением, фиброзом, рестрикцией, утолщением капсулы плечевого сустава. Для этой патологии типично циклическое течение – периоды выраженной боли и «заморозки» (от двух до девяти месяцев), истинное «замороженное плечо» (от четырех до 12 месяцев), разрешение «заморозки» (от 12 до 24 месяцев). Клинические проявления адгезивного капсулита типичны – болевой синдром с прогрессирующим снижением объема движений в плечевом суставе. При данной патологии в качестве дополнительных ди-

агностических методов используют ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, артроскопию, исследование морфологии^{6,7}.

Типичными клиническими проявлениями ОА гленоумерального сустава (омартроз) признаны механическая и стартовая боль в области плеча, возникающая при любом движении, нарастающее ограничение функции сустава (страдают все движения, в первую очередь ротация) вплоть до анкилоза. К рентгенологическим признакам заболевания относятся сужение суставной щели, субхондральный склероз, остеофиты⁸.

При ОА акромиально-ключичного сустава наблюдается локальная боль в передней верхней части плеча, иногда иррадиирующая в основание шеи/трапецевидную мышцу. Боль усиливается при поднятии руки над головой или «перекресте» тела⁹. Дифференциальный диагноз боли в области плеча прежде всего требует исключения ревматической полимиалгии. Данную патологию по-

³ Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А. и др. Данные клинического и инструментального обследования больных с хронической болью в области плечевого сустава. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (2): 178–182.

⁴ Goldberg D.B., Tamate T.M., Hasegawa M., et al. Literature review of subscapularis tear, associated injuries, and the available treatment options. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2022; 81 (3 Suppl. 1): 2–7.

⁵ Ricci V., Mezzan K., Chang K.V., et al. Clinical/sonographic assessment and management of calcific tendinopathy of the shoulder: a narrative review. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (12): 3097.

⁶ Brun S.P. Idiopathic frozen shoulder. *Aust. J. Gen. Pract.* 2019; 48 (11): 757–761.

⁷ Le H.V., Lee S.J., Nazarian A., Rodriguez E.K. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder Elbow*. 2017; 9 (2): 75–84.

⁸ Maclas-Hernandez S.I., Morones-Alba J.D., Miranda-Duarte A., et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation. *Disabil. Rehabil.* 2017; 39 (16): 1674–1682.

⁹ Menge T.J., Boykin R.E., Bushnell B.D., Byram I.R. Acromioclavicular osteoarthritis: a common cause of shoulder pain. *South. Med. J.* 2014; 107 (5): 324–329.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

зволяют заподозрить двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах, наличие признаков системного воспаления (скорость оседания эритроцитов по Вестергрену в начале болезни не менее 40 мм/ч), утренняя скованность более часа, возраст начала болезни старше 65 лет, депрессия и/или снижение массы тела¹⁰.

Боль в плече может быть проявлением скелетно-мышечной патологии других отделов, в частности шейного отдела позвоночника, миофасциального синдрома мышц спины и грудной клетки, фибромиалгии, а также носить отраженный характер при патологии печени, желчного пузыря, верхушки легкого. Однако в последнем случае четкой связи болевых ощущений в области плеча с активными/пассивными движениями и нарушением функции плечевого сустава проследить не будет¹¹.

Общность патогенеза скелетно-мышечных заболеваний обуславливает единый подход к их лечению, основанный на применении симптоматических и патогенетических препаратов, немедикаментозных средств и методов реабилитации.

В качестве первой линии используются НПВП, которые способствуют уменьшению боли и связанных с ней нарушений функции плечевого сустава.

Метаанализ результатов 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал значимое преимущество НПВП по сравнению с плацебо и инъекциями ГК

в отношении уменьшения боли при ССРП¹².

Локальную инъекционную терапию (ЛИТ) в комплексном лечении хронической боли в области плечевого сустава начинают с ГК. Однако обезболивающий эффект после ЛИТ ГК сохраняется недолго. Согласно результатам метаанализа 41 РКИ (n = 2672), хороший эффект данного вида лечения при тендопатиях наблюдался не более чем четыре – восемь недель¹³.

ЛИТ ГК рассматривается как наиболее эффективный консервативный метод, позволяющий добиться улучшения, хотя и кратковременного, при адгезивном капсулите плечевого сустава.

Для лечения патологии плечевого сустава используется ЛИТ препаратами гиалуроновой кислоты. Согласно данным метаанализа 19 РКИ (n = 1629), проведенного М. Khan и соавт., ЛИТ ГиК пораженного сухожилия (ССРП, эпикондилит, щелкающий палец, плантарный фасциит, тендинит голеностопного сустава) практически не отличалась от плацебо в снижении интенсивности боли¹⁴.

В. Мао и соавт. при анализе результатов пяти РКИ установили, что ЛИТ ГиК по сравнению с плацебо не оказывала более значимого влияния на уменьшение боли и улучшение функции при адгезивном капсулите¹⁵.

Однако в исследовании Т. Blaine и соавт. продемонстрирована эффективность ГиК по сравнению с плацебо в снижении интенсив-

ности боли при ОА плечевого сустава¹⁶.

В последнее время все чаще используется ЛИТ с PRP. В метаанализе 12 РКИ (n = 639) показано, что при синдроме сдавления ротаторов плеча ЛИТ ГК имела преимущества перед ЛИТ PRP на четвертой – восьмой неделях наблюдения. Однако через 12 недель и более у получавших ЛИТ PRP отмечена лучшая динамика значений индекса ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons)¹⁷.

Контроль хронической боли в области плеча также обеспечивают SYSADOA. В отечественной клинической практике одним из часто назначаемых SYSADOA является Алфлутоп. Это биоактивный концентрат из мелких морских рыб, представляющий собой комплекс сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфата, хондроитин-6-сульфата, дерматансульфата, кератансульфата), аминокислот, пептидов, ионов натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

В работе И.Б. Беляевой и соавт. был подробно рассмотрен механизм действия препарата Алфлутоп, в частности его способность ускорять пролиферацию хондроцитов, блокировать MMP, ADAMNs и провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин 1, оказывать антиоксидантное действие (снижение перекисного окисления липидов, оксида азота), подавлять неангиогенез (снижение синтеза фактора роста эндотелия сосудов)¹⁸.

¹⁰ Сатыбалдыев А.М. Лечение ревматической полимиалгии. Современная ревматология. 2013; 7 (1): 66–72.

¹¹ Kraus-Bader F, Biber R. Shoulder pain. MMW Fortschr. Med. 2021; 163 (12): 60–61.

¹² Boudreault J, Desmeules F, Roy J.S., et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. J. Rehabil. Med. 2014; 46 (4): 294–306.

¹³ Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomized controlled trials. Lancet. 2010; 376 (9754): 1751–1767.

¹⁴ Khan M., Shanmugaraj A., Prada C., et al. The role of hyaluronic acid for soft tissue indications: a systematic review and meta-analysis. Sports Health. 2023; 15 (1): 86–96.

¹⁵ Mao B., Peng R., Zhang Z., et al. The effect of intra-articular injection of hyaluronic acid in frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Orthop. Surg. Res. 2022; 17 (1): 128.

¹⁶ Blaine T., Moskowitz R., Udell J., et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. J. Bone Joint Surg. Am. 2008; 90 (5): 970–979.

¹⁷ Adra M., El Ghazal N., Nakanishi H., et al. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections in the management of patients with rotator cuff disease: a systematic review and meta-analysis. J. Orthop. Res. 2023; 41 (1): 7–20.

¹⁸ Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой рыбы (препарата Алфлутоп): 25 лет в России – исследования и практические выводы. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (7): 6–12.



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

Эффективность препарата Алфлутоп при ОА и неспецифической боли в спине доказана в 37 исследованиях¹⁹.

Алфлутоп также продемонстрировал эффективность при хронической боли в области плечевого сустава.

Согласно данным шести исследований (n = 273), внутримышечное

или локальное применение препарата Алфлутоп в среднем снижало боль на 53,5% (с 49,5 до 60,9%)¹⁹. При этом не было отмечено ни одного эпизода развития нежелательных реакций. Алфлутоп не оказывал влияния на артериальную гипертензию, сахарный диабет, уровень липопротеинов, что определяет возможность его использования у па-

циентов с серьезной коморбидной патологией¹⁹.

Завершая выступление, А.Е. Каратеев подчеркнул, что консервативная терапия заболеваний, сопровождающихся хронической болью в области плечевого сустава, требует комплексного подхода. Важным дополнением комплексной терапии может быть препарат Алфлутоп.



Профессор, д.м.н.
В.В. Артьков

По словам врача лечебной физкультуры и спортивной медицины клиники «Сад здоровья», ведущего научного сотрудника отдела спортивной медицины и клинической фармакологии филиала № 1 Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, д.м.н., профессора РАН Владимира Владимировича АРЬКОВА, плечевой сустав – наиболее подвижный сустав. Правильную работу сустава обеспечивает нервно-мышечный аппарат. Прежде всего речь идет о манжете ротаторов, основными функциями которой являются депрессия головки плеча (плюс длинная головка бицепса), аппроксимация, ротация.

К биомеханическим особенностям плечевого сустава относится так называемое правило выпуклости – вогнутости. Скольжение головки плеча всегда противоположно на-

Реабилитация пациентов с болью и повреждением плечевого сустава

правлению его качения, поэтому головка плеча не скатывается по маленькой суставной впадине лопатки и сустав может нормально функционировать.

Первый порочный круг – мышечный дисбаланс. Установлено, что боль и отек отключают ингибицию манжеты ротаторов, что приводит к нарушению депрессии и повреждению головки плеча. Следовательно, при длительно существующих боли и отеке степень повреждения манжеты увеличивается.

Второй порочный круг – мышечный дефицит при боли в плече. Необходимые для предотвращения импиджмента манжеты ротаторов, передняя зубчатая мышца, длинная головка бицепса – самые слабые мышцы, поэтому именно на их восстановлении должен быть сделан акцент реабилитационной программы. В настоящее время выделяют два типа импиджмента – первичный и вторичный. Первичный (статичный) импиджмент представляет собой анатомическое сужение субакромиального пространства, артроз, бурсит и др. Вторичный (динамичный) импиджмент включает нарушение динамики движения лопатки, аномальную артрокинетику, перегрузку манжеты ротаторов, нейрогенный мышечный дефицит²⁰. Третий порочный круг – артрокинематика плечевого сустава. При контрактуре плечевого сустава из-

меняется направление скольжения. Так, головка плеча скользит не вниз, а вверх.

Функциональная нестабильность АКС приводит к выраженному мышечному дисбалансу. Зачастую она является скрытой причиной импиджмент-синдрома, проблем с шейным отделом позвоночника, длинными разгибателями.

Частичное повреждение АКС клинически проявляется болезненностью проекции АКС, триггера верхней трапециевидной мышцы, гипотонией средней порции дельтовидной мышцы, которые уменьшаются при сближении структур сустава.

Первоочередная задача реабилитации – воздействовать на патобиомеханику с помощью разработки объема движений, контроля отека, воспаления и боли, нормализации активности манжеты ротаторов, стабилизаторов лопатки и ключицы, восстановления плечелопаточного ритма. Еще одной немаловажной задачей считается предотвращение развития импиджмент-синдрома, контрактуры, туннельных синдромов, чрезмерной нагрузки, синдрома «плечо – кисть». При консервативном лечении травмы плечевого сустава реабилитация проходит в три этапа: острый (две – четыре недели), функциональный (от четырех недель до четырех месяцев), спортивный (четыре – шесть месяцев). В острый период

¹⁹ Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 111–124.

²⁰ Chang W.K. Shoulder impingement syndrome. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2004; 15 (2): 493–510.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



↓ **СНИЖАЕТ ЧИСЛО
ОБОСТРЕНИЙ БОЛИ² И
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОА³**



**ЕДИНСТВЕННЫЙ
БИОАКТИВНЫЙ
КОНЦЕНТРАТ**

ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ⁴



**ОБШИРНАЯ
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
БАЗА**

В Т. Ч. ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ⁵



**90% ПАЦИЕНТОВ
ПРИВЕРЖЕНЫ**

К ТЕРАПИИ АЛФЛУТОПОМ⁶



Реклама

BIOTENHOS

ALFLUTOP.RU

ЗДОРОВЬЕСУСТАВОВ.РФ

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

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



осуществляются разработка объема движений, контроль отека, стабилизация лопатки и ключицы, коррекция ведущего механизма импиджмент-синдрома, растяжка малой грудной мышцы. Разработку объема движений (сгибание, отведение, наружная ротация, маятник или тракция) следует проводить пять раз в день. В это время необходимо исключить занятия спортом, активный подъем плеча более 90°, ношение тяжестей, нагрузку на зону травмы. Одним из ведущих механизмов персистенции воспаления сустава считается нейроангиогенез. Алфлутоп способен ингибировать фактор роста эндотелия сосудов, препятствуя патологической неоваскуляризации и дальнейшей деструкции хрящевой ткани. Установлено, что Алфлутоп снижает уровень проангиогенного фактора – фактора роста эндотелия сосудов более чем в два раза, замедляя деструкцию и рост остеофитов^{21, 22}.

Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования ИСКРА, препарат Алфлутоп был эффективен в 98% случаев при ОА различной локализации¹.

Состав препарата Алфлутоп, в который помимо других компонентов входят хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат, соответствует составу гиалинового хряща человека. Анионный заряд и соотношение «хондроитин-4-сульфат/хондроитин-6-сульфат» способствуют большему сродству с гиалуроновой кислотой и более высокой биоактивности.

Симптом-модифицирующий эффект препарата Алфлутоп у больных ОА коленного сустава был доказан в многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизирован-

Одним из ведущих механизмов персистенции воспаления сустава считается нейроангиогенез.

Алфлутоп способен ингибировать фактор роста эндотелия сосудов, препятствуя патологической неоваскуляризации и дальнейшей деструкции хрящевой ткани. Установлено, что Алфлутоп снижает уровень проангиогенного фактора – фактора роста эндотелия сосудов более чем в два раза, замедляя деструкцию и рост остеофитов

ном исследовании²³. Уменьшение скованности и улучшение функции суставов в виде достоверного снижения суммарного значения индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) были более выражены в группе Алфлутопа, чем в группе плацебо. При этом эффект терапии сохранялся в течение всего периода наблюдения. Было показано, что Алфлутоп сокращает суточную потребность в НПВП. Так, у 79% пациентов снизилась доза и кратность приема НПВП, у 21% – их прием был отменен.

В исследовании, проведенном Н.А. Хитровым, продемонстрирована эффективность препарата Алфлутоп при патологии параартикулярных тканей плеча²⁴. В частности, такая терапия в два раза снижала уровень боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, и почти в четыре раза увеличивала объем движения в плечевом суставе.

Для уменьшения болевого синдрома в плечевом суставе можно применять холод. В этих целях используют гелевые компрессы, которые наносят на проекцию акромиально-

ключичного сустава, переднюю поверхность сустава на десять минут с последующим десятиминутным перерывом. Процедуру повторяют три раза.

По мнению профессора В.В. Арькова, оптимального противоболевого и противоотечного эффектов позволяет достичь массаж в электростатическом поле.

В рутинной клинической практике также применяется общая магнитотерапия, которая на 20% снижает выраженность болевого синдрома и улучшает функции сустава.

Реабилитационная тактика нестабильности АКС направлена на стабилизацию ключицы и лопатки. Применяемые для депрессии головки плеча методики способствуют уменьшению импиджмента при подъеме руки.

В целом коррекция импиджмент-синдрома сводится к контролю отека и боли, разработке полного объема движения, стабилизации манжеты ротаторов, нормализации функций длинной головки бицепса и фасциальной коррекции трицепса, переобучению мышц пациента. ☺

²¹ Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The "in vitro" effect of alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation the "in vitro" effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation. *Annals Series on Biological Sciences*. 2015; 4 (2): 7–18.

²² Оноприенко Г.А., Волошин Е.П. Современная концепция процессов физиологического и репаративного остеогенеза. *Альманах клинической медицины*. 2017; 45 (2): 79–93.

²³ Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (5): 532–538.

²⁴ Хитров Н.А. Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. *Медицинский совет*. 2019; 18: 92–102.



научно-практическая
конференция

СИСТЕМНАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

16-17
ноября
2023



Реклама

Организационно-технический
исполнитель: www.imfd.ru

здание
правительства Москвы
Новый Арбат, 36

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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

