Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2019; 57(3)

Rheumatology Science & Practice

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Главный редактор

Е.Л. Насонов – *д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Россия*

Заместитель главного редактора

В.И. Мазуров – *д.м.н., профессор, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия*

Ответственный секретарь

Т.В. Дубинина – *к.м.н., Москва, Россия*

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – *д.м.н., Москва, Россия*

Editor-in-Chief

E.L. Nasonov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia*

Deputy Editor-in-Chief

V.I. Mazurov – *Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia*

Executive secretary

T.V. Dubinina – *PhD, Moscow, Russia*

Science Editor

Yu.A. Olyunin – *DM, Moscow, Russia*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Л.И. Алексеева – *д.м.н., Москва, Россия*
В.Н. Амирджанова – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.П. Ананьева – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Р.М. Балабанова – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.А. Баранов – *д.м.н., профессор, Ярославль, Россия*
Б.С. Белов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.А. Галушко – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.Н. Денисов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.Г. Зоткин – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.М. Лила – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ю.В. Муравьев – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
И.П. Никишина – *к.м.н., Москва, Россия*
Т.В. Попкова – *д.м.н., Москва, Россия*
Т.М. Решетняк – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.В. Смирнов – *д.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Шостак – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Ш. Эрдес – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*

Иностранные члены редколлегии:

Т. Бардин – *профессор, Париж, Франция*
Р.Ф. ван Волленховен – *профессор, Стокгольм, Швеция*
А. Гаспарян – *профессор, Бирмингем, Великобритания*
М.И. Гойчева – *доцент, София, Болгария*
Н. Дамьянов – *профессор, Белград, Сербия*
М. Кутоло – *профессор, Генуя, Италия*
Дж.С. Смолен – *профессор, Вена, Австрия*
Е. Файст – *ассистент профессора, Берлин, Германия*
А.А. Ароян – *к.м.н., Ереван, Армения*
Ч.Т. Баймухамедов – *д.м.н., Шымкент, Казахстан*
Л.Г. Гроппа – *д.м.н., профессор, Кишинев, Молдова*
Н.И. Гусейнов – *д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан*
Б.Г. Исаева – *д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан*
Е.Ю. Картвелишвили – *д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия*
О.В. Лобаченко – *к.м.н., Бишкек, Кыргызстан*
Н.А. Мартусевич – *д.м.н., Минск, Беларусь*
М.З. Ризамухамедова – *д.м.н., профессор, Ташкент, Узбекистан*
Ё.У. Саидов – *д.м.н., Душанбе, Таджикистан*
Г.А. Тогизбаев – *д.м.н., Алматы, Казахстан*

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova – *Professor, DM, Moscow, Russia*
L.I. Alekseeva – *DM, Moscow, Russia*
L.P. Anan'eva – *Professor, DM, Moscow, Russia*
V.N. Amirdzhanova – *DM, Moscow, Russia*
R.M. Balabanova – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.A. Baranov – *Professor, DM, Yaroslavl, Russia*
B.S. Belov – *DM, Moscow, Russia*
E.A. Galushko – *DM, Moscow, Russia*
L.N. Denisov – *DM, Moscow, Russia*
E.G. Zotkin – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.M. Lila – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Yu.V. Murav'ev – *Professor, DM, Moscow, Russia*
I.P. Nikishina – *PhD, Moscow, Russia*
T.V. Popkova – *DM, Moscow, Russia*
T.M. Reshetnyak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
A.V. Smirnov – *DM, Moscow, Russia*
N.A. Shostak – *Professor, DM, Moscow, Russia*
Sh. Erdes – *Professor, DM, Moscow, Russia*

Foreign members of the Editorial Board:

T. Bardin – *Professor of Medicine, Paris, France*
R. van Vollenhoven – *Professor of Medicine, Stockholm, Sweden*
A. Gasparyan – *Professor of Medicine, Birmingham, UK*
M.I. Goicheva – *Associate Professor, Sofia, Bulgaria*
N. Damianov – *Professor of Medicine, Belgrade, Serbia*
M. Cutolo – *Professor of Medicine, Genoa, Italy*
J.S. Smolen – *Professor of Medicine, Vienna, Austria*
E. Feist – *Professor Assistant, Berlin, Germany*
A.A. Aroyan – *PhD, Yerevan, Armenia*
Ch.T. Baimukhamedov – *MD, Shymkent, Kazakhstan*
L.G. Groppa – *Professor, MD, Kishinev, Moldova*
N.I. Guseinov – *Professor, MD, Baku, Azerbaijan*
B.G. Isaeva – *Professor, MD, Almaty, Kazakhstan*
E.Yu. Kartvelishvili – *Professor, MD, Tbilisi, Georgia*
O.V. Lobachenko – *PhD, Bishkek, Kyrgyzstan*
N.A. Martusevich – *MD, Minsk, Belarus*
M.Z. Rizamukhamedova – *Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan*
Yo.U. Saidov – *MD, Dushanbe, Tajikistan*
G.A. Togizbaev – *MD, Almaty, Kazakhstan*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, *Москва, Россия*

В.В. Бадокин, *Москва, Россия*

А.И. Дубиков, *Владивосток, Россия*

И.А. Зборовская, *Волгоград, Россия*

А.Е. Каратеев, *Москва, Россия*

В.Н. Коваленко, *Киев, Украина*

В.И. Коненков, *Новосибирск, Россия*

Н.И. Коршунов, *Ярославль, Россия*

Г.В. Лукина, *Москва, Россия*

В.И. Макарова, *Архангельск, Россия*

Л.В. Меньшикова, *Иркутск, Россия*

Э.Н. Оттева, *Хабаровск, Россия*

В.П. Павлов, *Москва, Россия*

С.Г. Раденска-Лоповок, *Москва, Россия*

А.П. Ребров, *Саратов, Россия*

Я.А. Сигидин, *Москва, Россия*

Н.Ф. Сорока, *Минск, Беларусь*

В.Н. Сороцкая, *Тула, Россия*

Т.М. Черных, *Воронеж, Россия*

Н.П. Шилкина, *Ярославль, Россия*

С.С. Якушин, *Рязань, Россия*

EDITORIAL BOARD:

E.I. Alekseyeva, *Moscow, Russia*

V.V. Badokin, *Moscow, Russia*

A.I. Dubikov, *Vladivostok, Russia*

I.A. Zborovskaya, *Volgograd, Russia*

A.E. Karateev, *Moscow, Russia*

V.N. Kovalenko, *Kiev, Ukraine*

V.I. Konenkov, *Novosibirsk, Russia*

N.I. Korshunov, *Yaroslavl, Russia*

G.V. Lukina, *Moscow, Russia*

V.I. Makarova, *Arkhangelsk, Russia*

L.V. Menshikova, *Irkutsk, Russia*

E.N. Otteva, *Khabarovsk, Russia*

V.P. Pavlov, *Moscow, Russia*

S.G. Radenska-Lopovok, *Moscow, Russia*

A.P. Rebrov, *Saratov, Russia*

Ya.A. Sigidin, *Moscow, Russia*

N.F. Soroka, *Minsk, Belarus*

V.N. Sorotskaya, *Tula, Russia*

T.M. Chernykh, *Voronezh, Russia*

N.P. Shilkina, *Yaroslavl, Russia*

S.S. Yakushin, *Ryazan, Russia*

Фото на обложке:
Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П. «Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите». Рентгенограмма ОГК от 05.10.2017: средостение расположено срединно.

Издательская группа АРР:
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Главный редактор
(495) 109-29-10 доб. 1022
Ответственный секретарь
(495) 109-29-10 доб. 2902
Зав. редакцией
Вера Николаевна Калмыкова
(495) 109-29-10 доб. 1022
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.
***Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по печати* ПИ № 77-1738 от 14.02.2000 г.**

Архив журнала «Научно-практическая ревматология» в сети Интернет:
http://www.rheumatolog.ru
http://www.elibrary.ru
http://www.rheumat-journal.ru
http://rsp.ima-press.net

Научно-практическая ревматология, 2019;57(3):246–395
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Тел.: (495) 926-7814
Отпечатано в типографии **«Логан»**
Тираж — 3000 экз.
Подписано в печать 03.06.2019
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» **36 896**

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. Журнал включен в реферативную базу Scopus

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? 250
Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Лила А.М., Кубанов А.А.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов) 255
Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Соловьев С.К.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения 265
Ананьева Л.П., Конева О.А., Десинова О.В., Гарзанова Л.А., Глухова С.И., Старовойтова М.Н., Овсянникова О.Б., Волков А.В., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л.

Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ) 274
Авдеева А.С., Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Муравьева Н.В., Гриднева Г.И., Румянцева О.А., Касумова К.А., Алексеева А.В., Чичасова Н.В., Кусевич Д.А., Рыбакова В.В., Кошкарова Е.А., Лила А.М., Насонов Е.Л.

Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом 280
Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.

Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом 284
Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л.

Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть II. Неонатальные исходы 289
Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Костарева О.М., Федорова Е.В., Клименченко Н.И.

Валидация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS 294
Акулова А.И., Ребров А.П., Эрдес Ш., Гайдукова И.З.

Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориатическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике 299
Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Колтакова А.Д., Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Глухова С.И., Коротаева Т.В.

Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом – исследование GO-COX. Предварительные результаты 307
Эрдес Ш., Дубинина Т.В., Агафонова Е.М., Румянцева Д.Г., Давидян С.Ю., Земерова Е.В., Куликов А.И., Маркова О.Г.

Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите 312
Князева Л.А., Дамьянов Н., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Степченко М.А., Бобынцев Я.И., Рудаков О.С.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств 318
Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лила А.М., Насонов Е.Л.

ОБЗОРЫ

Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом 328
Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О.

Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях 333
Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания 339
Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В., Салугина С.О., Костик М.М.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча 345
Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Федотов И.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите 349
Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П.

ДИСКУССИЯ

К вопросу о терминах «ревматология» и «ревматические болезни» (по поводу статьи Ш. Эрдеса «Определение термина “ревматология”: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?») 356
Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

ИНФОРМАЦИЯ

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №22 от 23 марта 2019 г. 358

Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» г. Москва, 30 мая – 1 июня 2019 г. Тезисы докладов 363

CONTENTS

EDITORIAL

Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? 250
Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Lila A.M., Kubanov A.A.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Monitoring patients with systemic lupus erythematosus: general characteristics and discussion questions (according to the Canadian Rheumatology Association recommendations). 255
Panafidina T.A., Popkova T.V., Solovyev S.K.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation 265
Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V., Garzanova L.A., Glukhova S.I., Starovoitova M.N., Ovsyannikova O.B., Volkov A.V., Aleksankin A.P., Nasonov E.L.

Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis) 274
Avdeeva A.S., Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Nikishina N.Yu., Gerasimova E.V., Muravyeva N.V., Gridneva G.I., Rumyantseva O.A., Kasumova K.A., Alekseeva A.V., Chichasova N.V., Kusevich D.A., Rybakova V.V., Koshkarova E.A., Lila A.M., Nasonov E.L.

Insulin resistance in rheumatoid arthritis: relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome 280
Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L.

Possibilities of using a FRAX® risk calculator for 10-year probability of fractures assessment in patients with rheumatoid arthritis 284
Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L.

Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part II. Neonatal outcomes 289
Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Kostareva O.M., Fedorova E.V., Klimenchenko N.I.

Validation of the Russian-language version of the ASAS Health Index 294
Akulova A.I., Rebrov A.P., Erdes Sh., Gaydukova I.Z.

The efficacy and safety of apremilast in patients with psoriatic arthritis concurrent with comorbidity in clinical practice 299
Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Koltakova A.D., Gubar E.E., Karpova P.L., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.

Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results 307
Erdes Sh., Dubinina T.V., Agafonova E.M., Rumyantseva D.G., Davidyan S.Yu., Zemerova E.V., Kulikov A.I., Markova O.G.

Effect of golimumab on endothelial vasomotor function and arterial stiffness in ankylosing spondylitis 312
Knyazeva L.A., Damjanov N., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Bobyntsev Ya.I., Rudakov O.S.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders 318
Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Lila A.M., Nasonov E.L.

REVIEWS

Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis 328
Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O.

Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases 333
Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

Familial Mediterranean fever in the Republic of Crimea: a description of a series of cases with an analysis of historical and ethnographic aspects of the disease 339
Zhogova O.V., Lagunova N.V., Ivanovsky S.V., Salugina S.O., Kostik M.M.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

Efficiency of local hyaluronic acid injections in subacromial impingement syndrome 345
Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Fedotov I.A.

CLINICAL OBSERVATION

Rheumatoid nodules in the lung parenchyma in rheumatoid arthritis 349
Satybaldyev A.M., Ananyeva L.P.

DISCUSSION

On the terms «rheumatology» and «rheumatic diseases» (regarding Sh. Erdes's article «Definition of the term "rheumatology": do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this?») 356
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

INFORMATION

Minutes No. 22 of the Meeting of the Expert Council Task Force on Rheumatology Specialty, Ministry of Health of Russia on March 23, 2019 358

All-Russian Congress with international participation « Problems of autoimmunity and autoinflammation in rheumatology» Moscow, May 30 – June 1, 2019. Abstracts 363

Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом?

Насонов Е.Л.[1, 2], Коротаева Т.В.[1], Лила А.М.[1], Кубанов А.А.[3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [3]ФГБНУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]107076, Москва, ул. Короленко, 6, стр. 6

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; [3]State Scientific Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; [2]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991; [3]6, Korolenko Str., Build. 6, Moscow, 107076

Контакты: Евгений Львович Насонов; **nasonov@irramn.ru**

Contact: Evgeny Nasonov; **nasonov@irramn.ru**

Поступила 09.06.19

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни», а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. Изучение эволюции псориаза в направлении развития ПсА является приоритетным направлением исследований в ревматологии и дерматологии, имеющим важное значение для расшифровки природы гетерогенности и механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний и разработки новых методов персонифицированной терапии на разных стадиях заболеваний.
Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; иммуногенетика; биомаркеры
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Лила АМ, Кубанов АА. Можно ли предотвратить развитие псориатического артрита у пациентов с псориазом? Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):250-254.

CAN THE DEVELOPMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS BE PREVENTED IN PATIENTS WITH PSORIASIS?

Nasonov E.L.[1, 2], Korotaeva T.V.[1], Lila A.M.[1], Kubanov A.A.

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immunoinflammatory disease that, on the one hand, is considered as the most common comorbidity in psoriasis as part of systemic psoriatic disease, and, on the other, is classified as a clinical form of spondyloarthritis and lies at the interface of the basic problems of rheumatology and dermatology. The study of the evolution of psoriasis in relation to the development of PsA is a research priority area in rheumatology and dermatology, which is important for deciphering the nature of heterogeneity and the immunopathogenesis mechanisms of these diseases and for developing novel methods of personalized therapy at different stages of diseases.
Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; immunogenetics; biomarkers.
For reference: Nasonov EL, Korotaeva TV, Lila AM, Kubanov AA. Can the development of psoriatic arthritis be prevented in patients with psoriasis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):250-254 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-250-254

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание (ИВЗ), которое, с одной стороны, рассматривается как наиболее частая коморбидная патология при псориазе в рамках «системной псориатической болезни» [1], а с другой – классифицируется как клиническая форма спондилоартритов (СпА) [2] и находится на стыке фундаментальных проблем ревматологии и дерматологии. ПсА и псориаз – гетерогенные заболевания в отношении как патогенеза, характеризующегося комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [2–5], так и спектра клинических проявлений, вариантов течения и исходов, и фактически представляют собой клинико-иммунологические синдромы [2, 6]. Поскольку ПсА развивается у 30% пациентов с псориазом [7] (в среднем в пределах 7 лет от дебюта последнего), это создает уникальную возможность для предотвращения развития ПсА у пациентов с псориазом. Действительно, «поздняя» диагностика ПсА (в пределах 6 мес от момента развития артрита) ассоциируется с существенным ухудшением эффективности терапии [8], что соответствует общепринятой в ревматологии концепции «Окно возможности» (window of opportunity) [9, 10]. Очевидно, что расшифровка механизмов и предикторов трансформации псориаза в ПсА имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с псориазом и расширения представлений о природе иммунопатологических процессов, лежащих в основе не только псориаза и ПсА, но и других хронических ИВЗ на разных стадиях эволюции болезней [11].

В настоящее время в лечении псориаза и ПсА достигнут существенный прогресс, связанный с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «малых» молекул, модулирующих ключевые звенья иммунопатогенеза этих заболеваний [12–14]. Примечательно, что эффективность инновационной лекарственный терапии, включающей ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα), моноклональные антитела, интерферирующие с патологической активацией оси интерлейкин 17 (ИЛ17)/ИЛ23, а также ингибиторы фосфодиэстеразы 4 и сигнального пути JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), в целом более выражена (вероятно, за исключением ингибиторов ФНОα) в отношении кожных проявлений псориаза и ПсА, чем поражения суставов при ПсА [15–17]. Одним из наиболее рациональных подходов к улучшению исходов ПсА является раннее начало терапии у пациентов с псориазом, сдерживающей развитие воспаления периферических суставов и позвоноч-

ника. Однако для решения этой проблемы необходимы не только идентификация клинических и лабораторных «предикторов» риска развития ПсА у пациентов с псориазом [11], но и расширение взаимодействия дерматологов и ревматологов в рамках специализированных служб, а также широкое внедрение опросников, создающих предпосылки для раннего выявления мышечно-скелетной патологии у пациентов с псориазом [18]. Следует особо подчеркнуть, что у пациентов с псориазом субклиническое поражение «синовио-энтезиальных» тканей развивается задолго до появления первых клинических признаков артрита [19]. Поэтому выявление «преклинической» стадии ПсА у пациентов с псориазом и очень раннее начало терапии фактически можно рассматривать как «вторичную профилактику» ПсА. Этот подход хорошо соответствует основополагающим тенденциям современной ревматологии, направленным на предотвращение развития РА у пациентов с так называемыми «клинически подозрительными артралгиями» [20–22] анкилозирующего спондилита (АС) при нерентгенологическом аксиальном (или недифференцированном) СпА [23], «неполной» системной красной волчанке [22, 24], системной склеродермии у пациентов с изолированным феноменом Рейно [25] и тромбозов у пациентов, в сыворотках которых обнаруживаются антитела к фосфолипидам [25]. Следует подчеркнуть, что, поскольку годовая частота развития ПсА при псориазе составляет около 3% [26], для решения этой проблемы необходимо или включить в исследования очень большое число пациентов с псориазом, или идентифицировать клинические и лабораторные биомаркеры, позволяющие сформировать группы «высокого риска» развития ПсА при псориазе.

В настоящее время выявлено несколько клинических и иммунобиологических параметров, ассоциирующихся с риском развития ПсА при псориазе, которые суммированы в обзоре [11]. К ним относятся наличие коморбидных заболеваний (увеит, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, депрессия, заболевания щитовидной железы), избыточная масса тела, курение, травма, поражение ногтей (ониходистрофия), длительность предшествующего псориаза (>25 лет), локализация (волосистая часть головы), развитие неспецифических мышечно-скелетных симптомов. Особое внимание привлекает дистрофия ногтей, которая рассматривается как своеобразная форма энтезита [27]. Связь между тяжестью псориаза и риском развития ПсА может быть обусловлена неспецифическим действием генерализованного воспаления, индуцирующего и поддерживающего локальный воспалительный процесс в суставах. Действительно, у пациентов с тяжелым псориазом отмечено увеличение частоты не только ПсА, но и других коморбидных заболеваний, ассоциирующихся с хроническим воспалительным процессом [28]. Однако тяжелый псориаз имеет место только у 15% пациентов с ПсА, а следовательно, сам по себе является малочувствительным «предиктором» риска развития ПсА. Предполагается, что появление артралгии, скованности, недомогания у пациентов с псориазом следует рассматривать как «продромальные» симптомы ПсА [29]. Это совпадает с данными, касающимися развития РА у пациентов с неспецифическими мышечно-скелетными симптомами или «клинически подозрительной артралгией» [9, 20]. Полагают, что развитие псориаза и ПсА, как и других ИВЗ, связано с факторами внешней среды, к которым относятся курение, травма и стрептококковая инфекция (каплевидный псориаз). Физическая травма (феномен Кебнера) ассоциируется с риском развития ПсА [30], что соответствует концепции о роли микротравматизации в патогенезе энтезита [31]. Определенное клиническое значение могут иметь данные об увеличении риска ПсА у пациентов с псориазом, леченных ретиноидами [26].

Широко обсуждается роль генетических факторов. Например, имеются данные, что у пациентов с псориазом, имеющих кровных родственников, страдающих ПсА, наблюдается выраженное увеличение риска (отношение шансов – 40) развития артрита [32]. В отличие от РА, ассоциирующегося с носительством антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II, псориаз и ПсА тесно связаны с HLA класса I. Примечательно, что аллель HLAC*06 является фактором риска развития псориаза, но не ПсА, а частота носительства HLAB*08, HLAB*27, HLAB*38 и HLAB*39 выше при ПсА, чем при псориазе, и ассоциируется со специфическим субтипом поражения суставов: симметричное или несимметричное вовлечение аксиального скелета, энтезит, дактилит, синовит [32]. По данным полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS), полиморфизм генов, кодирующих рецептор ИЛ23 *(IL23R), TNFAIP3* (TNF-induced protein 3), *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), и регулятора активности NF-κB (nuclear factor kappa-B – light-chain-enhancer of activated B cells) [33], а также *B3GNT2* (UDP-GlcNAc: betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 2 – фермента, участвующего в метаболизме глюкозаминогликана) [34], более тесно ассоциируются с ПсА, чем с псориазом. Кардинальным иммуногенетическим биомаркером СпА в целом и ПсА в частности, не характерным для псориаза, является HLA-B27, частота которого при ПсА (20%) ниже, чем при СпА (80%). Примечательно, что носительство HLA-B27 коррелирует с тяжелым фенотипом ПсА, характеризующимся ранним началом артрита и тяжелым поражением периферических суставов [35]. Следует подчеркнуть, что поражение аксиального скелета наблюдается только у 5–28% пациентов на ранней стадии ПсА, изолированное вовлечение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений в отсутствие периферического артрита – у 2–5% пациентов с ПсА, частота воспалительных болей в спине имеет место у 60% пациентов с периферическим артритом. Поэтому клиническое значение обнаружения HLA-B27 и поражения аксиального скелета в контексте прогнозирования риска развития ПсА при псориазе требует дальнейшего изучения. Представляет интерес тот факт, что полиморфизм *KIR2DDS2* (Killer cell immunoglobulin-like receptor) и *IL13* также ассоциируется с ПсА, но не псориаза [35].

Для объяснения причин трансформации псориаза в ПсА предложено несколько взаимодополняющих моделей, предполагающих роль хронического воспаления кожи, системной патологии (кишечник, энтезисы), не связанной с псориазом, или развитие дефектов супрессорных механизмов (в том числе иммунологической толерантности), сдерживающих развитие воспаления суставов у пациентов с псориазом. Общие патогенетические механизмы псориаза и ПсА ассоциируются с патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительного» цитокина ФНОα, и активацией оси ИЛ23/ИЛ17 (табл. 1). Важное значение CD8+Т-клеток подчеркивается связью между развитием ПсА и носительством HLA класса I. Плейотропный цитокин ИЛ17А обладает мощной активностью в отношении развития воспаления суставов (деструкция и нарушение формирования костной ткани) и кожи [13, 36, 37]. О роли ФНОα и цитокинов оси ИЛ17/ИЛ23 в иммунопатогенезе

псориаза и ПсА убедительно свидетельствуют данные о высокой эффективности ГИБП, блокирующих активность этих цитокинов при обоих заболеваниях [13, 17, 38].

Хотя данные о дефекте супрессорных механизмов, в частности Т-регуляторных клеток ($T_{рег}$) при псориазе и ПсА, противоречивы, установлено нарушение их активности в отношении подавления эффекторной функции Т-клеток [39]. Сходные результаты получены ранее при изучении характеристик $T_{рег}$ у пациентов с РА и другими ИВРЗ [40–42]. Связь между нарушением функциональной активности $T_{рег}$, а также мезенхимальных миелоидных супрессорных клеток и риском развития ПсА у пациентов с псориазом является предметом дальнейших исследований.

Как и при других ИВЗ, важное место в иммунопатогенезе псориаза и ПсА играет патология микробиома кишечника (дисбиоз), проявляющаяся в преобладании экспансии кишечных бактерий, которые активируют «иммунные» клетки, синтезирующие ИЛ17 и усиливающие образование ФНОα и ИЛ22 [43]. Нарушение кишечного иммунитета и субклиническое воспаление кишечника – характерная патология при ПсА, выраженная в большей степени, чем при псориазе [44, 45], что может иметь значение в развитии воспаления суставов при псориазе.

Изучение лабораторных биомакеров для прогнозирования риска развития ПсА при псориазе только начинается. В недавних исследованиях было показано, что увеличение базального уровня лиганда хемокинов CXCL10 (CXC-chemokine ligand 10) [46] в сыворотках пациентов с псориазом ассоциируется с развитием ПсА [47]. В другом исследовании было обнаружено, что увеличение концентрации ITGβ5 (integrin β5) и M2BP (Mac-2-binding protein), а также С-реактивного белка (СРБ) характерно для ПсА, но не для псориаза [48]. При этом комбинация трех биомаркеров лучше дифференцировала пациентов с ПсА и псориазом, чем изолированное увеличение концентрации СРБ. Предварительные данные протеомных исследований кожных биоптатов с использованием масс-спектрометрии и сывороток пациентов позволили идентифицировать несколько биомаркеров (ITGβ5, периостин), содержание которых выше при ПсА, чем при псориазе [49]. Совсем недавно было показано, что в сыворотках пациентов с ПсА обнаруживаются аутоантитела к антимикробному пептиду кателицидину LL37 (связывает нуклеиновые кислоты и стимулирует плазмацитоидные и миелоидные дендритные клетки в отношении синтеза интерферона типа I и других «провоспалительных» факторов) [50], а также ADAMTS-5 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5) [51], однако значение этих аутоантител для прогнозирования риска развития ПсА при псориазе не ясно.

Широкое внедрение методов визуализации (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование) позволило выявить «бессимптомные» признаки «синовиально-энтезиального» воспаления у пациентов с псориазом [52, 53], однако связаны ли эти изменения с риском развития ПсА, неизвестно. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у трети пациентов с псориазом, имеющих субклинический энтезит, наблюдается развитие ПсА [54]. Лечение моноклональными антителами к ИЛ12/ИЛ23 (устекинумаб) и ингибиторами ФНОα приводит к исчезновению признаков субклинического энтезита у пациентов с ПсА [55].

Недавно разработана рабочая классификация фаз прогрессирования псориаза в ПсА, которая позволит спланировать дальнейшие исследования в этом направлении (табл. 2). Однако уже сейчас очевидно, что модификация образа жизни (снижение массы тела, отказ от курения и др.) имеют пер-

Таблица 1 Основные механизмы развития ПсА

Цитокины	Гиперпродукция или экспрессия	Клетки	Значение	Эффективность «таргетной» терапии
ФНОα	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, Т-клетки, ФПС, В-клетки	Активация циркулирующих и резидентных клеток в отношении синтеза цитокинов, молекул адгезии, хемокинов, матриксных металлопротеиназ; активация остеокластов, костная резорбция	Ингибиторы ФНОα: высокоэффективны
ИЛ23	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость, энтезисы	Макрофаги, дендритные клетки	Способствуют дифференцировке Th17-клеток, стимулируют синтез ГМ-КСФ	Моноклональные антитела к ИЛ23: высокоэффективны
ИЛ17A/F	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки, тучные клетки	Активация ФПС, хондроцитов, остеокластов; стимуляция синтеза провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ; рекрутирование нейтрофилов	Моноклональные антитела к ИЛ17: высокоэффективны
ИЛ22	То же	Т-клетки, врожденные иммунные клетки	Активация ФПС, индукция остеокластогенеза и костной резорбции	Нет данных
ИЛ9	Синовиальная ткань	Th9-клетки	Активация периферических мононуклеарных клеток, стимуляции пролиферации патогенных Т-клеток	« «
ИЛ6	Синовиальная ткань, сыворотка	Макрофаги, активированные ФПС, В-клетки	Усиление синтеза провоспалительных цитокинов	Моноклональные антитела к ИЛ6: умеренно эффективны
ИЛ15	Синовиальная ткань	Макрофаги	Стимуляция и поддержка Т-клеток и активация ЕК-клеток	Нет данных
ИЛ12	Синовиальная ткань, синовиальная жидкость	Макрофаги, дендритные клетки	Стимуляция Th1-клеток	Моноклональные антитела к ИЛ12/23: высокоэффективны
ИЛ1	Синовиальная ткань	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки	Провоспалительные сигналы	Данные противоречивы
ГМ-КСФ	То же	Т-клетки, мкрофаги, ФПС	Рекрутирование и активация иммунных клеток	Нет данных
ИФНγ	« «	Т-клетки	Стимуляция фагоцитоза макрофагов, активация Т-клеток	« «

Таблица 2 Рабочая классификация фаз прогрессирования псориаза в ПсА [11]

Фаза	Определение
Псориаз с риском развития ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие факторы риска прогрессирования «синовиально-энтезиального» поражения мышечно-скелетной системы
Преклинический ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие признаки активации иммунной системы, проявляющейся гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов и накоплением иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника и коже, в отсутствие мышечно-скелетных симптомов или инструментальных признаков поражения мышечно-скелетной системы
Субклинический ПсА	Пациенты с псориазом, имеющие признаки «синовиально-энтезиального» воспаления по данным инструментальных исследований, но не соответствующие диагностическим критериям ПсА (CASPAR)
Продромальный ПсА	Пациенты с псориазом, соответствующие критериям CASPAR в течение предыдущих 6 мес и получающие лечение БПВП и/или ГИБП
Ранний ПсА	Пациенты с псориазом, соответствующие критериям CASPAR в течение предыдущих 12 мес

востепенное значение для профилактики развития ПсА у пациентов с псориазом. «Фармакологическая профилактика» развития ПсА у пациентов с псориазом не разработана, что диктует необходимость проведения специальных проспективных исследований [11] и более детального анализа данных международных и национальных регистров пациентов с псориазом и ПсА [56]. В настоящее время несколько международных и национальных ассоциаций, в том числе GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), PPACMAN (Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicentre Advancement Network Consortium), IPART (International Psoriasis and Arthritis Research Team) и Национальный фонд псориаза (National Psoriasis Foundation), инициировали программы, посвященные «преклинической» стадии ПсА. Таким образом, изучение эволюции псориаза в направлении развития ПсА является приоритетным направлением исследований в ревматологии и дерматологии, имеющим важное значение для расшифровки природы гетерогенности и механизмов иммунопатогенеза этих заболеваний и разработки новых методов персонифицированной терапии на разных стадиях заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):210-2.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557
3. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007
4. Chimenti MS, Caso F, Alivernini S, et al. Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):565-75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007
5. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
6. Christophers E, van de Kerkhof PCM. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(4):643-7. doi: 10.1111/jdv.15339
7. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2109-13. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
8. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
9. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870
10. Van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):32-41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185
11. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0
12. Scher JU. The 2018 landscape of RA, PsA, and SpA pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:57-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000461
13. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
14. Kim HJ, Lebwohl MG. Biologics and Psoriasis: The Beat Goes On. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):29-36. doi: 10.1016/j.det.2018.07.004
15. FitzGerald O, Ritchlin C. Opportunities and challenges in the treatment of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):440-52. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.001
16. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(1):5-32. doi: 10.1002/art.40726
17. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2285-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8
18. Okhovat JP, Ogdie A, Reddy SM, et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicenter Advancement Network Consortium (PPACMAN) Survey: benefits and challenges of combined rheumatology-dermatology clinics. *J Rheumatol*. 2017;44(5):693-4. doi: 10.3899/jrheum.170148
19. Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: a closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:111-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000155
20. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294

21. Boeters DM, Raza K, van der Helm-van Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD Open*. 2017;3(2):e000479. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000479. eCollection 2017.
22. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:212-28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6
23. Watad A, Bridgewood C, Russell T, et al. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol*. 2018;9:2668. doi: 10.3389/fimmu.2018.02668
24. Olsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE: the threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:181-6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.184
25. Winthrop KL, Weinblatt ME, Crow MK, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2018. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb 2. pii: annrheumdis-2018-214280. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214280
26. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2016;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494
27. Aydin SZ, Castillo-Gallego C, Ash ZR, et al. Ultrasonographic assessment of nail in psoriatic disease shows a link between onychopathy and distal interphalangeal joint extensor tendon enthesopathy. *Dermatology*. 2012;225(3):231-5. doi: 10.1159/000343607
28. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
29. Eder L, Polachek A, Rosen CF, et al. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):622-9. doi: 10.1002/art.39973. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2019;71(4):625. doi: 10.1002/art.40887
30. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:521-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209334
31. Van Mechelen M, Lories RJ. Microtrauma: no longer to be ignored in spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:176-80. doi: 10.1097/BOR.0000000000000254
32. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:115. doi: 10.1186/s13075-015-0640-3
33. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):816-36. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019
34. Aterido A, Canete JD, Tornero J, et al. Genetic variation at the glycosaminoglycan metabolism pathway contributes to the risk of psoriatic arthritis but not psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3). pii: e214158. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214158. Epub 2018 Dec 14.
35. Feld J, Chandran V, Haroon N, et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):363-71. doi: 10.1038/s41584-018-0006-8
36. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-90. doi: 10.1007/s12016-018-8702-3
37. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front Immunol*. 2018;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323
38. Mylle S, Grine L, Speeckaert R, et al. Targeting the IL-23/IL-17 Pathway in Psoriasis: the Search for the Good, the Bad and the Ugly. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):625-37. doi: 10.1007/s40257-018-0366-5
39. Mattozzi C, Salvi M, D'Epiro S, et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology*. 2013;227(2):134-45. doi: 10.1159/000353398
40. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
41. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-442-455
42. Pereira LMS, Gomes STM, Ishak R, Vallinoto ACR. Regulatory T Cell and Forkhead Box Protein 3 as Modulators of Immune Homeostasis. *Front Immunol*. 2017;8:605. doi: 10.3389/fimmu.2017.00605
43. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2016;68:35-45. doi: 10.1002/art.39259
44. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1200-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202143
45. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):128-39. doi: 10.1002/art.38892
46. Авдеева АС. ИФНγ-индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655-61 [Avdeeva AS. IFN-γ-induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
47. Abji F, Pollock RA, Liang K, et al. Brief report: CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:2911-6. doi: 10.1002/art.39800
48. Cretu D, Gao L, Liang K, et al. Differentiating psoriatic arthritis from psoriasis without psoriatic arthritis using novel serum biomarkers. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):454-61. doi: 10.1002/acr.23298
49. Cretu D, Liang K, Saraon P, et al. Quantitative tandem mass-spectrometry of skin tissue reveals putative psoriatic arthritis biomarkers. *Clin Proteomics*. 2015;12(1):1. doi: 10.1186/1559-0275-12-1
50. Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, et al. Anti-LL37 Antibodies Are Present in Psoriatic Arthritis (PsA) Patients: New Biomarkers in PsA. *Front Immunol*. 2018;9:1936. doi: 10.3389/fimmu.2018.01936
51. Yuan Y, Qiu J, Lin ZT, et al. Identification of Novel Autoantibodies Associated With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):941-51. doi: 10.1002/art.40830
52. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:26-30. doi: 10.1136/ard.2007.075101
53. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):660-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206347
54. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2691-2. doi: 10.3899/jrheum.110505
55. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):632-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011
56. Колтакова АД. Регистры псориатического артрита. Обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):210-7 [Koltakova AD. Registers of psoriatic arthritis. Literature review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):210-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-210-217

Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов)

Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Соловьев С.К.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Татьяна Александровна Панафидина;
panafidina@inbox.ru

Contact:
Tatiana Panafidina;
panafidina@inbox.ru

Поступила 15.04.19

В статье подробно изложены 15 новых рекомендаций Канадской ревматологической ассоциации, посвященных клиническому мониторингу больных системной красной волчанкой (СКВ). При их разработке была впервые использована система классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Рекомендации по специализации врача, оценке кардиоваскулярного риска, концентрации анти-Ro/SSA и анти-La/SSB антител в период беременности и ежегодной вакцинации против вируса гриппа рассматриваются как сильные; по оценке активности болезни и индекса повреждения, ультразвуковому исследованию сонных артерий, диагностике остеопороза, остеонекроза, допплерографии маточного и фетоплацентарного кровотока во время беременности, скринингу рака шейки матки, вирусных гепатитов В и С у пациентов с СКВ – как условные.
Ключевые слова: системная красная волчанка; рекомендации; мониторинг; коморбидность; кардиоваскулярный риск; остеопороз; остеонекроз; вакцинация; беременность; рак шейки матки; вирусные гепатиты.
Для ссылки: Панафидина ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК. Мониторинг больных системной красной волчанкой: общая характеристика и дискуссионные вопросы (по материалам рекомендаций Канадской ассоциации ревматологов). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):255-264.

MONITORING PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: GENERAL CHARACTERISTICS AND DISCUSSION QUESTIONS (ACCORDING TO THE CANADIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION RECOMMENDATIONS)

Panafidina T.A., Popkova T.V., Solovyev S.K.

The paper details 15 new recommendations of the Canadian Rheumatology Association for the clinical monitoring of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). During their development, the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) classification system for rating the quality of recommendations was used for the first time. The recommendations for physician specialization; cardiovascular risk assessment; anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibody concentrations examination during pregnancy; and annual influenza vaccination are considered to be strong; those for rating disease activity and damage index; ultrasound of the carotid arteries; diagnosis of osteoporosis and osteonecrosis; Doppler ultrasound of uterine and fetoplacental blood flow during pregnancy; screening for cervical cancer, viral hepatitis B and C in patients with SLE are regarded as conditional.
Keywords: systemic lupus erythematosus; recommendations; monitoring; comorbidity; cardiovascular risk; osteoporosis; osteonecrosis; vaccination; pregnancy; cervical cancer; viral hepatitis.
For reference: Panafidina TA, Popkova TV, Solovyev SK. Monitoring patients with systemic lupus erythematosus: general characteristics and discussion questions (according to the Canadian Rheumatology Association recommendations). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):255-264 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-255-264

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1, 2]. Распространенность СКВ составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения, в Канаде – от 32 до 51 на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 15–25 лет, женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Летальность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции [1, 3]. Ранняя смертность наиболее часто связана с активностью заболевания и присоединением вторичной инфекции, по мере увеличения продолжительности жизни на одно из первых мест (примерно у трети пациентов) в качестве причины смерти выходит сердечно-сосудистая патология [4].

Характерная особенность СКВ – многообразие клинических проявлений и вариантов течения. Болезнь может дебютировать одним-двумя симптомами, однако для развернутой картины СКВ характерно полиорганное поражение (кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата, легких, почек, сердечно-сосудистой и нервной систем). Клинические проявления существенно варьируют у разных больных и в разные периоды заболевания. Течение СКВ волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений.

При обострениях возможно вовлечение в патологический процесс новых органов и систем.

В клинической практике ведения больных СКВ – сложная задача, требующая четкого взаимодействия между врачами разных специальностей. Основные проблемы связаны с определением активности болезни, степени поражения того или иного органа, коморбидностью, что, в свою очередь, влияет на выбор терапии и исход СКВ.

В связи с этим в 2010 г. Европейской антиревматической лигой (EULAR) [5] и в 2017 г. Ассоциацией ревматологов России (АРР) [6] опубликованы рекомендации по ведению больных СКВ в реальной клинической практике. Однако многие вопросы, касающиеся ведения пациентов с СКВ, не представлены и остались нерешенными. Некоторые из них очень важны, например мониторинг больных СКВ в зависимости от сопутствующих заболеваний (кардиоваскулярной патологии, риска развития онкологического заболевания, остеопороза – ОП), вакцинопрофилактика, мониторинг при беременности.

Рекомендации Канадской ассоциации ревматологов были усовершенствованы с учетом постоянно обновляющихся данных литературы [7]. Для их разработки впервые использовалась система классификации и оценки качества рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), созданная международной группой экспертов из различных ведущих организаций по оценке медицинских технологий [8–11]. Она включает оценку доказательств и их уровень, а также «силу» рекомендации (например, сильная или условная). Данная система оценки используется в решении широкого спектра клинических вопросов, включая диагностику, скрининг, профилактику и лечение, а также вопросы общественного здравоохранения. Дополнительно эксперты оценивали целесообразность, безопасность, приемлемость и стоимость индивидуальных стратегий для мониторинга пациентов с СКВ.

В состав канадской рабочей группы по созданию рекомендаций вошли 23 ревматолога, 4 педиатра-ревматолога, один иммунолог, 4 терапевта и один представитель пациентов. Предварительно был проведен заочный анкетированный опрос 175 членов Канадской ассоциации ревматологов (CRA, Canadian Rheumatology Association), который выявил 8 наиболее значимых проблем, относящихся к ведению пациентов с СКВ. Среди них: 1) «поставщик медицинских услуг» (специализация врача); 2) активность болезни и необратимые изменения; 3) ОП; 4) остеонекроз; 5) оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); 6) ведение в период беременности и после родов; 7) скрининг рака шейки матки (РШМ); 8) скрининг и профилактика вирусных инфекций (гепатит В, С и грипп) [7]. Другие проблемы (биопсия почек, вакцинация от пневмонии, ветряной оспы и вируса папилломы человека, скрининг злокачественных новообразований, оценка волчаночного нефрита – ВН – и риска тромбозов, связанных с антифосфолипидными антителами при СКВ и беременности) также были важны, но считались менее приоритетными, чем вышеперечисленные. Эти вопросы планируется рассмотреть в будущих рекомендациях.

В публикации представлено 15 рекомендаций по оценке и мониторингу пациентов с СКВ (детей и взрослых), уровни убедительности/достоверности доказательств (см. таблицу) и комментарии к ним.

Общая оценка состояния пациента с системной красной волчанкой

Пациентам с СКВ необходимо уточнять анамнез заболевания, проводить физикальный осмотр, оценивать результаты клинического и лабораторного обследования как в дебюте болезни, так и при каждом последующем визите.

С целью диагностики СКВ в дебюте заболевания рекомендовано проведение лабораторных исследований: клинического анализа крови, общего анализа мочи, липидного профиля крови, уровней печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отношения концентраций белка и креатинина в разовой утренней порции мочи (соотношение белок/креатинин), уровня С-реактивного белка (СРБ), С3- и С4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антинуклеарных антител (АНА) / антинуклеарного фактора (АНФ), антител к экстрагируемым ядерным антигенам, антифосфолипидных антител (АФЛ) – волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипину (АКЛ), к β2-гликопротеиду 1 (анти-β2-ГП1).

Мониторинг лабораторных показателей при последующих визитах зависит от клинической картины СКВ, сопутствующих заболеваний и обязательно включает выполнение клинического анализа крови, общего анализа мочи, определение уровня СРБ и/или СОЭ, СКФ, соотношения белок/креатинин, содержания С3- и С4-компонентов комплемента и анти-дсДНК.

Эксперты указывают, что в настоящее время отсутствуют лабораторные показатели, позволяющие прогнозировать исходы СКВ как в дебюте болезни, так и при последующем наблюдении.

Комментарии. Как для диагностики СКВ, так и при определении активности заболевания помимо указанных лабораторных тестов всем пациентам необходимо проводить анализ крови на наличие антител к ядерному антигену Смита/Smith (анти-Sm). Иммунологические показатели – АНА, АНФ, анти-дсДНК, уровень общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) входят в число классификационных критериев СКВ и могут отражать степень активности болезни. Необходимо учитывать, что анти-Sm высокоспецифичны для СКВ, хотя и выявляются только у 10–30% пациентов [1, 2], повышение уровня анти-дсДНК, снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (С3 и С4) наблюдается у больных ВН, васкулитом, геморрагическим альвеолитом, коррелирует с активностью болезни, особенно при ВН. При подозрении на синдром Шегрена, легочный фиброз и при наличии лейкопении/лимфопении, тромбоцитопении, фотодерматита всем пациентам с СКВ рекомендовано определение антител к Ro/SSA-антигену (анти-Ro/SSA), а также ревматоидного фактора. При подозрении на антифосфолипидный синдром (АФС) рекомендовано определение АКЛ (IgG, IgM), анти-β2-ГП1 (IgG, IgM), ВА. Диагноз АФС может быть подтвержден, если эти антитела выявляются в сыворотке крови в средней или высокой концентрации в двух и более исследованиях с интервалом 12 нед. Важно отметить, что динамика только лабораторных (особенно иммунологических) показателей не является основанием для изменения терапии. Вероятно, только уровни сывороточного альбумина, креатинина, соотношения белок/креатинин, позволяющие судить о степени во-

Рекомендации по клинической оценке, мониторингу пациентов с СКВ, уровни убедительности/достоверности доказательств

	Рекомендация	Уровни убедительности рекомендаций / достоверности доказательств
1. Специализация врача	Подтверждение диагноза СКВ и ведение взрослого пациента должен осуществлять ревматолог	Сильная рекомендация / средний уровень достоверности
2. Активность болезни	Всем пациентам взрослого и детского возраста в момент постановки диагноза и на последующих визитах необходимо определять активность болезни по валидированным индексам	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
3. Необратимые повреждения	Всем пациентам взрослого и детского возраста необходимо ежегодно определять индекс повреждения согласно валидированной шкале	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
4, 5. Кардио-васкулярный риск	4. У взрослых пациентов при постановке диагноза СКВ и на последующих визитах рекомендуется оценивать ИМТ, статус курения, АГ, СД и ДЛП в соответствии с современными рекомендациями расчета КВР в общей популяции	Сильная рекомендация / высокий уровень достоверности
	5. Всем взрослым пациентам не целесообразно проводить УЗИ сонных артерий для определения КВР, за исключением определенных случаев	Условная рекомендация / средний уровень достоверности
6, 7. ОП	6. Взрослым пациентам необходимо проходить обследование для выявления ОП и оценки риска переломов каждые 1–3 года, используя анамнестические данные, физикальное обследование и измерение МПК согласно национальным рекомендациям для общей популяции	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
	7. Всем взрослым пациентам следует осуществлять скрининговое измерение концентрации 25(OH)D для выявления риска ОП и переломов	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
8. Остеонекроз	Больным СКВ взрослого и детского возраста, не имеющим клинических симптомов, указывающих на остеонекроз, инициировать какое-либо скрининговое обследование для его исключения не следует. При появлении симптомов, позволяющих заподозрить развитие остеонекроза, в первую очередь проводится рентгенографическое исследование, при необходимости – МРТ или SPECT согласно национальным рекомендациям для общей популяции	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
9–11. Мониторинг при беременности	9. Перед планированием или в I триместре беременности всем женщинам с СКВ показано определение концентрации анти-Ro/SSA и анти-La/SSB	Сильная рекомендация / низкий уровень достоверности
	10. Допплерографию маточного и фетоплацентарного кровотока необходимо проводить всем беременным во II или III триместрах, а также во время обострения СКВ	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
	11. Беременным пациенткам с активным ВН в настоящий или предшествующий период необходимо определять концентрацию креатинина крови, суточную протеинурию (или соотношение белок/креатинин) каждые 4–6 нед или чаще (в соответствии с клинической картиной СКВ). Измерение АД, исследование анализов мочи проводятся каждые 4–6 нед при планировании и до 28-й недели беременности, затем каждые 1–2 нед до 36-й недели беременности, затем еженедельно до родоразрешения	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
12. Скрининг РШМ	Всем взрослым пациентам женского пола, которые вели или ведут активную половую жизнь, показано ежегодное скрининговое обследование для выявления РШМ	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
13–15. Скрининг вирусных гепатитов и вакцинация	13. Всем взрослым и детям с СКВ следует проводить ежегодную профилактику инфицирования вирусом гриппа инактивированной вакциной в разовой дозе	Сильная рекомендация / средний уровень достоверности
	14. Взрослым и детям, относящимся к группе повышенного риска, скрининговое обследование для выявления инфицирования ВГВ (HbsAg) проводится согласно национальным рекомендациям. Пациентам, планирующим лечение иммуносупрессивными препаратами, скрининг на ВГВ выполняется перед назначением данной терапии	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности
	15. Скрининг на выявление инфицирования ВГС проводится больным взрослого и детского возраста, относящимся к группе повышенного риска, согласно национальным рекомендациям. Для взрослых и детей, не относящихся к группе высокого риска ВГС, скрининг проводится согласно принятым национальным рекомендациям для общей популяции	Условная рекомендация / низкий уровень достоверности

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ДЛП – дислипидемия, КВР – кардиоваскулярный риск, УЗИ – ультразвуковое исследование, МПК – минеральная плотность кости, МРТ – магнитно-резонансная томография, SPECT – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, анти-Ro/SSA – антитела к Ro/SSA-антигену, анти-La/SSB – антитела к La/SSB-антигену, АД – артериальное давление, HbsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, ВГВ – вирус гепатита В, ВГС – вирус гепатита С.

влечения почек при СКВ, могут служить основанием для ее коррекции. Определение СРБ и СОЭ имеет вспомогательную роль в диагностике СКВ, их повышение не является признаком активности СКВ и специфическим тестом для этого заболевания, показатели могут быть в пределах нормы у больных во время обострения и повышаться в период ремиссии. При отсутствии видимых причин для увеличения СОЭ и уровня СРБ следует исключать интеркуррентную инфекцию.

Специализация врача

Рекомендация 1. Пациенты с подозрением на СКВ для подтверждения диагноза, а также для наблюдения в дальнейшем должны быть направлены к ревматологу *(сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*.

В данной рекомендации указано, что врач общей практики (терапевт) также может продолжить оказание медицинской помощи пациентам с СКВ, включая мониторинг и лечение сопутствующих заболеваний. В то же время повышается вероятность точной диагностики болезни, снижаются уровень смертности и частота госпитализаций при наблюдении пациентов врачом с большим опытом лечения СКВ (ревматологом), по сравнению с наблюдением и лечением у терапевта [12–15]. Более того, рекомендации по мониторингу пациентов включают оценку индекса ак-

тивности болезни и повреждений, что не входит в компетенцию большинства врачей первичного звена и требует опыта специалиста.

Комментарии. По нашему мнению, лечение и мониторинг пациентов с СКВ следует проводить ревматологу (в виде исключения – врачу общей практики, но при консультативной поддержке ревматолога) на протяжении всей жизни пациента.

Активность системной красной волчанки

Рекомендация 2. Для взрослых и детей с СКВ предложено оценивать активность заболевания при первичном и последующих обращениях с помощью валидированных индексов *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Для оценки активности СКВ разработано и внедрено около 10 индексов, все они рассчитываются по результатам физикального, лабораторного и инструментального обследования. Самыми востребованными являются **S**ystemic **L**upus **E**rythematosus **D**isease **A**ctivity **I**ndex (SLEDAI) [16] и его модификации: SELENA (**S**afety of **E**strogens in **L**upus **N**ational **A**ssessment) [17] и 2K [18]; **B**ritish **I**sles **L**upus **A**ssessment **G**roup Scale (BILAG) [19]; **E**uropean **C**onsensus **L**upus **A**ctivity **M**easurement (ECLAM) [20], **S**ystemic **L**upus Erythematosus **A**ctivity **M**easure (SLAM) [21], оценка которых при помощи балльной системы удобна для отражения динамики симптомов с течением времени.

В рекомендации не указано, какой индекс активности следует использовать. Его выбор зависит от предпочтений и опыта специалиста, затраченного времени, стоимости использования, возможности применения в педиатрической практике. Определение активности болезни с помощью валидированных индексов улучшает прогноз/исход болезни по сравнению с общеклиническим обследованием *(низкий/средний уровень достоверности доказательств)*. Их использование во время стандартного клинического осмотра не связано с необходимостью значимых затрат и не приводит к негативной реакции у пациентов. В то же время создатели рекомендаций выражают обеспокоенность в отношении объективности заполнения шкал, зависящей от опыта специалиста, а также интерпретации степени активности, которая может различаться при использовании разных индексов. Возможны случаи завышения значений индексов у пациентов с низкой активностью, что впоследствии может привести к необоснованному усилению терапии.

Комментарии. При мониторинге активности заболевания перечисленные индексы имеют клиническую ценность, но ни один из них не проанализирован в рандомизированном исследовании применительно к эффективности терапии и исходу болезни. Для оценки активности СКВ мы чаще всего используем модификации индекса SLEDAI: SLEDAI-2K и SELENA-SLEDAI, – которые позволяют учитывать не только рецидив и вновь возникший эпизод высыпаний, язв слизистых оболочек, алопеции и протеинурии, но и персистирующую активность данных признаков. Определение активности и характера течения СКВ имеет принципиальное значение для выбора метода терапии и ее продолжительности. Но как в процессе развития заболевания, так и под воздействием медикаментозной терапии могут возникать так называемые необратимые органные повреждения, выявление которых обязательно при осуществлении мониторинга пациента.

Необратимые повреждения

Рекомендация 3. Больным СКВ взрослого и детского возраста необходимо ежегодно определять индекс повреждения (ИП) согласно стандартизованной шкале *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*. В данной рекомендации не указано, какой индекс необходимо применять.

В настоящее время для определения потенциально необратимых повреждений различных органов используют индекс повреждения **S**ystemic **L**upus **I**nternational **C**ollaborating **C**linics **D**amage **I**ndex (SLICC/DI) [22].

Помимо общеклинического обследования, использование индекса повреждения улучшает прогноз СКВ *(низкий/средний уровень достоверности доказательств)*. Это утверждение основано на исследованиях, демонстрирующих, что и ранние, и поздние повреждения при СКВ ассоциированы с увеличением летальности, частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), снижением физической активности и ухудшением качества жизни [23, 24]. Эксперты признают, что применение SLICC/DI позволяет количественно оценить повреждения органов простым, стандартным способом, при этом не оказывая негативного влияния на пациентов и не требуя значительных затрат.

Комментарии. ИП (кумулятивное повреждение органов) устанавливает наличие потенциально необратимых поражений (органического или функционального характера) 12 систем органов. В баллах оценивают все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитывают только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес и более.

Выявление необратимых органных повреждений определяет прогноз заболевания и является обязательным при осуществлении мониторинга пациента.

Кардиоваскулярный риск

Взрослым пациентам с СКВ рекомендовано проводить оценку риска ССЗ. Эта рекомендация основана на общих популяционных рекомендациях по скринингу и мониторингу ССЗ, а также на исследованиях, демонстрирующих повышенный КВР у пациентов с СКВ. При СКВ мужской пол, отягощенный семейный анамнез, возраст (особенно период постменопаузы у женщин и возраст пациентов с СКВ обоего пола >48 лет) ассоциированы с увеличением КВР *(высокий уровень достоверности доказательств)*. Вклад модифицируемых традиционных факторов риска (ТФР) в развитие ССЗ колеблется от низкого до высокого для ожирения, АГ, гипертриглицеридемии; от среднего до высокого для СД и высокого для курения, повышенной концентрации общего холестерина и сниженной концентрации липопротеидов высокой плотности [24–27].

Большое значение в развитии ССЗ имеют факторы риска (ФР), обусловленные СКВ. Наличие нефрита, нейропсихических проявлений заболевания, нарастание концентрации креатинина, повышение уровней АФЛ, СРБ, значений индексов активности и повреждения ассоциировано с увеличением риска ССО и неблагоприятными исходами [24].

Традиционные кардиоваскулярные факторы риска

Рекомендация 4. При постановке диагноза СКВ, затем периодически в последующие визиты для взрослых пациентов с СКВ рекомендуется определять ТФР ССО:

возраст, пол, ИМТ, статус курения, наличие отягощенной наследственности по ССЗ (у близких родственников мужского пола в возрасте <55 лет, женского <65 лет), АГ, СД и ДЛП. Эти переменные используются в алгоритмах для расчета прогнозирования риска развития ССО *(сильная рекомендация, высокий уровень достоверности доказательств)*.

В рекомендации не указана конкретная шкала, по которой определяют КВР, а также периодичность его определения. Предложено оценивать КВР в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Как полагают эксперты, выявление ТФР общедоступно и осуществимо на этапе первичного звена, поэтому не влечет за собой дополнительных расходов и сложности в их определении.

Комментарии. Пациенты с СКВ имеют высокую распространенность ТФР развития ССЗ, среди которых наиболее часто встречаются АГ и ДЛП (35–75%) [26–31]. Но даже при их исключении КВР остается высоким. ФР, обусловленные аутоиммунным заболеванием, и специфическая терапия вносят свой вклад в развитие ССО у больных СКВ.

По нашему мнению, учет ФР, как традиционных, так и ассоциированных с СКВ, их коррекция имеют огромное значение для снижения вероятности развития ССО. Так как активность аутоиммунного процесса может изменить выраженность ТФР, методы их коррекции и дальнейший план наблюдения за пациентами с СКВ должны определяться индивидуально, с учетом развития ССО. Ревматологам следует обязательно контролировать у пациентов показатели липидного спектра крови (концентрацию холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности), уровень АД, глюкозы, ИМТ и/или окружность талии. К сожалению, шкала для определения суммарного риска смерти от ССЗ у больных СКВ не разработана. В настоящее время калькуляторы, предложенные для прогнозирования ССЗ в общей популяции (ACC/AHA 2013, ERS-RA, FRS-BMI, FRS-липиды, RRS, QRISK 2, QRISK 3, модифицированный SCORE), неточно предсказывают КВР, как правило, переоценивая или недооценивая его.

Мы предлагаем у всех пациентов с СКВ выявлять ТФР и проводить их коррекцию в соответствии с национальными рекомендациями для общей популяции. Если пациенту ⩾40 лет, то следует использовать таблицу/калькулятор определения суммарного риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет – SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation) [32] с коэффициентом умножения 1,5, так как в последних рекомендациях Европейского кардиологического общества (**E**uropean **S**ociety of **C**ardiology – ESC) [33] отмечается ассоциация аутоиммунных заболеваний, и прежде всего СКВ, с повышенным КВР. По значению SCORE пациенты могут быть классифицированы как имеющие низкий или средний (SCORE <5%), высокий (5%⩽ SCORE <10%) и очень высокий (SCORE ⩾10%) риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет. При низком риске оценивать КВР следует один раз в 5 лет. Если риск умеренный, оценка КВР может быть проведена раньше. Необходимо учитывать, что глюкокортикоиды (ГК), которые используют для лечения СКВ, оказывают негативное влияние на АД, липидный спектр крови, массу тела, углеводный обмен, что способствует увеличению КВР. В будущем необходима разработка новых алгоритмов/калькуляторов/моделей/шкал прогнозирования ССЗ у больных СКВ или валидация уже имеющихся.

Рекомендация 5. Взрослым пациентам с СКВ для определения КВР не целесообразно проводить УЗИ сонных артерий, за исключением определенных случаев *(условная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*.

По мнению экспертов, данное исследование может представлять дополнительную информацию в стратификации КВР для пациентов, имеющих как минимум один ТФР и/или эпизод цереброваскулярных событий (вторичная профилактика). Согласно некоторым данным, толщина комплекса интима–медиа сонных артерий ассоциирована с небольшим повышением КВР, в то время как общая площадь атеросклеротических бляшек в сонных артериях – с высоким [24]. Однако этот метод нередко сопряжен с ложноположительными результатами и требует особой экспертной оценки. Кроме того, отсутствуют убедительные доказательства, демонстрирующие влияние результатов УЗИ сонных артерий на развитие ССЗ. По заключению экспертов, использование этого метода требует значительных затрат, возможна необъективная интерпретация результатов и не во всех медицинских учреждениях он осуществим. В связи с этим только в определенных случаях имеются показания для проведения данного исследования у больных СКВ.

Комментарии. Согласно рекомендациям ESC, данным зарубежных и наших исследований о повышении КВР у больных СКВ, мы рекомендуем проведение УЗИ сонных артерий у пациентов, имеющих умеренный КВР. Использование этого исследования позволяет реклассифицировать часть пациентов в более высокую группу риска ССЗ.

Остеопороз

Рекомендация 6. Взрослым пациентам с СКВ необходимо проводить обследование для выявления ОП и оценку риска переломов каждые 1–3 года, используя данные анамнеза, физикального обследования и измерение минеральной плотности кости (МПК) согласно национальным рекомендациям для общей популяции *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Риск переломов следует оценивать, применяя метод FRAX (**F**racture **R**isk **A**ssessment Tool), разработанный для людей старше 50 лет. Исходными параметрами для вычисления риска по FRAX являются возраст, пол, масса тела, рост, наличие переломов в анамнезе, курение, прием алкоголя, терапия ГК [34]. МПК необходимо определять пациентам, имеющим спонтанные переломы в прошлом, принимающим ГК >3 мес или другие препараты, влияющие на МПК, страдающим гипогонадизмом или с преждевременной менопаузой (до 40 лет). Эта рекомендация не применима к педиатрическим пациентам с СКВ, так как диагностика ОП в этой группе больных проводится по факту перелома, а не по уровню МПК [35].

Эксперты указывают на особенность используемых национальных (канадских) рекомендаций по диагностике и лечению ОП в общей популяции: они разработаны для лиц старше 50 лет. В то же время многочисленные исследования демонстрируют повышенную частоту ОП, остеопении и переломов среди женщин с СКВ, средний возраст которых составляет 45 лет [36–40]. Эксперты согласны, что метод FRAX и измерение МПКТ каждые 1–3 года, предложенные для общей популяции, могут быть применимы

и для пациентов с СКВ, в том числе в возрасте <50 лет. Отсутствие денситометра в медицинских учреждениях небольших населенных пунктов может вызывать определенные неудобства и дополнительные трудности для пациентов, живущих в них.

Рекомендация 7. Взрослым пациентам с СКВ следует проводить скрининговое измерение концентрации 25(OH)B, как необходимую часть выявления риска ОП и переломов *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*. В педиатрической ревматологии эта рекомендация не применима ввиду отсутствия доказательной базы для данной группы больных.

Несмотря на отсутствие доказательств по влиянию уровня витамина D на частоту переломов, существуют исследования, демонстрирующие повышенную распространенность его дефицита у пациентов с СКВ, особенно с почечной недостаточностью, фотосенсибилизацией и продолжительной ГК-терапией [41–44]. Эксперты согласились с тем, что затраты на скрининг 25(OH)D незначительны, поэтому данная рекомендация приемлема, обоснована и выполнима. В последующие визиты измерять уровень 25(OH)D необходимо тем пациентам, которые прошли курс заместительной терапии по поводу дефицита или недостатка витамина D.

Комментарии. Распространенность ОП у пациентов с СКВ варьирует от 4 до 24% (в пременопаузальном периоде – от 10 до 25%). Переломы позвонков встречаются у 8–37% больных СКВ. Частота спонтанных переломов у больных СКВ в 5 раз выше, чем в популяции. К ФР развития ОП относят лечение ГК и другими препаратами, влияющими на МПК, а также снижение концентрации витамина D, обусловленное этнической принадлежностью пациента или необходимостью ограничения пребывания на солнце [36, 40, 44, 45]. По нашему мнению, развитию ОП дополнительно способствуют системное воспаление, нарушение липидного и гормонального обмена, вторичный гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, ограничение подвижности. Учет этих ФР имеет огромное значение для выбора адекватной и комплексной терапии СКВ у конкретного пациента.

Остеонекроз

Рекомендация 8. Больным СКВ взрослого и детского возраста, не имеющим клинических проявлений остеонекроза, инициировать скрининг или развернутое обследование для его исключения не следует. При появлении симптомов, позволяющих заподозрить развитие остеонекроза, в первую очередь проводится рентгенографическое исследование, при необходимости – МРТ или однофотонная эмиссионная компьютерная томография кости (Single-Photon Emission Computed Tomography – SPECT) согласно рекомендациям для общей популяции *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

По заключению экспертов, точность различных методов визуализации остеонекроза у пациентов с СКВ сопоставима с общей популяцией. Подчеркивается, что рентгенологическое исследование дешевле МРТ или SPECT, которые недоступны для некоторых региональных медицинских учреждений.

Комментарии. Распространенность остеонекроза у пациентов с СКВ повышена по сравнению с общей популяцией [46, 47]. Однако убедительных данных, свидетельствующих о необходимости проведения скринингового рентгенологического обследования всем пациентам с СКВ независимо от наличия/отсутствия подозрения на остеонекроз, в настоящий момент нет. Также нерешенным остается ряд вопросов: прогрессирование бессимптомного остеонекроза и небольших повреждений (в некоторых случаях наблюдается их заживление, в других, напротив, – трансформация в значимые повреждения суставов [47–51]); воздействие терапии на прогрессирование бессимптомного остеонекроза [52]; определение ФР остеонекроза, например наличие АФЛ [53].

Мониторинг при беременности

Всем женщинам с СКВ детородного возраста, с наступившей беременностью или планирующим ее, показано совместное наблюдение ревматологом и акушером-гинекологом. Консультация ревматолога, которая включает сбор анамнеза, физикальный осмотр и проведение лабораторных тестов с обязательным определением концентрации АФЛ, осуществляется в период планирования беременности, затем каждый триместр и при подозрении на обострение СКВ. При обследовании беременных пациенток (клиническом и лабораторном) необходимо проводить дифференциальную диагностику между активным ВН и преэклампсией и/или протеинурией на фоне другой сопутствующей патологии почек (пиелонефрит и др.), а также увеличенного сердечного выброса при беременности. При ведении беременных женщин с СКВ необходим междисциплинарный подход (акушер-гинеколог, нефролог, неонатолог). Оценка функции почек в период беременности не должна проводиться без учета других клинических и лабораторных показателей активности СКВ. Рекомендации по частоте определения уровня АФЛ и лечению сопутствующего АФС были представлены экспертной группой на 14-м Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам [54].

Рекомендация 9. Женщинам с СКВ показано определение концентрации антител к Ro/SSA и La/SSB перед планированием или в I триместре беременности *(сильная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Неонатальная волчанка новорожденных развивается у 5% анти-Ro/La-позитивных беременных, самый тяжелый ее вариант – врожденная блокада сердца (ВБС) плода – у 1–2% (по сравнению с <0,01% в общей популяции), несмотря на то что большинство всех случаев ВБС приходится именно на анти-Ro/La-позитивных матерей [55–57].

Убедительных данных в отношении необходимости проведения тех или иных тестов для выявления факторов, влияющих на исходы беременности у женщин с СКВ, нет. Эксперты считают, что дополнительные визиты и методы обследования выполнимы, приемлемы и не значимо увеличивают затраты ввиду небольшого общего числа беременных женщин с СКВ. Мониторинг АФЛ не рассматривается в данных рекомендациях, но, безусловно, контроль содержания указанных антител в период беременности и ее планировании необходим.

Рекомендация 10. Женщинам с СКВ во II или III триместре, а также во время обострения СКВ необходимо проводить допплерографию маточного и фетоплацентарного кровотока *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*. Более точно частоту и периодичность проведения процедуры определяет акушер-гине-

колог (например, для скрининга фетоплацентарной недостаточности).

Рекомендация 11. Беременным пациенткам с активным ВН в настоящий или предшествующий период необходимо определять концентрацию креатинина крови, суточную протеинурию (или соотношение белок/креатинин) каждые 4–6 нед или чаще, в зависимости от клинической картины заболевания. Измерение АД, исследование общего анализа мочи проводятся каждые 4–6 нед при планировании и до 28-й недели беременности, затем каждые 1–2 нед до 36-й недели беременности, затем еженедельно до родоразрешения *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Комментарии. В связи с тем что течение СКВ на фоне гестации и исходы последней в значительной степени определяются активностью болезни и проводимой терапией, беременность у больных СКВ должна быть планируемой. По нашим рекомендациям [6] диспансерное наблюдение у ревматолога предусматривает осмотр беременной с СКВ не реже 1 раза в каждом триместре (не позднее 10-й, на 21–22-й и 32-й неделе) гестации и в первые 3 мес после родоразрешения (более частые обследования – для беременных из группы повышенного риска). Оценку активности СКВ в период беременности необходимо проводить при каждом визите к ревматологу по результатам обследований, уточнять ее динамику при сравнении с данными предшествующего визита, обсуждать вопросы терапии. Ряд исследований демонстрирует повышение частоты неблагоприятных исходов беременности при СКВ, по сравнению с общей популяцией, обострений болезни, сопряженных с увеличением числа осложнений [55–57]. Активный ВН в период беременности и до нее увеличивает число неблагоприятных исходов [55, 56]. У больных СКВ с высокой частотой встречаются аномалии при допплерографии маточного и фетоплацентарного кровотока между 24-й и 35-й неделями гестации [55, 56, 58, 59].

Скрининг рака шейки матки

Рекомендация 12. Взрослым пациенткам с СКВ, которые вели или ведут активную половую жизнь, независимо от сексуальной ориентации, показан скрининг для выявления РШМ ежегодно, а не каждые 3 года в возрасте до 69 лет, согласно рекомендациям для общей популяции *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

В Канаде скрининг на выявление РШМ проводится каждые 1–3 года в зависимости от возраста и наличия ФР таких как носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) и др. [60]. При СКВ убедительные доказательства по частоте обследования на наличие РШМ отсутствуют, в отличие от высокого уровня достоверности доказательств в общей популяции [60]. Тем не менее результаты исследований демонстрируют повышенную частоту доброкачественных поражений шейки матки, носительства ВПЧ и РШМ у женщин с СКВ и женщин, получающих иммуносупрессивную терапию [61, 62]. Эксперты считают, что более частый (ежегодный) скрининг РШМ у пациенток с СКВ обоснован, выполним и требует небольших затрат.

Комментарии. В России цитологическое исследование (мазок шейки матки и цервикального канала) рекомендуется осуществлять с частотой 1 раз в 3 года пациенткам с 21 года до 69 лет, за исключением тех случаев, когда имеется анатомическая целостность девственной плевы или произведена экстирпация матки. Обследование на ВПЧ (контроль методом полимеразной цепной реакции отделяемого из цервикального канала) также предусмотрено для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки. Женщины с СКВ, длительно получающие иммуносупрессивную терапию, относятся к группе высокого риска развития РШМ. Решение о прекращении скрининга на выявление РШМ пациенток старше 69 лет принимается индивидуально в зависимости от анамнеза и показателей цитологического теста по Папаниколау (ПАП-мазок).

Скрининг вирусных гепатитов и вакцинация против гриппа

Рекомендация 13. Всем взрослым и детям с СКВ следует проводить ежегодную профилактику инфицирования вирусом гриппа инактивированной вакциной в разовой дозе *(сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)*.

Во время консультации пациентов взрослого и детского возраста необходимо уточнить статус вакцинации, при необходимости проводить разъяснения о преимуществах вакцинопрофилактики. Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с СКВ не приводит к увеличению числа осложнений и неблагоприятным реакциям [63, 64]. Следует избегать иммунизации живыми ослабленными вакцинами данной категории больных [65] и не проводить ее в период обострения или высокой активности СКВ.

Рекомендация 14. Скрининг по выявлению пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ), проводится больным СКВ взрослого и детского возраста, относящимся к группе повышенного риска ВГВ согласно национальным рекомендациям. Пациентам, планирующим лечение иммуносупрессивными препаратами, необходимо проводить скрининг на ВГВ перед назначением данной терапии *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Рекомендация 15. Скрининг для выявления пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), проводится больным СКВ взрослого и детского возраста, относящимся к группе повышенного риска ВГС согласно национальным рекомендациям. Для взрослых и детей с СКВ, не относящихся к группе высокого риска ВГС, скрининг проводится согласно принятым национальным рекомендациям для общей популяции *(условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)*.

Комментарии. В последнее время большое внимание уделяют созданию, совершенствованию и активному внедрению в клиническую практику различных вакцин [66–68]. Известно, что вакцинация может способствовать развитию аутоиммунных реакций и поэтому небезопасна у больных СКВ. В то же время в некоторых исследованиях показано, что вакцинация против гриппа не приводит к обострению СКВ, у большинства пациентов наблюдается образование защитных антител.

В Российской Федерации, в соответствии с клиническими рекомендациями [69], основным скрининговым маркером гепатита В является поверхностный антиген ВГВ (HBsAg).

Частота ВГС среди пациентов с СКВ варьирует от 1 до 20% [70–73], данные о распространенности ВГС у больных СКВ в нашей стране отсутствуют. Цирроз печени, печеночная недостаточность могут быть результатом

реактивации ВГС у пациентов с СКВ, получающих потенциально гепатотоксическую иммуносупрессивную терапию [74, 75]. Следует также учитывать тот факт, что у больных СКВ могут встречаться ложноположительные результаты на наличие антител к ВГС (анти-HCV), поэтому есть необходимость в проведении подтверждающего теста по определению РНК ВГС [76].

Вакцинация против ВГВ и ВГС у больных неактивной СКВ вызывала выработку защитных антител, при этом обострения заболевания не наблюдалось [70–76].

Пациентам с СКВ, получающим иммуносупрессивные препараты и/или ГК в дозе >20 мг/сут в пересчете на преднизолон, назначение живых инактивированных вакцин противопоказано. Это положение основано на результатах ряда исследований, которые включали малое количество пациентов, поэтому вопросы, связанные с проведением вакцинации у больных СКВ, требуют дальнейшего изучения.

Обсуждение

Рекомендации, разработанные экспертами Канадской ассоциации ревматологов, включают основные вопросы по ведению и мониторингу больных СКВ в реальной клинической практике. Использование системы классификаций GRADE позволяет оценить каждый результат клинического исследования по степени его значимости для пациента и уровню достоверности доказательства, возможности выполнения каждой рекомендации и «финансового бремени». Большинство анализируемых исследований носили наблюдательный характер, соответственно уровень достоверности доказательств был низким; кроме того, нередко использовались косвенные доказательства. Практически половина заключений экспертов по наблюдению пациентов с СКВ основаны на результатах исследований, проведенных в общей популяции. Представлены 4 «сильные» рекомендации – «специализация врача», оценка КВР, определение концентрации Ro/SSA- и La/SSB-антител в период беременности, проведение вакцинации против вируса гриппа. К «условным» рекомендациям (n=11) относят оценку активности болезни и повреждения, исследование сонных артерий ультразвуковым методом, диагностику ОП, остеонекроза, допплерографию маточного и фетоплацентарного кровотока во время беременности, скрининг РШМ, ВГВ и ВГС у пациентов с СКВ.

Опубликованные рекомендации предназначены в основном для ревматологов, но могут быть полезны и врачам других специальностей – терапевтам, педиатрам, нефрологам.

Многие вопросы, касающиеся ведения больных СКВ, не представлены и остались нерешенными в связи с тем, что уровень их доказательности был спорным. Эксперты отмечают, что убедительных доказательств для дифференцированного использования рекомендаций в отношении определенных подгрупп больных (пациенты детского возраста, с высокой и низкой активностью болезни) недостаточно. Некоторые из рассматриваемых вопросов очень важны, например скрининг злокачественных новообразований, вакцинопрофилактика инфекций (ветряная оспа и др.), представление отдельных рекомендаций по лечению [7].

Цель данной публикации – определение задач, которые требуют дальнейшего изучения и решения: представление отдельных рекомендаций по лечению, поиск новых биомаркеров, позволяющих поводить мониторинг активности СКВ, создание руководства по скринингу сопутствующей патологии и биопсии почек.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429-81 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429-81 (In Russ.)].
2. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345(5):340-50. doi: 10.1056/NEJM200108023450506
3. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25.
4. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):409-13. doi: 10.1136/ard.61.5.409
5. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113-36 [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113-36 (In Russ.)].
7. Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1426-39. doi: 10.3899/jrheum.171459. Epub 2018 Sep 1.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE
9. Fiander M, McGowan J, Grad R, et al. Interventions to increase the use of electronic health information by healthcare practitioners to improve clinical practice and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD004749. doi: 10.1002/14651858.CD004749.pub3
10. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ.* 2008;337:a744. doi: 10.1136/bmj.a744
11. Schü nemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336:1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE

12. Blaauw AA, Schuwirth LW, van der Vleuten CP, et al. Assessing clinical competence: recognition of case descriptions of rheumatic diseases by general practitioners. *Br J Rheumatol*. 1995;34:375-9. doi: 10.1093/rheumatology/34.4.375
13. Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Davis P, Suarez-Almazor ME. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1215-9. doi: 10.1093/rheumatology/37.11.1215
14. Narain S, Richards HB, Satoh M, et al. Diagnostic accuracy for lupus and other systemic autoimmune diseases in the community setting. *Arch Intern Med*. 2017;164:2435-41. doi: 10.1001/archinte.164.22.2435
15. Ward MM. Association between physician volume and in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1646-54. doi: 10.1002/art.21053
16. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-40. doi: 10.1002/art.1780350606
17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. For the OC-SELENA Trial. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2550-8. doi: 10.1056/NEJMoa051135
18. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
19. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993;86:447-58.
20. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:541-7.
21. Fellows of Harvard College. SLE Activity Measure-Revised (SLAM-R) 1998.
22. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
23. Keeling S, Vandermeer B, Medina J, et al. Measuring disease activity and damage with validated metrics: a systematic review on mortality and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018 Jun 21 [In press]. doi: 10.3899/jrheum.171310
24. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43:54-65. doi: 10.3899/jrheum.150460. Epub 2015 Nov 15.
25. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263-82. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.510. Epub 2016 Jul 2
26. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Алекберова ЗС и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006;84(10):49-54 [Panafidina TA, Popkova TV, Alekberova ZS, et al. The significance of risk factors and C-reactive protein in the development of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya Meditsina*. 2006;84(10):49-54 (In Russ.)].
27. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):10-4 [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk Factore in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-795
28. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(5):291-302. doi: 10.1097/00005792-199209000-00004
29. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*. 2007;16(9):731-5. doi: 10.1177/0961203307081113
30. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002. Epub 2013 Feb 17.
31. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017;103(3):227-33. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309561. Epub 2016 Sep 9.
32. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.
35. www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-officialpositions-pediatric
36. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009;28:579-85. doi: 10.1007/s10067-009-1105-3. Epub 2009 Feb 18.
37. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999;42:882-90. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<882::AID-ANR6>3.0.CO;2-C
38. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2003;22:318-23. doi: 10.1007/s10067-003-0743-0
39. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al. Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009;28:65-70. doi: 10.1007/s10067-008-0984-z. Epub 2008 Aug 1.
40. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, et al. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*. 2004;13:436-41. doi: 10.1191/0961203303lu1036oa
41. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009;20:427-33. doi: 10.1007/s00198-008-0676-1. Epub 2008 Jul 4.
42. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5:114-7. doi: 10.1016/j.autrev.2005.05.009
43. Toloza S, Cole D, Gladman D, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19:13-9. doi: 10.1177/0961203309345775. Epub 2009 Nov 6.

44. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2044-50. doi: 10.1002/art.21110
45. Шкиреева СЮ, Лесняк ОМ, Зоткин ЕГ. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):26-31 [Shkireeva SYu, Lesnyak OM, Zotkin EG. Asymptomatic vertebral compression fractures in postmenopausal women with Systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):26-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-26-31
46. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:654-62.
47. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1145-8. doi: 10.1136/ard.60.12.1145
48. Ehmke TA, Cherian JJ, Wu ES, et al. Treatment of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:8. doi: 10.1007/s11926-014-0441-8
49. Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, et al. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus*. 2010;19:1307-14. doi: 10.1177/0961203310372951. Epub 2010 Jul 6.
50. Mont MA, Zywiel MG, Marker DR, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2165-70. doi: 10.2106/JBJS.I.00575
51. Aranow C, Zelicof S, Leslie D, et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:2318-22. doi: 10.1016/S0883-5403(97)90075-9
52. Hungerford DS, Jones LC. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clin Orthop Relat Res*. 2004;429:124-30. doi: 10.1097/01.blo.0000150275.98701.4e
53. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1462-76. doi: 10.3899/jrheum.170837. Epub 2018 Jul 1.
54. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:685-96. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.053. Epub 2014 Jan 24.
55. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:153-63. doi: 10.7326/M14-2235
56. McDonald EG, Bissonette L, Ensworth S, et al. Monitoring of systemic lupus erythematosus pregnancies: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2018 Oct;45(10):1477-90. doi: 10.3899/jrheum.171023. Epub 2018 Jul 15.
57. Кошелева НМ, Алекберова ЗС. Неонатальная волчанка. Современная ревматология. 2015;9(4):92-7 [Kosheleva NM, Alekberova ZS. Neonatal lupus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):92-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-92-97
58. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2006;45:332-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei159
59. Farine D, Granovsky-Grisaru S, Ryan G, et al. Umbilical artery blood flow velocity in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus. *J Clin Ultrasound*. 1998;26:379-82. PMID: 9783243.
60. Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ*. 2013;185:35-45. doi: 10.1503/cmaj.121505. Epub 2013 Jan 7.
61. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13:730. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.001. Epub 2014 Mar 20.
62. Dugue P, Lynge E, Rebolj M. Increased risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: additional data from Denmark. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1241-2. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.004. Epub 2014 Aug 20.
63. Aikawa N, Trudes G, Campos L, et al. Immunogenicity and safety of two doses of a non-adjuvanted influenza A H1N1/2009 vaccine in young autoimmune rheumatic diseases patients. *Lupus*. 2013;22:1394-8. doi: 10.1177/0961203313505926. Epub 2013 Sep 27.
64. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012;206:1250-9. doi: 10.1093/infdis/jis487
65. www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2015-grippe-eng.php
66. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and rheumatic disease. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):124-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.007
67. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
68. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1979;22(12):1321-5. doi: 10.1002/art.1780221201
69. Ивашкин ВТ, Ющук НД, Маевская МВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(3):58-88 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(3):58-88 (In Russ.)].
70. Garf El A, Zorkany El B, Gheith R, et al. Prevalence and clinical presentations of hepatitis C virus among patients admitted to the rheumatology ward. *Rheumatol Int*. 2012;32:2691-5. doi: 10.1007/s00296-011-2014-8. Epub 2011 Jul 27.
71. Mohan P, Rajasekaran M, Ramanathan P, Venkataraman J. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1437-8.
72. Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, et al. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus*. 1997;6:543-4. doi: 10.1177/096120339700600612
73. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, et al. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2006;331:252-6. PMID: 16702794.
74. Mitwalli AH, Hayat A, Alwakeel J, Hammad D. Effects of concomitant hepatitis C virus infection in patients with underlying lupus nephritis on long-term renal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:627-32. doi: 10.1093/ndt/gfr327. Epub 2011 Jul 18.
75. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2003;30:1473-8.
76. Ивашкин ВТ, Ющук НД, Маевская МВ и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(2):41-71 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Hepatitis C diagnostics and treatment guidelines in adults. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(2):41-71 (In Russ.)].

Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения

Ананьева Л.П.[1], Конева О.А.[1], Десинова О.В.[1], Гарзанова Л.А.[1], Глухова С.И.[1], Старовойтова М.Н.[1], Овсянникова О.Б.[1], Волков А.В.[1], Алексанкин А.П.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; [2]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Лидия Петровна Ананьева;
lpana@yandex.ru

Contact:
Lidiya Ananyeva;
lpana@yandex.ru

Поступила 01.04.19

Выбор препаратов для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с системной склеродермией (ССД), в настоящее время очень ограничен. Данные ряда исследований показывают, что ритуксимаб (РТМ) может улучшить функцию легких и уменьшить выраженность фиброза кожи у пациентов с ССД.
Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности лечения РТМ после года наблюдения в когорте пациентов с ССД-ассоциированным ИПЛ. Показаниями для назначения РТМ были: 1) неэффективность стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами (ИС) или невозможность их применения, 2) ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14), мужской пол, быстрое прогрессирование со значительным исходным снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и/или диффузионной способности легких (ДСЛ), высокая позитивность по антителам к Scl-70.
Материал и методы. Была отобрана группа больных, имеющих не менее двух точек оценки с интервалом от 12 до 18 мес (средний период наблюдения 13±2 мес) и получивших за этот период не менее 1 г РТМ. В исследование был включен 71 пациент с достоверным диагнозом ССД. У 90% больных выявлялось интерстициальное поражение легких по данным МСКТ. Продолжительность заболевания составила 5,6±4,4 года. Позитивность по антителам к Scl-70 выявлена у 73% больных. Средняя кумулятивная доза РТМ составила 1,43±0,6 г, 48 пациентов получили ⩽2 г РТМ (группа 1, средняя доза 1,1±0,1 г) и 23 пациента ⩾2 г РТМ (группа 2, средняя доза 2,2±0,6 г). До начала лечения РТМ все пациенты получали сопутствующую терапию преднизолоном и 45% – иммуносупрессанты.
Результаты и обсуждение. При оценке результатов врачом хороший эффект терапии отмечался у 52 (73,2%) пациентов, удовлетворительный – у 16 (22,6%), не было эффекта у 3 (4,2%) пациентов. В целом 95,8% больных отметили улучшение разной степени. Достоверные изменения наблюдались в снижении индекса активности заболевания, кожного счета, уровней С-реактивного белка и IgG, числа пациентов с высоким титром антинуклеарного фактора, средней дозы преднизолона, а также в увеличении размера ротовой апертуры, фракции выброса левого желудочка, теста 6-минутной ходьбы. Не было изменений уровня систолического давления в легочной артерии и индекса HAQ. ФЖЕЛ увеличилась с 77,35±19,9 до 82,6±20,7% (p=0,001). Минимально клинически значимое увеличение ФЖЕЛ ⩾5% наблюдалось у 41 человека (57,7%). Общее улучшение ФЖЕЛ (ΔФЖЕЛ) достигло 5,24%, при этом изменения были более значимы в группе 2 (ΔФЖЕЛ 8,98%), чем в группе 1 (ΔФЖЕЛ 3,75%; p=0,01). ДСЛ осталась стабильной, но между группами были значимые различия: ΔДСЛ составила 3,75% в группе 2 и, наоборот, уменьшилась в группе 1 (1,6%; p=0005). Профиль безопасности терапии был расценен как хороший и вполне сравнимый как с профилем безопасности иммуносупрессантов, так и с применением РТМ в других исследованиях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 11 человек (15%). Из них инфекции верхних дыхательных путей развились у 7, в одном случае возникла флегмона стопы, в двух случаях – мочевая инфекция и в одном – Herpes zoster.
Заключение. Результаты этого исследования подтверждают данные других работ, которые продемонстрировали положительный эффект РТМ на ИПЛ, ассоциированное с ССД. Нами впервые была продемонстрирована связь позитивной динамики показателей легочных тестов с дозой РТМ.
Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; анти-В-клеточная терапия; ритуксимаб.
Для ссылки: Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-273.

EFFECT OF RITUXIMAB ON THE MANIFESTATIONS OF ACTIVITY AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: ONE-YEAR FOLLOW-UP EVALUATION

Ananyeva L.P.[1], Koneva O.A.[1], Desinova O.V.[1], Garzanova L.A.[1], Glukhova S.I.[1], Starovoitova M.N.[1], Ovsyannikova O.B.[1], Volkov A.V.[1], Aleksankin A.P.[1], Nasonov E.L.[1, 2]

The choice of drugs for the treatment of interstitial lung disease (ILD) associated with systemic sclerosis (SS) is currently very limited. Data from a number of studies show that rituximab (RTM) can improve lung function and reduce the severity of skin fibrosis in patients with SS.
Objective: to evaluate the efficiency of RTM in a cohort of patients with SS-associated ILD after one-year follow-up. The indications for prescribing RTM were: 1) the inefficiency of standard therapy with glucocorticoids and immunosuppressants (ISs) or the impossibility of their use; 2) the early stage (first 3 years of the disease) with signs of poor prognosis, such as diffuse form, high skin scores (>14), male gender, rapid progression with a significant initial decline in forced vital capacity (FVC) and/or diffusion lung capacity (DLC), and a high anti-Scl-70 antibody positivity.
Subjects and methods. The investigators selected a group of patients who had at least two assessment points at a 12-to-18 month interval (the mean follow-up period of 13±2 months) and took at least 1 g of RTM during this period. The

investigation included 71 patients with a valid diagnosis of SS. Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) revealed ILD in 90% of patients. The disease duration was 5.6±4.4 years. The presence of anti-Scl-70 antibodies was detected in 73% of patients. The mean cumulative dose of RTM was 1.43±0.6 g; 48 patients in Group 1 received ⩽2 g of RTM (the mean dose, 1.1±0.1 g) and 23 patients in Group 2 took ⩾2 g of RTM (mean dose, 2±0.6 g). Before starting treatment with RTM, all the patients received concomitant therapy with prednisone and 45% - with immunosuppressants.
Results and discussion. The results assessed by a physician showed that good and moderate effects of the therapy were observed in 52 (73.2%) and 16 (22.6%) patients, respectively; no effect was seen in 3 (4.2%) patients. Overall, 95.8% of patients reported various degrees of improvement. There were significant changes as reductions in the disease activity index, skin scores, C-reactive protein and IgG levels, the number of patients with a high antinuclear antibody level, and the mean dose of prednisolone as well as increases in an oral aperture size, left ventricular ejection fraction, and 6-minute walk test scores. There were no changes in pulmonary artery systolic pressure and the HAQ DI. FVC increased from 77.35±19.9 to 82.6±20.7% (p=0.001). A minimal clinically significant increase in FVC ⩾5% was noted in 41 (57.7%) people. The overall improvement in FVC (ΔFVC) reached 5.24%, while the changes were more significant in Group 2 (ΔFVC 8.98%) than in Group 1 (ΔFVC 3.75%; p=0.01). DLC remained stable, but there were significant group differences: ΔDLC was 3.75% in Group 2 and, conversely, decreased in Group 1 (1.6%; p=0005). The safety profile of the therapy was regarded as good and quite comparable with both the safety profile of ISs and the use of RTM in other trials. Infectious complications were recorded to be most common in 11 (15%) people. Of these, upper respiratory tract infections developed in 7 patients; plantar phlegmon occurred in one case; urinary tract infection and herpes zoster were detected in two and one cases, respectively.
Conclusion. The results of this study confirm data from other studies that have demonstrated that RTM exerts a positive effect on SS-associated ILD. We were the first to show the association of positive changes in the measures of pulmonary function tests with the dose of RTM.
Keywords: systemic sclerosis; interstitial lung disease; anti-B cell therapy; rituximab.
For reference: Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019;57(3):265-273 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273

Системная склеродермия (ССД) – ревматическое заболевание неизвестной природы со сложным патогенезом, в котором сочетаются микроангиопатия, нарушения иммунитета и избыточное отложение коллагена в тканях. Фиброз кожи и внутренних органов является конечным результатом каскада микрососудистых и иммунологических ответных реакций на повреждающие воздействия окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию. Васкулопатия и иммуновоспалительные процессы, приводящие к генерализованному фиброзу при ССД, сопровождаются активацией Т- и В-клеток. При этом Т-клетки активируются по Th2-фенотипу, который отличается продукцией профиброзных цитокинов, особенно интерлейкина 4 (ИЛ4) и ИЛ13, и индукцией ускоренного созревания дендритных клеток, что в свою очередь усиливает Th2-ответ лимфоцитов. В-клетки участвуют в регуляции многих процессов в иммунной системе, и при ССД они находятся в гиперактивном состоянии, что, в частности, проявляется повышением экспрессии CD19 у 30–50% больных. В то же время наблюдается ослабление функции ингибиторного рецептора CD22. У многих больных ССД выявляются аутоантитела к этому рецептору, которые функционально активны и блокируют CD22-ингибиторные сигналы. В-клетки потенциально могут усиливать фиброз за счет выработки различных аутоантител, которые активируют фибробласты или тормозят деградацию экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, некоторые аутоантитела могут усиливать вазоконстрикцию и прогрессирование облитерирующей васкулопатии. В-клетки также усиливают фиброз путем прямых межклеточных контактов с фибробластами и дендритными клетками. Действуя как антигенпрезентирующие клетки, В-клетки поддерживают активацию Т-клеток, а также могут усиливать фиброз через цитокины, в частности ИЛ6. В то же время количество иммунорегуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ10, при ССД уменьшено, а именно этот интерлейкин оказывает супрессивное влияние на развитие аутоиммунных и воспалительных реакций. На моделях животных изучено возникновение различных иммунорегуляторных нарушений со стороны В-клеток, в частности, повышенный синтез аутоантител, при этом деплеция CD19-В-клеток приводит к торможению продукции аутоантител и уменьшению фиброза. В совокупности эти факты свидетельствуют о важной роли В-клеток в патогенезе ССД и делают В-клетки потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. Значение В-клеток в патогенезе ССД детально излагалось и анализировалось во многих обзорах [1–4]. Теоретические предпосылки легли в основу гипотезы о потенциальном терапевтическом эффекте деплеции В-клеток при ССД. Первый клинический опыт анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) – моноклональным антителом к CD19 – появился более 10 лет назад. В последующем стало увеличиваться количество описаний небольших серий случаев или открытых неконтролируемых испытаний длительностью 3–12 мес, включавших небольшое число больных, одновременно получавших стандартную терапию. В большинстве исследований были получены позитивные результаты: уменьшение плотности кожи, стабилизация функций внутренних органов, отсутствие прогрессирования и хорошая переносимость терапии [5–9].

К настоящему времени опубликованы результаты лечения более 300 больных, которые свидетельствуют об общем улучшении, уменьшении кожного синдрома, купировании суставного и/или мышечного воспаления и стабилизирующем влиянии на прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшении или стабилизации легочной функции при хорошей переносимости. Полученные данные в совокупности поддерживают терапевтическую концепцию эффективности деплеции В-клеток при ССД. Однако делать определенные заключения и давать рекомендации по применению РТМ при ССД пока достаточно трудно ввиду гетерогенности исследований по главным параметрам и недостаточной сопоставимости результатов. В проведенных испытаниях использовались различные критерии включения и исключения и конечные точки оценки эффективности схемы введения, существенно различались число циклов и кумулятивные дозы, длительность наблюдения. В связи в тем что вопросы эффективности и переносимости РТМ продолжают активно изучаться, в данной работе мы представляем свой опыт применения РТМ у больных ССД в реальной клинической практике, который существенно увеличился с момента последней публикации по этому вопросу [10]. При анализе результатов особое внимание нами уделено изменениям легочной функции у больных ССД с интерстициальным поражением легких (ИПЛ), поскольку данных по применению РТМ у больных ССД с ИПЛ пока еще недостаточно, а большин-

ство исследований проводилось у больных диффузной формой и с небольшой давностью болезни, когда поражение легких еще не успело развиться. В то же время ИПЛ встречается у больных весьма часто (65–85%) и является одной из основных причин смерти при ССД [11].

Цель исследования – изучение динамики основных проявлений ССД и изменений легочной функции с оценкой до и через 12–18 мес после комплексного лечения, включившего РТМ, в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Из базы данных проспективно наблюдающихся (с 2008 г.) пациентов, получивших любую дозу РТМ, для анализа была отобрана группа больных, имеющих не менее двух точек оценки с интервалом от 12 до 18 мес (средний период наблюдения – 13±2 мес) и получивших за этот период ⩾1 г РТМ. В исследование был включен 71 пациент с достоверным диагнозом ССД.

Диагноз устанавливался по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) [12]. Обследование больных проводилось дважды согласно общепринятым подходам [13] и включало как рутинные клинико-лабораторные параметры (изучение анамнеза, клинический осмотр, лабораторные тесты, оценку функций сердца и легких), так и специальные исследования. Длительность болезни высчитывали не от начала синдрома Рейно, а от первого «не-Рейно» симптома. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan [14]. Этот счет часто используется как первичная конечная точка в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), особенно при диффузной форме болезни, поскольку отражает тяжесть заболевания и является предиктором летального исхода [15]. За минимально клинически значимые условно принято считать изменения на 20% и более или на 3,2–5,3 единицы от исходного кожного счета [16]. Определялся индекс активности болезни [17], больные заполняли опросник HAQ. Колебания индекса HAQ находятся в пределах от 0 до 3, более высокое значение означает более выраженные нарушения качества жизни (показатели 0–0,5 соответствуют популяционной норме).

Для выявления и оценки динамики ИПЛ применялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) с оценкой качественных показателей (наличие ретикулярных уплотнений, «матового стекла», «сотового легкого»). Легочную функцию оценивали по данным спирометрии (в частности, форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) и по диффузионной способности легких (ДСЛ). Эти показатели применяются для мониторинга больных ССД с поражением легких, так как объективно отражают улучшение или ухудшение легочной функции [18]. В настоящее время именно ФЖЕЛ считается адекватным параметром для оценки динамических изменений и служит первичной конечной точкой во многих РКИ [19].

Спирографию осуществляли на аппарате Master Screen PFT (Viasys, Германия). ДСЛ измеряли с использованием метода одиночного вдоха, данные корригировались по уровню гемоглобина в крови. Все результаты функциональных легочных тестов (ФЛТ) приведены в процентах от должных значений. За норму принимали значения 80–120% от должного и для ФЖЕЛ, и для ДСЛ. До последнего времени клинически значимые изменения для этих тестов при повторных измерениях заимствовались из практики пульмонологов, изучающих идиопатические интерстициальные поражения легких. Недавно и для ССД была подтверждена приемлемая надежность повторных определений ФЖЕЛ, при этом минимальным клинически значимым различием для определения **улучшения** за период 12 мес является увеличение показателя в интервале от 3 до 5,3%, а для **ухудшения** – снижение на 3–3,3% [20]. Для оценки поражения сердца использовалась эхокардиография (ЭхоКГ), которая проводилась на аппарате Vivid-7 (General Electrics, США; датчик 3,5 МГц). Оценивались следующие параметры: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); дисфункция левого желудочка, перикардит, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА; оценивалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии, определяемого по коллабированию нижней полой вены). Для оценки толерантности к физической нагрузке был использован тест шестиминутной ходьбы (6-МТХ) [21].

Анализы крови осуществляли унифицированными методами. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с латексным усилением на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия; нормальный уровень – 0–5 мг/л). Антинуклеарный фактор (АНФ-Hep2) определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на культуре клеток Hep-2 с использованием коммерческого набора реагентов (Immco, США; за границу нормы принимали титры <1:160); антитела к Scl-70 выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия; верхняя граница нормы – 25 ЕД/мл).

Определение количества CD19+ В-клеток в периферической крови проводили методом проточной цитофлюорометрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США; нормальный уровень – 6–19%; 0,1–0,5 • 10^9/л). Полной деплецией CD19+ В-лимфоцитов считали уменьшение их абсолютного количества в крови до 0,005 • 10^9/л и ниже [22]. Все пациенты при включении в исследование получали соответствующее международным рекомендациям лечение сосудистыми, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами [23].

Показаниями для назначения РТМ были неэффективность стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и иммуносупрессантами (ИС) или невозможность их применения; ранняя стадия (первые 3 года болезни) с признаками неблагоприятного прогноза, такими как диффузная форма, высокий кожный счет (>14), мужской пол, высокая позитивность по антителам к Scl-70, быстрое прогрессирование со значительным снижением ФЖЕЛ и/или ДСЛ.

Ритуксимаб вводился с премедикацией (100–250 мг метилпреднизолона) в дозе 500–1000 мг на одно введение. Больные получили за период наблюдения разные (от 1 до 4 г) кумулятивные дозы РТМ. Так, 48 пациентов получили ⩽2 г РТМ (группа 1; средняя доза 1,1±0,1 г) и 23 получили ⩾2 г РТМ (группа 2; средняя доза 2,2±0,6 г). Все больные до назначения РТМ принимали небольшие дозы ГК и почти половина больных – ИС. Эффект терапии оценивался врачом как хороший, удовлетворительный, без эффекта. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, особенностями группы больных, включенных в анализ, были большие колебания длитель-

ности болезни (у 1/3 больных давность заболевания не превысила 3 лет), преобладание диффузной формы, высокий процент больных с ИПЛ (90%) и позитивностью по антителам к SCl-70, высокая частота нарушения легочной и сердечной функции, а также предшествующие неэффективность или непереносимость стандартной терапии.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для анализа статистической значимости различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производили расчет t-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p<0,05$. Использовались непарный и парный критерии Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни, критерии Вилкоксона.

Результаты

При оценке результатов врачом хороший эффект терапии отмечался у 52 (73,2%) пациентов, удовлетворительный – у 16 (22,6%), не было эффекта у 3 (4,2%) пациентов. В целом 95,8% больных отметили улучшение разной степени. Как видно из табл. 2, по целому ряду показателей, отражающему характерные проявления болезни, было документировано достоверное улучшение. Так, уменьшилась индурация кожи (снизился кожный счет, увеличилась ротовая апертура), увеличились функциональные возможности легких (нарастание ФЖЕЛ на 5,24%) и сердца (увеличение ФВ ЛЖ), а также совокупный показатель физических возможностей – 6-МТХ. Важно, что снижение кожного счета, которое составило 3,2, достигло минимально значимого различия для ССД [16]. Показатель ФЖЕЛ увеличился более чем на 5%, что также рассматривается как минимально клинически значимое увеличение для ССД. Стабильным оставалось СДЛА, косвенно свидетельствуя об отсутствии прогрессирования поражения легких. Индекс активности также достоверно снизился. Эти позитивные сдвиги послужили основанием к уменьшению суточной дозы ГК у ряда больных. Уменьшение дозы ГК было небольшим, но статистически достоверным.

При анализе индивидуальных колебаний ФЖЕЛ до и после лечения было отмечено, что клинически значимое увеличение ФЖЕЛ ⩾5% наблюдалось более чем у половины больных (41 человек, или 57,7%), при этом у 25 из них (35,2%) прирост ФЖЕЛ составил ⩾10%. Колебания ФЖЕЛ в пределах, не превышающих 5%, происходили у 19 (26,8%) больных. Таким образом, улучшение или стабилизация легочной функции по ФЖЕЛ была документирована у 84,5% больных.

В то же время у 11 (15,5%) больных наблюдалась отрицательная динамика ФЖЕЛ, у всех превышающая 3%, т. е. клинически значимая. У двух из этих 11 больных колебания ФЖЕЛ произошли в пределах нормальных величин, поэтому отрицательная динамика показателя могла и не означать клинического ухудшения, поскольку одновременного снижения ДСЛ не было отмечено, в то же время кожный счет уменьшился на 10. Из оставшихся 9 больных у трех было зафиксировано отсутствие общего эффекта, а у остальных отмечены общее клиническое улучшение с уменьшением одышки, исчезновением кашля, улучшение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, стабилизация остальных показателей активности. Нужно отметить, что больные с отрицательной динамикой ФЖЕЛ имели низкие значения СОЭ и СРБ, в то же время высокую иммунологическую активность (у большинства АНФ в титрах 1/640–1/1280, повышение уровня Scl-70 было у 9). Полная деплеция В-клеток сохранялась только у трех больных (27%). Средняя доза РТМ у больных с отрицательной динамикой ФЖЕЛ составила 1,18 г.

Наряду с клиническими проявлениями, позитивные сдвиги были отмечены и по данным лабораторного обследования (табл. 3). На фоне достоверного снижения общей

Таблица 1 Общая характеристика больных на момент включения в исследование (n=71)

Параметры	Значение
Возраст, годы, M±SD (min–max)	46±13 (17–66)
Доля женщин, %	83
Длительность болезни он первого «не-Рейно» симптома, годы, M±SD	5,6±4,4
Форма заболевания лимитированная/диффузная, %	41/59
Кожный счет 14 ед., n (%)	24 (34)
МСКТ: ИПЛ, n (%)	66 (90)
Функциональные легочные тесты, n (%):	
ФЖЕЛ <80%	44 (62)
ДСЛ <55%	33 (47)
ЭхоКГ, n (%):	
снижение ФВ ЛЖ <55%	9 (12,7)
СДЛА >40 мм. рт. ст.	14 (19,7)
Общая активность болезни >3 баллов	28 (39)
Позитивность по АНФ (⩾1/160), n (%)	69 (97)
в том числе позитивных по антителам к Scl 70, n (%)	52 (73)
Суточная доза ГК, мг, M±SD	12±4,2
Число больных, ранее получавших иммуносупрессанты, n (%)	45 (63)
Длительность наблюдения, мес, M±SD	13,2±2,0
Средняя кумулятивная доза РТМ за период наблюдения, г, M±SD	1,43±0,66

Примечание. M – среднее, SD – стандартное отклонение.

Таблица 2 Динамика клинических и лабораторных параметров на фоне лечения РТМ

Параметры	Число больных	Исходно, M±SD	Через 1 год, M±SD	p
Кожный счет	71	11,3±9,6	8,0±6,6	0,001
Индекс активности	71	2,8±1,8	1,3±1,1	0,001
Ротовая апертура, см	69/66	4,1±0,9	4,4±0,8	0,001
Интердигитальное расстояние, см	67/66	16,0±3,3	16,1±3,2	Нд
ФЖЕЛ, % должного	71	77,35±19,9	82,59±20,7	0,0004
ДСЛ, % должного	68/70	47,63±18,3	47,72±16,5	Нд
СДЛА, мм рт.ст	71	33,6±11,2	34,37±9,5	Нд
ФВ ЛЖ, %	71	61,8±7,3	63,6±7,3	0,02
6-МТХ, м	53/47	453,4±97	474,3±100	0,0001
HAQ, баллы	67/58	1,3±0,8	1,1±0,8	Нд
Преднизолон, мг/сут	71	12±4,2	10,36±3,7	0,001

Примечание. Нд – недостоверно.

Таблица 3 Динамика лабораторных показателей на фоне лечения РТМ

Показатели	Число больных	M±SD	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Минимум	Максимум
СОЭ 1, мм/ч	71	20,1±15,3	16	8	30	2	70
СОЭ 2*, мм/ч	68	16,2±12,2	12,5	6	22	2	54
вчСРБ 1, мг/л	71	11,5±16,2	5,3	2,4	13,3	0,02	87
вчСРБ 2*, мг/л	71	5,7±5,8	3,1	1,3	8,9	0,15	25
КФК 1, ед/л	69	100±134	55	39	82,7	13	767
КФК 2, ед/л	63	70±80	55	38	71	11,2	633,5
СКФ 1, мл/мин	71	98,6±24,6	98,9	84,4	118	13	153
СКФ 2*, мл/мин	71	94,3±25,1	94,8	78	112,8	15	143
IgG 1, г/л	67	12,6±4,2	12,3	10	14,4	4,1	27
IgG 2*, г/л	63	11,0±3,5	11,1	8,2	13,4	3,2	21,4

Примечание. В графе «Показатели» 1 – до лечения и 2 – после лечения. M±SD – среднее значение и стандартное отклонение; * – различия между значениями до и после лечения достоверны.

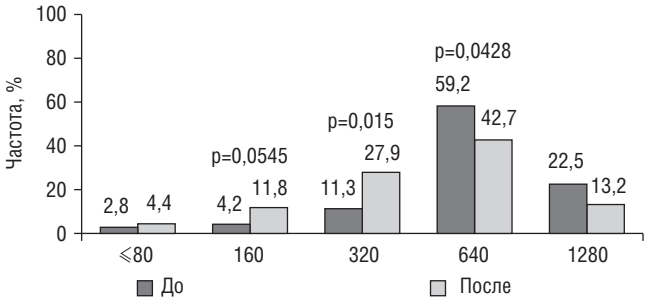
активности было ожидаемым изменение СОЭ и СРБ, которые изначально были повышенными, хотя и умеренно. В динамике эти показатели практически нормализовались. Очень незначительным, однако достоверным оказалось снижение IgG, а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ; на 4,3 мл/мин).

Как и следовало ожидать, достоверно снизилось абсолютное количество В-клеток: медиана до назначения РТМ составила 0,226±0,17, после – 0,032±0,08 (p=0,0000). В конце наблюдения средний уровень В-клеток не восстановился и оставался на порядок меньше нижней границы нормы. Полная деплеция сохранялась у 40 (56%) больных, нормализация показателя к концу наблюдения произошла всего у 6 (8%) больных.

Изучение динамики антиядерных антител показало, что за период наблюдения средний уровень антител к Scl-70 существенно не изменился, в то же время уменьшилось число больных с высокими тирами АНФ за счет смещения в сторону больных с более низкими титрами, т. е. выраженность аутоиммунного ответа имела отчетливую тенденцию к снижению. До лечения большинство больных (81,7%) имели высокие титры АНФ (1/640–1/1280). После года лечения число таких больных достоверно снизилось и составило 55,9% (p=0,002).

На рисунке представлено распределение числа больных в зависимости от значений АНФ в динамике.

Как было указано выше, все больные разделены на две подгруппы в зависимости от суммарной дозы РТМ за период наблюдения. Оказалось, что у больных сравниваемых подгрупп основные показатели легочной функции – ФЖЕЛ и ДСЛ – существенно различались. В табл. 4 приведены различия показателей (дельты, Δ) на фоне оцениваемой терапии. При том что в целом по группе улучшение ФЖЕЛ (ΔФЖЕЛ) достигло 5,24%, изменения были значительно более значимы в группе 2 (где средняя доза РТМ со ставила в среднем 2 г), чем в группе 1 (средняя доза РТМ 1 г). Аналогичные различия были получены и для ДСЛ. В целом по группе среднее значение ДСЛ за период наблюдения практически не изменилось, но между группами динамика была дискордантной: ΔДСЛ в группе 2 увеличилась, а в группе 1 уменьшилась, при этом различия были достоверно значимыми. При проведении корреляционного анализа (по методу Спирмена) было показано, что как ΔФЖЕЛ, так и ΔДСЛ коррелировали с кумулятивной дозой РТМ (r=0,295 и r=0,34 соответственно).



Частота выявления разных титров АНФ (%) до и после терапии

Профиль безопасности терапии в нашем исследовании может быть расценен как хороший и вполне сравнимый как с профилем безопасности ИС, так и с применением РТМ при других заболеваниях. Наиболее частыми были инфекционные осложнения, зарегистрированные у 11 (15,5%) человек. Из них инфекции верхних дыхательных путей развились у 7, в одном случае возникла флегмона стопы, в двух случаях – мочевая инфекция и в одном – Herpes zoster.

Обсуждение

Лечение ССД представляет трудную клиническую задачу в связи со сложным патогенезом, поэтому в настоящее время терапия носит комплексный характер и строится с учетом доминирующего клинико-патогенетического фенотипа (диффузная форма, ИПЛ, легочная артериальная гипертензия и др.). Стандартные методы терапии, применяемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют ограниченные возможности для кардинального улучшения прогноза при ССД, в связи с чем остается актуальной задача изучения и внедрения новых подходов к терапии [24]. Один из таких новых подходов – анти-В-клеточная терапия, для применения которой имеется большое количество теоретических предпосылок, а также клинических данных. Накапливающиеся факты о подавляющем действии РТМ на гиперактивацию В-клеток в эксперименте и первые результаты успешной терапии больных ССД подтверждают, что воздействие на антителопродуцирующие В-клетки может быть эффективной терапевтической мишенью [25]. Основные показания для РТМ – поражение кожи, суставов и легочный фиброз, в том числе не отвечающие на стандартную терапию [8, 26–28].

На основании опубликованных исследований можно заключить, что такая первичная точка оценки эффекта РТМ, как достоверное улучшение кожного счета, достигалась в большинстве исследований. Как правило, в эти исследования включались больные с диффузной формой ССД на ранней стадии, когда индурация кожи является доминирующим симптомом. Исключениями можно считать два небольших исследования (оба с группами сравнения без лечения), в которых изменений плотности кожи (по модифицированному кожному счету Роднана) между группами не было [5, 29].

Можно констатировать, что в последние годы применение РТМ значительно расширилось и появились новые данные о его применении в больших по объему группах и более продолжительное время, которые подтверждают позитивный эффект РТМ при ССД [26]. S.L. Bosello и соавт. [30] показали эффект РТМ в отношении общей активности болезни и уменьшения кожного фиброза у 20 больных с диффузной формой ССД. Ретроспективный анализ (с использованием метода случай-контроль) группы из 63 больных, получивших РТМ, и 25 больных на стандартной терапии подтвердил позитивное влияние РТМ на кожный счет и стабилизацию легочной функции [27]. D. Daoussis и соавт. [31] убедительно продемонстрировали лучший эффект РТМ на легочную функцию у 33 больных с ИПЛ по сравнению с 18 больными, получавшими стандартную терапию, при наблюдении до 7 лет. Имеющийся положительный опыт, по-видимому, способствует внедрению РТМ в практику лечения ССД. Как показало последнее исследование по применению ИС при ССД, опубликованное в 2018 г., около 3% больных в реальной клинической практике получали РТМ [32]. Более того, некоторые авторитетные специалисты вносят РТМ как альтернативный вариант в рекомендации по лечению ССД с ИПЛ в случаях непереносимости или неэффективности ИС [33, 34]. В последних российских клинических рекомендациях по ССД также отмечается целесообразность использования РТМ при неэффективности и невозможности проведения стандартной терапии ИС [35].

Мы получили результаты, в значительной степени сопоставимые с имеющимися в литературе данными. Так, у больных уменьшилась выраженность кардинального признака заболевания – индурации кожи. Достоверно снизился кожный счет, при этом степень снижения (с 11,3 до 8,0) составила 29%, или 3,3, что соответствует оценке клинически значимого изменения. Подтверждением позитивной динамики поражения кожи оказалось и достоверное увеличение ротовой апертуры. Известно, что микростомия и формирование вертикальных складок вокруг рта («кисет») – типичные клинические проявления ССД – связаны с фиброзирующим процессом кожи в области лица. В связи с этим можно отметить, что при анализе этого признака по совокупным данным 5 РКИ, в которых испытывались разные современные препараты, в том числе метотрексат, антитела к трансформирующему фактору роста α и др., достоверных изменений ротовой апертуры не произошло [36]. В то же время интердигитальное расстояние, измеряемое между кончиками I и V пальцев рук, у наших больных значимо не изменилось. По-видимому, это связано с формированием склеродактилии, обусловленной не только склерозом кожи, но и фиброзирующим процессом в периартикулярных сухожилиях, связках и синовии. Достоверные позитивные сдвиги были также отмечены для общего индекса активности болезни, ФВ ЛЖ, 6-МТХ, а также ФЖЕЛ. При этом стабильными оставались ДСЛ и СДЛА, косвенно свидетельствуя о стабилизации фиброзного процесса в легких.

Позитивная динамика основных клинических данных хорошо согласовалась с динамикой лабораторных параметров, включая показатели воспалительной активности. Это означает, что зафиксированное улучшение отчасти связано с подавлением воспаления на фоне лечения РТМ (в совокупности со стандартной терапией). Важно, что достигнутое улучшение позволило снизить дозу ГК без потери общего эффекта, что, наряду со стероидосберегающим, предполагает поддерживающий эффект РТМ и после подавления активности.

В изучаемой нами группе был высок процент больных, позитивных по специфичным для ССД аутоантителам к Scl-70. В конце наблюдения нами, как и другими авторами, не было отмечено существенных изменений ни частоты выявления, ни среднего уровня этих аутоантител. В то же время число больных, имеющих высокие титры АНФ-Hep2, достоверно уменьшилось, свидетельствуя о связи В-клеточной деплеции с подавлением продукции АНФ-Hep2 (см. рисунок). Этот факт ранее в литературе не был отмечен. В связи с этим следует подчеркнуть, что у большинства наших пациентов даже после однократного введения 1 г РТМ сохранялось выраженное устойчивое снижение количества CD20+ В-клеток в течение года, которое сопровождалось длительной стабилизацией состояния.

Наряду с позитивными лабораторными сдвигами мы отметили небольшое, но достоверное снижение уровня IgG – хорошо известный эффект РТМ, который необходимо иметь в виду, особенно при планировании повторных введений РТМ. Второй лабораторный показатель, для которого была продемонстрирована достоверная отрицательная динамика – это СКФ. Следует отметить, что степень снижения (на 4,3 мл/мин, или на 4,36%) не достигла клинически значимой, которую определяют как снижение на 30% [37]. Это снижение может быть связано с субклинической хронической нефропатией, предшествующим лечением или отнесено к естественному снижению СКФ у лиц зрелого возраста. В нашей группе было 6 больных, до начала терапии РТМ имевших признаки хронической болезни почек на фоне хронической склеродермической нефропатии (у четверых – в исходе острого склеродермического криза). У трех больных (из четырех с острой склеродермической почкой в анамнезе) СКФ за период наблюдения оставалась практически стабильной (с тенденцией к улучшению), а у остальных трех больных ухудшилась (на 18–48 мл/мин). Эти несколько наблюдений требуют дальнейшего изучения вопроса о возможном негативном влиянии РТМ на функцию почек. Поскольку у наших больных лечение РТМ не влияло на такие проявления склеродермической васкулопатии, как дигитальные язвы и некрозы, можно предположить, что лечение РТМ не оказало стабилизирующего влияния и на склеродермическую нефропатию.

Таблица 4 Различия в изменении параметров легочной функции в зависимости от дозы РТМ

Показатель	Среднее различие, %	SD	25-й перцентиль	Медиана	75-й перцентиль
Увеличение FVC, %:					
группа 1 (n=48)	**3,45***	9,75	-1,3	**2,4**	6,8
группа 2 (n=23)	**8,99***	10,1	4,1	**7,5**	13,4
всего (n=71)	**5,24**	10,1	-0,8	**5,3**	10,2
Увеличение DLCO, %:					
группа 1 (n=44)	**-1,60****	8,00	-6,0	**-0,35**	3,6
группа 2 (n=22)	**3,76****	8,11	0,0	**5,05**	9,2
всего (n=66)	**0,19**	8,37	-5,0	**0,8**	5,3

Примечание. * – p=0,01; ** – p=0,005.

Особенностью нашей группы была высокая частота ИПЛ (90%). Учитывая известные показания, мы предполагали получить позитивный эффект анти-В-клеточной терапии на показатели ФЛТ. Многие исследователи отмечали как минимум стабилизацию процесса в легких по данным ФЖЕЛ, ДСЛ или МСКТ [9, 27, 28]. Некоторыми авторами ранее было показано, что увеличение ФЖЕЛ могло быть достоверным и составляло 5–13% [26, 31, 38]. Полученные нами данные по показателям ФЛТ хорошо согласуются с данными других авторов. Средний прирост ФЖЕЛ оказался очень близким и сопоставимым с другими исследователями, что позволяет расценивать наш опыт в условиях реальной клинической практики как доказательный. В то же время динамика ДСЛ практически отсутствовала в большинстве опубликованных исследований, в том числе и клинических испытаниях ИС в сочетании с ГК [39–41]. В нашей работе впервые показано, что изменение уровня ДСЛ имело связь с кумулятивной дозой РТМ.

Учитывая актуальность вопроса об эффективной дозировке РТМ, мы проанализировали результаты ФЛТ в зависимости от кумулятивной дозы РТМ. Оказалось, что в зависимости от дозы эффект РТМ был различным. Так, нарастание ФЖЕЛ было значительно выше у больных, получивших в среднем 2 г РТМ (ΔФЖЕЛ – 8; 98%) по сравнению с больными, получившими 1 г (ΔФЖЕЛ – 3; 75%), а различия между группами по абсолютному увеличению ФЖЕЛ были достоверными (p=0,01). Разной была и динамика ДСЛ. У больных, получивших большую дозу РТМ (группа 2) показатель ДСЛ повысился (ΔДСЛ – 3; 75%), а в группе 1 – снизился (ΔДСЛ -1; 6%; p=0,005). Таким образом, нами впервые была продемонстрирована зависимость позитивной динамики легочных тестов от дозы РТМ.

Обсуждая эффект любой терапии на легочную функцию у больных ССД, следует учитывать особенности развития поражения легочной паренхимы при этом заболевании. Снижение показателей легочной функции у больных с ИПЛ при ССД носит прогрессирующий характер на протяжении всей болезни, отражая нарастание легочного фиброза. Однако скорость снижения ФЖЕЛ и ДСЛ у больных ССД имеет большие индивидуальные колебания, которые зависят от давности и формы болезни, активности, иммунологического статуса, наличия легочной гипертензии, факторов риска прогрессирования и лечения. Уровень снижения ФЖЕЛ на ранней стадии может быть важным предиктором развития конечной стадии легочного фиброза [42]. Наибольшему риску прогрессирования ИПЛ подвержены больные на ранней стадии ССД (первые 3–5 лет болезни). Начальные показатели ФЛТ (ФЖЕЛ и ДСЛ) имеют большее значение для смертности при ИПЛ-ССД, чем гистологический вариант альвеолита [43]. По данным ранних исследований, при естественном течении ССД после существенного уменьшения легочных объемов в первые 3–5 лет темпы их снижения замедляются [44, 45]. Существенно, что только у небольшого процента больных в наблюдавшихся когортах имелось отчетливое прогрессирование, большинство же имели стабильные показатели легочных тестов или даже спонтанное улучшение [45, 46]. Прогрессирующее течение ИПЛ при ССД отмечают в 12–15% случаев, прогноз у таких больных обычно неблагоприятный [47, 48]. В настоящее время, когда многие больные начинают получать лечение ГК и/или ИС относительно рано, оценка динамики ИПЛ представляет значительные трудности. Данные по этому вопросу, как правило, получают из РКИ, имеющих небольшие сроки наблюдения. Так, при анализе совокупной когорты больных с диффузной формой ССД, участвовавших в семи РКИ, были показаны большие индивидуальные колебания ФЖЕЛ, при этом в целом за 6-месячный и годовой период наблюдения достоверных изменений не происходило [36]. Одно недавнее наблюдательное исследование (254 больных ССД в течение 12 мес) подтвердило высокую индивидуальную вариабельность ФЖЕЛ. При этом у 85% больных достоверной динамики ФЖЕЛ не было, отмечались незначительные колебания в пределах ⩽1% в год. И только у 15% больных наблюдалось снижение ФЖЕЛ в среднем на 2–3% в год [49]. Но при более длительных наблюдениях тенденция к прогрессированию ИПЛ по-прежнему прослеживается достаточно отчетливо примерно у половины больных. Через 8 лет наблюдения за когортой больных ранней ССД (т. е. с давностью болезни на момент включения ⩽5 лет) у 46% больных произошло существенное снижение ФЖЕЛ более чем на 10% [48]. На примере групп, получавших плацебо в условиях РКИ, можно заключить, что ежегодная «потеря» ФЖЕЛ у части больных ССД может составлять примерно 3–4% независимо от давности болезни при отсутствии лечения иммуносупрессивными препаратами [50]. Доказано, что длительные (от 6 мес до 3 лет) курсы лечения циклофосфамидом или микофенолата мофетилом позволяют стабилизировать показатели легочной функции и получить достоверное, по сравнению с плацебо, увеличение ФЖЕЛ примерно на 2–3% от исходного [40, 41]. Доказано также, что через 6 мес и более после отмены ИС снижение ФЖЕЛ возобновляется. Таким образом, современное лечение ГК и ИС в большей степени может стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование, но не оказывает существенного модифицирующего действия на течение ССД и ИПЛ. Учитывая такие незначительные колебания ФЖЕЛ даже на фоне активной терапии, в последние годы прослеживается тенденция считать ответившими на лечение больных ССД с увеличением ФЖЕЛ на 5% и более, а не на 10%, как это было принято ранее на основании опыта лечения больных с идиопатическими ИПЛ. Это положение недавно получило свое научное обоснование в работе [20].

Наш опыт свидетельствует о том, что на фоне лечения РТМ функция легких (определенная по ФЖЕЛ) не снижается, как это наблюдается при естественном течении болезни, а стабилизируется (т. е. не выходит за пределы минимальных клинически значимых изменений) или улучшается у большинства больных. Можно также констатировать более эффективное увеличение ФЖЕЛ, чем это было достигнуто при применении традиционных методов терапии, включающих малые дозы ГК и иммуносупрессанты. При включении в комплекс лечения РТМ мы получили нарастание ФЖЕЛ >5% за год у 57,7% больных. Можно предполагать, что при увеличении длительности лечения РТМ результаты могут быть лучше. Об этом свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт. [31], которые показали, что на фоне лечения РТМ в среднем в течение 4 лет ФЖЕЛ продолжала медленно нарастать, тогда как в группе сравнения (получающих стандартную терапию) – снижаться. В нашей группе примерно 15,5% больных не ответили на комплексную терапию, включавшую РТМ. Эти больные имели низкую воспалительную и высокую иммунологическую активность, а к концу наблюдения уровень В-клеток у них имел более отчетливую тенденцию к восстановлению

по сравнению с ответившими на терапию. Поэтому можно полагать, что кумулятивная доза РТМ в 1 г для этих больных была недостаточной. Необходимы дальнейшие более длительные наблюдения для изучения предикторов хорошего ответа на анти-В-клеточную терапию.

Как уже упоминалось выше, опубликованные данные о применении РТМ при ССД гетерогенны по многим параметрам, в частности, по критериям включения, дозировкам и кумулятивной дозе к моменту оценки эффекта. Например, в работах D. Daoussis и соавт. [26, 31] критериями включения были больные с ИПЛ, Skl-70 позитивные, а РТМ назначался по 2 г каждые 6 мес, т. е. 4 г в год. Эта группа авторов получает достоверные позитивные сдвиги в отношении ФЖЕЛ и стабильные, без ухудшения показатели ДСЛ. В то же время в работе G. Lepri и соавт. [28], которые анализировали эффект РТМ при ИПЛ, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, достоверного улучшения показателей ФЛТ за 2 года не было, при этом кумулятивная доза РТМ при ССД за этот период составила 4,55 г. Авторы делают заключение о стабилизации легочной функции на фоне терапии РТМ, так как ухудшения также не было отмечено. Анализируя эффект РТМ, необходимо принять во внимание, что в большинстве исследований больные наряду с РТМ также получали терапию ГК и ИС. Трудно интерпретировать вклад каждого из препаратов в подавление активности, однако в нашем исследовании снижение суточной дозы ГК свидетельствует как минимум об общем положительном клинико-лабораторном эффекте на фоне комплексной терапии, включающей РТМ.

Несмотря на то что доказательная база для анти-В-клеточной терапии при ССД еще недостаточна, продолжает накапливаться позитивный опыт в реальной клинической практике. Это позволяет ряду авторитетных экспертов уже сегодня рекомендовать РТМ как альтернативу при неэффективности/непереносимости стандартной терапии для лечения ИПЛ и артрита у больных ССД, причем эту позицию разделяют, например, 69% канадских экспертов по ССД [51]. Более того, в последних рекомендациях EULAR по лечению ССД подчеркивается перспективность дальнейшего изучения РТМ при этом заболевании [52]. Отражением интереса ревматологов к РТМ являются продолжающиеся РКИ, в частности по оценке эффективности и переносимости РТМ при полиартрите у больных ССД (NCT01748084) и при легочной артериальной гипертензии у больных ССД (NCT01086540). От результатов этих исследований ожидается информация об иммуномодуляторных эффектах РТМ и его влиянии на сосудистое ремоделирование и фиброз. Одно из последних высококачественных РКИ – исследование RECITAL (II фаза), которое направлено на лечение больных с ИПЛ, ассоциированным с системными ревматическими заболеваниями, включая ССД. В проекте планируется показать, что внутривенное введение РТМ более эффективно, чем стандартная терапия циклофосфамидом (внутривенно), сравнить профиль безопасности РТМ и циклофосфамидом, оценить экономические преимущества РТМ по сравнению со стандартной терапией, а также изучить значение биомаркеров фиброза для оценки тяжести ИПЛ, прогноза и ответа на терапию [53]. Можно предположить, что в ближайшем будущем целесообразность применения РТМ при ССД получит необходимую доказательность.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):624-30. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.013
2. Yoshizaki A, Sato S. Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. *Ann Dermatol.* 2015;27:1-9. doi: 10.5021/ad.2015.27.1.1
3. Sakkas LL, Dimitrios P, Bogdanos DP. The Role of B cells in the Pathogenesis of systemic sclerosis. *IMAJ.* 2016;18:516-8.
4. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett.* 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
5. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):578-83. doi: 10.1002/art.24249
6. Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):54. doi: 10.1186/ar2965
7. Smith V, van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):193-7. doi: 10.1136/ard.2008.095463
8. Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol.* 2013;40(1):52-5. doi: 10.3899/jrheum.120778
9. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
10. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
11. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford).* 2012;51:1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269
12. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
13. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901
14. Gazi H, Pope JE, Clements P, et al. Outcome measurements in scleroderma: results from a delphi exercise. *J Rheumatol.* 2007;34:501-9.

15. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2445-54. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2445::AID-ANR11>3.0.CO;2-Q
16. Khanna D, Furst DE, Hays RD, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-penicillamine study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1325-9. doi: 10.1136/ard.2005.050187
17. Vallentini G, Della Rossa A, Bombardier S, et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:592-8. doi: 10.1136/ard.60.6.592
18. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):65-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken313
19. Khanna D, Seibold J, Goldin J, et al. Interstitial lung disease points to consider for clinical trials in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):27-32. doi: 10.1093/rheumatology/kex203
20. Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):644-52. doi: 10.1164/rccm.201709-1845OC
21. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
22. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, et al. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2993-9. doi: 10.1002/art.23902
23. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-9. doi: 10.1136/ard.2008.096677
24. Khanna D, Distler JHW, Sandner P, et al. Emerging strategies for treatment of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1:186-93. doi: 10.5301/jsrd.5000207
25. Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: New evidence reinforces the role of B cells. *Autoimmune Rev*. 2016;15:155-61. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.005
26. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2 Suppl 71):17-22.
27. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 201;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
28. Lepri G, Avouac J, Airo P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl 100(5):181-5.
29. Boonstra M, Meijs J, Dorjee AL, Marsan NA. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2017;3(2):384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384. eCollection 2017.
30. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):428-36.
31. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-31.
32. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease – individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:17. doi: 10.1186/s13075-018-1517
33. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drug*. 2016;76:203-13. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x
34. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
35. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya*. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
36. Merkel PA, Silliman NP, Clements P, et al. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3420-9. doi: 10.1002/art.34427
37. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100:485-94. doi: 10.1093/qjmed/hcm052
38. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
39. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trail of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70. doi: 10.1002/art.22204
40. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med*. 2006;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
41. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
42. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:146-50. doi: 10.1136/ard.62.2.146
43. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1581-6. doi: 10.1164/rccm.2106012
44. Colp CR, Riker J, Williams MH Jr. Serial changes in scleroderma and idiopathic interstitial lung disease. *Arch Intern Med*. 1973;132(4):506-15. doi: 10.1001/archinte.1973.03650100028006
45. Greenwald GI, Tashkin DP, Gong H, et al. Longitudinal changes in lung function and respiratory symptoms in progressive systemic sclerosis. Prospective study. *Am J Med*. 1987;83(1):83-92. doi: 10.1016/0002-9343(87)90501-8
46. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1982;73:385-94. doi: 10.1016/0002-9343(82)90732-X
47. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1283-9. doi: 10.1002/art.1780370903
48. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:166. doi: 10.1186/ar3125
49. Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1464-71. doi: 10.1093/rheumatology/kev016
50. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3078-85. doi: 10.1002/art.30467
51. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheum*. 2018;70(11):1820-8. doi: 10.1002/art.40560. Epub 2018 Sep 17.
52. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
53. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:275-86. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2

Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ)

Авдеева А.С.[1], Сатыбалдыев А.М.[1], Демидова Н.В.[1], Никишина Н.Ю.[1], Герасимова Е.В[1], Муравьева Н.В.[1], Гриднева Г.И.[1], Румянцева О.А.[1], Касумова К.А.[1], Алексеева А.В.[1], Чичасова Н.В.[1], Кусевич Д.А.[1], Рыбакова В.В.[1], Кошкарова Е.А.[2], Лила А.М.[1], Насонов Е.Л.[1, 3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]Астон Консалтинг, Москва, Россия; [3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119049, Москва, Крымский Вал, 3, стр. 2; [3]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Aston Consulting, Moscow, Russia; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia;
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 11552; [2]3, Krymsky Val, Build. 2, Moscow 119049; [3]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 01.04.19

Цель – проанализировать терапию генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) ритуксимабом (РТМ) в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ).
Материал и методы. В анализ было включено 349 пациентов. Все больные получали терапию РТМ: 340 – оригинальный препарат (Мабтера®) и 9 – биоаналог (Ацеллбия®). РТМ в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) получали 263 пациента (75,4%), в виде монотерапии – 86 (24,6%).
Результаты и обсуждение. Из 349 пациентов, включенных в анализ, у 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 – биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ранее ГИБП. Большинство пациентов – 205 (58,7%) – получили три курса терапии РТМ и более, один курс РТМ был проведен 109 (31,2%) больных, два курса получили 35 (10%) пациентов. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии, уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), после 5-го курса терапии концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ – в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч ($p<0,05$).
Заключение. Анализ терапии РТМ больных РА в реальной клинической практике продемонстрировал, что РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП, в комбинации с БПВП, основным из которых был метотрексат. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровней острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; регистр ОРЕЛ; реальная клиническая практика; ритуксимаб.
Для ссылки: Авдеева АС, Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ и др. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):274-279.

EVALUATION OF RITUXIMAB THERAPY IN REAL CLINICAL PRACTICE (ACCORDING TO THE OREL REGISTRY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS)

Avdeeva A.S.[1], Satybaldyev A.M.[1], Demidova N.V.[1], Nikishina N.Yu.[1], Gerasimova E.V.[1], Muravyeva N.V.[1], Gridneva G.I.[1], Rumyantseva O.A.[1], Kasumova K.A.[1], Alekseeva A.V.[1], Chichasova N.V.[1], Kusevich D.A.[1], Rybakova V.V.[1], Koshkarova E.A.[2], Lila A.M.[1], Nasonov E.L.[1, 3]

Objective: to analyze therapy with rituximab (RTM) in real clinical practice according to the data available in OREL registry of patients with active rheumatoid arthritis (RA).
Subjects and methods. The analysis included 349 patients. All the patients received RTM: 340 – the original drug (MabThera®) and 9 – the biosimilar Acellbia®. 263 patients (75.4%) received RTM in combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and 86 (24.6%) – RTM as monotherapy.
Results and discussion. Of the 349 patients included in the analysis, 272 (77.9%) patients received RTM as the first biologic agent (BA) (263 patients were treated with the original drug and 9 – with the biosimilar) and 77 (22.1%) patients had previously used the BA. The majority of patients (n=205 (58.7%)) received three or more; 109 (31.2%) patients – one, and 35 (10%) – two RTM courses of RTM therapy. RTM caused a significant reduction in disease activity just after the first therapy course and in the levels of acute-phase reactants (C-reactive protein (CRP) and ESR); after the fifth therapy course, median CRP concentration decreased by 1.4 times and amounted to 7 [1.2; 17.9] mg/l and that of ESR reduced by 1.8 times and was 10 [5; 20] mm/hr ($p<0.05$).
Conclusion. The analysis of RTM therapy in RA patients in real clinical practice demonstrated that in most cases RTM was given as the first BA, in combination with DMARDs, the main agent of which was methotrexate. The use of RTM was accompanied by a significant reduction in disease activity and in the serum levels of acute-phase reactants and autoantibodies.
Keywords: rheumatoid arthritis; OREL registry; real clinical practice; rituximab.
For reference: Avdeeva AS, Satybaldyev AM, Demidova NV, et al. Evaluation of rituximab therapy in real clinical practice (according to the OREL registry of patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):274-279 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-274-279

Ревматоидный артрит (РА) – это наиболее частое иммуновоспалительное заболевание, распространенность которого в популяции составляет около 1%. Увеличение смертности при РА во многом связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и др.), развитие которых связано с неконтролируемым воспалением. Прогресс, достигнутый в лечении РА в последнее время, связан, с одной стороны, с расширением возможности ранней диагностики заболевания, что позволя-

ет начинать тщательно контролируемую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) максимально рано, а с другой – с разработкой и внедрением в практику нового класса лекарственных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих ведущие званья иммунопатогенеза РА [1].

Среди широкого спектра ГИБП, применяемых в настоящее время в терапии РА, особое место занимает ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-лимфоцитов. Эффект терапии РТМ связан с деплецией (истощением) пула В-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD20 [1, 2]. В настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные (Европейская антиревматическая лига – EULAR) [3] и российские рекомендации [4], касающиеся терапии РА.

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ [5–8], данные национальных регистров [9–15] свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при тяжелом развернутом РА, характеризующемся лекарственной резистентностью к БПВП и ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНОα), а также при раннем РА. При этом отмечены тенденция к нарастанию клинического эффекта терапии [16] и торможение деструкции суставов [17] на фоне повторных курсов РТМ. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) и ревматоидных факторов (РФ) [18].

В последнее время стало очевидно, что, несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения РПКИ, которые по-прежнему являются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности терапии, остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров.

В настоящее время в клинической практике все шире применяются биоаналоги ГИБП, что позволяет снизить стоимость терапии и увеличить ее доступность [19]. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф.Хоффманн-Ля Рош» Лтд., Швейцария), зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. закончено международное клиническое исследование препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [20], что послужило основой регистрации препарата Ацеллбия® для терапии РА. Учитывая широкое внедрение Ацеллбии® в клиническую практику, особо актуальной представляется оценка переключения с оригинального препарата на биоаналог в реальной клинической практике. **Цель** работы – проанализировать терапию РТМ, а также изучить проблемы переключения с препарата Мабтера® на Ацеллбию® в реальной клинической практике (по данным регистра больных РА ОРЕЛ).

Таблица 1 Клинико-иммунологическая характеристика больных РА до назначения РТМ (n=349)

Показатель	Значение
Пол: мужчины/женщины, n (%)	40 (11,5) / 309 (88,5)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [48; 66]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	138 [86; 252]
Рентгенологическая стадия (n=318): I /II/III/IV, n (%)	27 (8,5) / 116 (36,5) / 96 (30,2) / 79 (24,8)
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,66 [3,8; 5,6]
СОЭ (W), мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [10; 37]
СРБ мг/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [3,2; 35,2]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	50,0 [13,4; 189,0]
РФ-позитивные, n (%)	303 (86,8)
АЦЦП-позитивные (n=291), n (%)	253 (86,9)

Материал и методы

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя существует также возможность работы с бумажными носителями. Подробный алгоритм работы с регистром, а также критерии включения больных в регистр представлены в наших предыдущих публикациях [21]. В настоящей работе анализировались пациенты, находящиеся на лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получающие терапию РТМ.

В анализ было включено 349 пациентов, которым инициирована терапия РТМ (по состоянию на октябрь 2018 г.). Исходная клинико-иммунологическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания (Me – 138 мес), серопозитивные по IgM РФ и АЦЦП, имели умеренную активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, все пациенты получали терапию РТМ: 340 больных получали оригинальный препарат (Мабтера) и 9 – биоаналог (Ацеллбия), в комбинации с БПВП – 263 пациента (75,4%) или в виде монотерапии – 86 (24,6%) больных. Наиболее часто используемым БПВП являлся метотрексат (МТ), его принимали 172 пациента (65,4%); лефлуномид был назначен 72 больным (27,4%); сульфасалазин – 2 (0,8%); гидроксихлорохин – 11 (4,2%), азатиоприн – 3 (1,1%) и циклоспорин – 3 (1,1%) больных. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28 [2].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ⩽30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ⩽5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни,

а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Из 349 пациентов, включенных в анализ, у 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 – биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ГИБП. Наиболее часто РТМ назначался при неэффективности / плохой переносимости инфликсимаба (ИНФ) – 37 (48,1%) больных (в том числе двум пациентам была инициирована терапия биоаналогом РТМ); 16 (20,8%) имели неэффективность адалимумаба (АДА); 6 (7,8%) – этанерцепта (ЭТЦ); 12 (15,6%) – абатацепта (АБЦ) и 6 (7,8%) – тоцилизумаба (ТЦЗ).

Большинство пациентов – 205 (58,7%) – получили три курса терапии РТМ и более, один курс РТМ был проведен 109 больным (31,2%), два курса получили 35 (10%) пациентов. Максимальное количество курсов терапии составило 12.

Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии (табл. 2). После первого курса ремиссия / низкая активность заболевания отмечалась у 23% пациентов, умеренная активность – у 59,6%, высокая активность сохранялась у 17,5% больных; после второго курса терапии ремиссия / низкая активность заболевания была достигнута у 26,2% пациентов, после третьего – у 39,6%, после четвертого – у 36,9% больных (рис. 1).

Выявлено снижение уровней острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), после 5-го курса терапии концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ – в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч (p<0,05). На фоне терапии выявлялось достоверное снижение уровня IgM РФ; уже после 3-го курса РТМ его концентрация составила 10,6 [9,5; 27,7] МЕ/мл, а после 5-го курса его содержание снизилось в 5 раз и составило 9,5 [9,5; 52,2] МЕ/мл (см. табл. 2).

В зависимости от предшествующей терапии ГИБП все пациенты были разделены на две группы: первую составили больные без опыта использования ГПБП (n=272), а вторую – пациенты, получавшие предшествующую терапию ГИБП (n=77). Динамика активности заболевания в этих группах больных представлена в табл. 3

Нами не было выявлено достоверной разницы в эффективности терапии РТМ в группах пациентов в зависимости от предшествующей терапии ГИБП.

С связи с недостаточной эффективностью / плохой переносимостью РТМ 25 (7,2%) больных были переключены на другой ГИБП: 4 пациентам была инициирована терапия ИНФ, 4 – АДА, 3 – ЭТЦ, 8 – АБЦ, 5 – ТЦЗ и 1 – тофацитинибом; 68% пациентов были переключены на другой препарат после одного курса терапии, 24% больных – после двух курсов и 8% – после трех курсов терапии РТМ.

В нашей группе 15 пациентов были переключены с оригинального препарата на биоаналог. Средний возраст больных, переключенных на биоаналог, составил 55 [41; 65] лет, длительность заболевания – 106 [103; 109] мес; медиана DAS28 до начала терапии РТМ – 5,47 [4,5; 5,8]. До переключения пациенты получили в среднем 4 курса терапии РТМ. За 3 мес до смены терапии у пациентов была достигнута умеренная активность заболевания (DAS28 – 3,5 [3,02; 3,67]), через 3 мес после переключения значение DAS28 составило 3,37 [3,09; 3,8], достоверной разницы в активности заболевания за 3 мес до переключения и через 3 мес после получено не было (p>0,05; рис. 2).

Таким образом, переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни.

Обсуждение

Нами были проанализированы результаты терапии РТМ больных РА по данным когорты пациентов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Среди нашей группы больных РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП (77,9%), в комбинации с БПВП (75,4%), основным из которых был МТ (его получали 65,4% больных). Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови. Доля пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания, увеличивалась при проведении последующих курсов терапии и была максимальной после третьего курса лечения (39,6%), а в дальнейшем стабилизировалась и выходила на «плато». Аналогичные данные были получены при анализе результатов регистра MIRA (**M**abThera **I**n **R**heumatoid **A**rthritis). В ре-

Таблица 2 Динамика активности заболевания, уровней острофазовых показателей и аутоантител на фоне терапии РТМ

Параметр	DAS28	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	IgM РФ, МЕ/мл
Исходно	4,7 [3,8; 5,6]	18 [10; 37]	10 [3,2; 35,2]	50 [13,4; 189]
После 1-го курса	4,3 [3,6; 5,1]*	12 [6; 25]*	6,7 [2; 18,8]*	23,5 [9,5; 102,8]*
После 2-го курса	4,1 [3,3; 5,01]*	12 [6; 22]*	5,8[1,8; 15,1]*	18,6 [9,5; 82]*
После 3-го курса	3,9 [3,2; 4,7]*	10 [5; 21]*	7 [1,9; 13,9]*	10,6 [9,5; 27,7]*
После 4-го курса	4,15 [3,5; 4,5]*	10 [7; 18]*	7 [1,9; 20,7]*	11,6 [9,5; 23]*
После 5-го курса	3,6 [3,4; 4,3]*	10 [5; 20]*	7 [1,2; 17,9]	9,5 [9,5; 52,2]

Примечание. * – p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1. Активность СКВ у пациентов после лечения РТМ, %

Таблица 3 Динамика активности заболевания в группах пациентов в зависимости от предшествующей терапии ГИБП

Параметр	Пациенты, не получавшие ГИБП			Пациенты с опытом применения ГИБП		
	DAS28	доля пациентов с ремиссией / низкой активностью, %	доля пациентов с высокой активностью, %	DAS28	доля пациентов с ремиссией / низкой активностью, %	доля пациентов с высокой активностью, %
Исходно	4,6 [3,8; 5,6]	10,7	31,1	4,8 [3,9; 5,6]	7,6	38,5
После 1-го курса	4,3 [3,6; 4,9]	22,9	16,7	3,8 [3,4; 5,2]	23,1	20,5
После 2-го курса	4,2 [3,4 5,0]	23,5	22,4	3,9 [3,1 5,1]	34,4	25
После 3-го курса	3,9 [3,2; 4,5]	40	12,3	3,7 [3,4 5,1]	38,1	19,1
После 4-го курса	4,1 [3,5; 4,5]	34,3	8,6	4,1 [3,2; 4,6]	40,6	16,7

Примечание. p>0,05 между группами во всех случаях.

гистр [12] были включены пациенты, получающие РТМ, с непереносимостью и/или неэффективностью хотя бы одного ингибитора ФНОα в анамнезе. К 16-й неделе терапии у 78,2% пациентов, получающих РТМ, отмечался умеренный ответ по критериям EULAR, значение индекса DAS28 со временем уменьшалось (ANOVA; p<0,001), при этом динамика DAS28 была максимальной в первый год лечения РТМ, с последующей стабилизацией. В регистре GERINIS были проанализированы 2484 пациента с РА, получавших РТМ (22,7% из них – в качестве монотерапии) [12]. После трех курсов лечения среднее значение DAS28 снизилось до 3,6 и сохранялось на достигнутом уровне при последующем наблюдении. Доля пациентов с низкой активностью РА увеличилась с 3,5% на исходном уровне до 23,7% (после 1-го курса), 30,8% (курс 2) и 42,4% (курс 3) терапии РТМ.

В нашей группе пациентов с РА РТМ оказался высокоэффективным среди больных с неэффективностью / плохой переносимостью предшествующего лечения ГИБП. Наиболее часто РТМ назначался после предшествующего лечения ингибиторами ФНОα, в первую очередь ИНФ, а также АБЦ и ТЦЗ. Сходные данные были получены в регистре CORRONA (The **C**onsortium **O**f **R**heumatology **R**esearchers **O**f **N**orth **A**merica) [13], в котором оценивалась эффективность РТМ по динамике снижения активности РА, достижению низкой активности или ремиссии, у пациентов с неэффективностью одного (43%) или двух и более (57%) ингибиторов ФНОα в анамнезе. К 12-му месяцу наблюдения на фоне терапии РТМ число пациентов с различной степенью активности

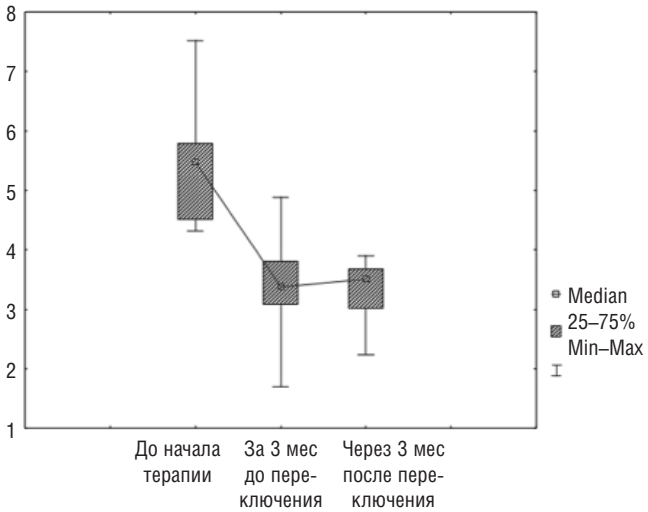


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 в группе пациентов, переключенных с оригинального препарата на биоаналог

в сравнении с исходным составило: высокая активность – 28% против 50%, умеренная – 28% против 32%, низкая активность заболевания – 33% против 18%; у 11% установлена ремиссия РА. В целом среднее значение CDAI на исходном уровне составило 24,2 и уменьшилось до 16,1 [ΔCDAI ср. -8,1; 95% доверительный интервал (ДИ) от -9,8 до -6,4]. У пациентов с низкой активностью заболевания к началу исследования среднее увеличение CDAI составило 2,3 (95% ДИ от -0,12 до 4,71), тогда как у пациентов с умеренной и высокой исходной активностью среднее снижение CDAI равнялось -2,2 (95% ДИ от -4,47 до 0,16) и -15,5 (95% ДИ от -12,2 до -8,4) соответственно. При назначении РТМ ΔCDAI от исходного была больше в группе пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНОα, в отличие от получавших два и более: 17,5 против 24,4 (p=0,001). При этом из 218 пациентов с умеренной/высокой активностью в начале исследования, у пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНОα (базовый CDAI 25,0) изменение среднего значения CDAI составило -10,1 (95% ДИ от -13,2 до -7,0); с двумя и более ингибиторами ФНОα в анамнезе (базовый CDAI 30,0) -10,5 (95% ДИ от -12,9 до -8,0). Ремиссии/низкой активности к 12-му месяцу наблюдения в первой группе достигли 10 и 40% пациентов с умеренной и высокой исходной активностью РА; 7 и 22% соответственно в группе с двумя и более ингибиторами ФНОα в анамнезе. Нескорректированное отношение шансов (ОШ) для достижения низкой активности / ремиссии у пациентов с умеренной/высокой активностью болезни на исходном уровне составило 0,40 (95% ДИ 0,22–0,73) для группы с двумя и более ингибиторами ФНОα в анамнезе по сравнению с группой с одним предшествующим ингибитором ФНОα (после корректировки диапазон ОШ 0,38–0,44). Хороший клинический эффект наблюдался у всех пациентов, но у пациентов с одним предшествующим ингибитором ФНОα в анамнезе отмечались более низкое исходное значение CDAI и более быстрая динамика клинического улучшения. В этой группе определена большая вероятность достижения низкой активности/ремиссии, по сравнению с пациентами, ранее получавшими два и более ингибитора ФНОα. При анализе данных регистра GERINIS также была продемонстрирована высокая эффективность РТМ у пациентов, получавших более одного ингибитора ФНОα в анамнезе: число пациентов с ремиссией по DAS28 увеличилось с 9,8% (после 1-го курса) до 29,5% (после 3-го курса терапии) [14]. Сопоставление результатов терапии РТМ по данным регистра ОРЕЛ с рядом других международных регистров представлено в табл. 4.

В нашей когорте 86,8% пациентов были позитивны по IgM РФ. Использование РТМ сопровождалось достоверным снижением его концентрации в сыворотке крови уже

после 1-го курса терапии, а после 3-го курса применения РТМ его значение составило 10,6 (9,5–27,7) МЕ/мл. По группе в целом концентрация IgM РФ на фоне терапии снизилась в 5 раз по сравнению с исходной. Позитивное влияние РТМ на уровень IgM РФ продемонстрировано в большом числе работ, а также данным крупных регистров [18, 22–24].

Учитывая широкое внедрение биоаналогов ГИБП в клиническую практику, актуальным является вопрос эффективности и взаимозаменяемости оригинальных препаратов и биоанлогов [19, 20, 25, 26]. В исследовании BIORA оценивались эффективность и безопасность оригинального препарата (Мабтера®) и его биоаналога (Ацеллбия®), а также их взаимозаменяемость у пациентов с активным РА во второй линии терапии. В протокол было включено 160 пациентов с РА, 83 из которых получали биоаналог и 77 – оригинальный препарат. Начиная с 24-й недели участия в исследовании при сохранении активности заболевания (индекс DAS28 ⩾2,6 балла или его возрастание на 0,6 балла и более с момента предыдущего обследования) пациенту назначали повторный курс терапии РТМ. При этом производился частичный перекрест путем повторной рандомизации. В течение последующих 24 нед после переключения динамика эффективности терапии – 20%, 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) в сравниваемых группах не различалась [20]. Результаты крупного метаанализа, включающего 1747 пациентов из шести рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствует, что улучшение ACR20 достоверно чаще регистрировалось в группе биоаналога (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,75–10,91) и оригинального препарата (ОШ 4,07; 95% ДИ 2,51–7,18), по сравнению с группой плацебо. Достоверных различий эффективности терапии по критериям ACR20/50/70 между группами оригинального препарата и биоаналога получено не было. Достоверных различий безопасности между группами также выявлено не было [25]. Сходные результаты были получены H.P. Tony и соавт. [26] при оценке эффективности и безопасности переключения пациентов с РА с оригинального РТМ на его биоаналог. В анализ было включено 107 пациентов с РА, получавших ранее терапию РТМ в комбинации с МТ любой продолжительности. При необходимости проведения повторных инфузий препарата пациенты были рандомизированы на две группы: первая группа начала терапию биоаналогом (GP2013), вторая – продолжила получать оригинальный препарат. В двух группах терапии наблюдалась сопоставимая частота инфузионных реакций (11,3 и 18,5%), образования нейтрализующих антител не регистрировалось, клинически значимых различий в частоте нежелательных лекарственных реакций между группами не наблюдалось.

Таблица 4 Сравнительная эффективность терапии РТМ по данным регистров

Параметры	MIRA [12]	CORRONA [13]	GERINIS [14]	ОРЕЛ
	РТМ+МТ	РТМ+МТ	РТМ РТМ+МТ РТМ+ЛЕФ	РТМ РТМ+МТ РТМ+ЛЕФ
Число больных	649	265	1954	349
Возраст, годы	57,4±0,5	57 (50–65)	56,4±12,4	58 [48; 66]
Доля женщин, %	75,95	80,0	76,7	88,5
Длительность болезни, годы	12,8±0,4	13 (7–22)	11,7±9,6	11,5 [7,12; 21]
Ингибиторы ФНОα в анамнезе, %	1 ГИБП – 54,2 2 ГИБП – 32,4 >2 ГИБП – 12,5	1 ГИБП – 43 ⩾2 ГИБП – 57	0 ГИБП – 20,5 1 ГИБП – 33,3 2 ГИБП – 31,6 3 ГИБП – 14,6	0 ГИБП – 77,9 1 ГИБП – 16,9 2 ГИБП – 4,3 3 ГИБП – 0,9
РФ-позитивные, %		130/173 (75,1)	79,2	86,8
DAS28-СОЭ	5,85±0,48		5,7±1,2	4,66 [3,8; 5,6]
Ответ на терапию по критериям EULAR	К 16-й неделе у 78,2%			
Динамика индекса DAS28	Максимальная динамика в первый год терапии, низкая активность достигнута к 208-й неделе		Значение DAS28 после трех курсов – 3,6	Низкая активность достигнута после 7-го курса терапии
Достижение ремиссии / низкой активности заболевания		К 12-му месяцу: низкая активность у 33%, ремиссия у 11%	Число пациентов с низкой активностью после 1, 2 и 3 курсов составило: 23,7; 30,8 и 42,4%	Число пациентов с низкой активностью после 1, 2 и 3 курсов составило: 23; 26,2 и 39,6%

Из нашей когорты 15 пациентов были переключены с оригинального РТМ на его биоаналог (Ацеллбию®). Смена терапии не приводила к обострению заболевания и не вызывала каких-либо значимых изменений активности болезни [DAS28 за 3 мес до переключения – 3,5 (3,02–3,67), через 3 мес после – 3,37 (3,09–3,8); p>0,05].

Таким образом, анализ терапии РТМ больных РА в реальной клинической практике продемонстрировал, что РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП, в комбинации с БПВП, основным из которых был МТ. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови. Доля пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания, увеличивалась при проведении последующих курсов терапии и была максимальной после 3-го курса лечения (39,6%), а в дальнейшем стабилизировалась и выходила на «плато». Терапия РТМ является высокоэффективной у пациентов с неэффективностью / плохой переносимостью предшествующего лечения ГИБП. Переключение пациентов с оригинального РТМ на биоаналог не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Ритуксимаб. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21 [Nasonov EL. Rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21 (In Russ.)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
4. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
5. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; for the DANCER Study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-400. doi: 10.1002/art.21778
6. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-806. doi: 10.1002/art.22025
7. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and anadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab`s Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933
8. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zebrini C, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimes in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-93. doi: 10.1093/rheumatology/keq116
9. Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Применение моноклональных антител в В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России (Предварительные результаты Российского регистра). Терапевтический архив. 2008;80(8):57-62 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. The use of monoclonal antibodies in B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia (Preliminary results of the Russian Registry). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2008;80(8):57-62 (In Russ.)].
10. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2625-32. doi: 10.1002/art.27555
11. Torrente-Segarra V, Acosta Pereira A, Morla R, et al. VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):319-22. doi: 10.1016/j.reumae.2015.11.020
12. Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm Followup of Rituximab Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761-5. doi: 10.3899/jrheum.131279
13. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090-8. doi: 10.3899/jrheum.141043
14. Wendler J, Burmester GR, Sörensen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:80. doi: 10.1186/ar4521
15. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
16. Keystone E, Fleishmann R, Emery P, et al. Sustained efficacy is achieved with repeat courses of rituxumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Rheumatology*. 2010;49(1):98(173).
17. Cohen S, Keystone E, Genovese M, et al. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab at 2 years: REFLEX study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1158-61. doi: 10.1136/ard.2009.119222
18. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
19. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
20. Насонов ЕЛ, Зонова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
21. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
22. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev
23. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
24. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:39-46. doi: 10.1136/ard.2010.137703
25. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of biosimilar rituximab and originator rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57(4):188-96. doi: 10.5414/CP203360
26. Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et al. Brief Report: Safety and Immunogenicity of Rituximab Biosimilar GP 2013 After Switch From Reference Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):88-94. doi: 10.1002/acr.23771

Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом

Кондратьева Л.В.[1], Попкова Т.В.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; [2]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Любовь Валерьевна Кондратьева; **kondratyeva.liubov@yandex.ru**

Contact:
Lyubov Kondratyeva; **kondratyeva.liubov@yandex.ru**

Поступила 30.01.19

Цель – определить частоту инсулинорезистентности (ИР) у больных ревматоидным артритом (РА) и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием метаболического синдрома (МС).
Материал и методы. В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин) без сахарного диабета (СД) в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания – 6 [5; 14] лет. Большинство больных имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. ИР диагностировали при значении индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ⩾2,77. Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF).
Результаты и обсуждение. Медиана уровня HOMA-IR у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс HOMA-IR коррелировал с возрастом (r=0,3; p=0,04), индексом массы тела (r=0,6; p<0,001), окружностью талии (r=0,6; p<0,001), концентрацией общего холестерина (r=0,3; p=0,02) и триглицеридов (ТГ; r=0,5; p<0,001). ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР (n=15), во вторую – без ИР (n=32). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии, но у больных РА с ИР чаще, чем при отсутствии ИР, встречались абдоминальное ожирение (100,0 и 37,5%), гипертриглицеридемия (33,3 и 6,3%) и индекс атерогенности (ИА) >3,0 (40,0 и 6,3% соответственно; p<0,05 для всех случаев). МС по критериям NCEP/ATPIII диагностирован в 46,7% случаев при наличии ИР и в 6,3% – при отсутствии ИР, МС по критериям IDF – в 60,0 и 12,5% случаев соответственно (p<0,01 для всех). Различий между группами по частоте артериальной гипертензии, инфарктов миокарда или операций по его реваскуляризации не выявлено.
Выводы. Более 30% больных РА без СД имеют ИР (HOMA-IR ⩾2,77). ИР при РА ассоциируется с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; инсулинорезистентность; липидный профиль; абдоминальное ожирение; метаболический синдром.
Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):280-283.

INSULIN RESISTANCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP TO LIPID METABOLISM DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME

Kondratyeva L.V.[1], Popkova T.V.[1], Nasonov E.L.[1, 2]

Objective: to determine the incidence of insulin resistance (IR) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to assess the relationship of IR to blood lipid profile changes and the presence of metabolic syndrome (MS).
Subjects and methods. The investigation enrolled 47 RA patients (41 women and 6 men) without a history of diabetes mellitus (DM) and with normal fasting glucose levels during examination. The patients' median age was 56 [39; 62] years; disease duration – 6 [5; 14] years. Most of the patients had low (40.4%) or moderate (42.6%) RA activity (DAS28). IR was diagnosed using the Homeostastic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index 2.77. The presence of MS was assessed by the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) criteria and the International Diabetes Federation (IDF) criteria.
Results and discussion. The median HOMA-IR value in RA patients was 1.7 [1.1; 3.2]. The HOMA-IR index correlated with age (r=0.3; p=0.04), body mass index (r=0.6; p<0.001), waist circumference (r=0.6; p<0.001), and the concentrations of total cholesterol (r=0.3; p=0.02) and triglycerides (TG) (r=0.5; p<0.001). All the patients were divided into two groups: 1) 15 patients with IR; 2) 32 patients without IR. The patients of both groups were matched for sex, age, RA duration and activity, and therapy, but the RA patients with IR more often had abdominal obesity (100.0 and 37.5%), hypertriglyceridemia (33.3 and 6.3%) and the atherogenic index >3.0 (40.0 and 6.3%, respectively; p<0.05 in all cases). MS was diagnosed using the NCEP/ATPIII criteria in 46.7% of cases with RI and in 6.3% of those without IR; MS was identified by the IDF criteria in 60.0 and 12.5% of cases, respectively (p<0.01 in all cases). There were no differences between groups in the incidence of hypertension, myocardial infarction, or in the frequency of surgeries for myocardial revascularization.
Conclusion. More than 30% of RA patients without DM have IR (HOMA-IR ⩾2.77). IR in RA is associated with obesity, elevated blood TG levels, and a proatherogenic lipid profile. The use of the criteria for MS could not always allows suspect IR in patients with RA.
Keywords: rheumatoid arthritis; insulin resistance; lipid profile; abdominal obesity; metabolic syndrome.
For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):280-283 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283

При ревматоидном артрите (РА) заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа выше, чем в общей популяции [1]. Предполагают, что это может быть связано как со снижением продукции инсулина под действием провоспалительных цитокинов, так и с высокой распространенностью инсулинорезистентности (ИР) [2]. ИР – самый ранний этап нарушений углеводного обмена, предиктор развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. В то же время не ясно, является ИР самостоятельным фактором риска прогрессирования атеросклероза у больных РА или большее значение имеют сопутствующие дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение.

В большинстве случаев ИР оценивают с помощью различных индексов, но их применение ограниченно, так как определение концентрации инсулина, необходимое для расчета, не является стандартной процедурой в реальной клинической практике [4]. Предполагают, что ИР играет важную роль в развитии метаболического синдрома (МС), поэтому соответствие критериям МС часто расценивается как суррогатный маркер ИР [4, 5]. Однако распространенность МС сильно варьирует в зависимости от варианта используемых критериев, в том числе при РА [6]. Кроме того, ИР может встречаться и у больных без МС. В России ИР у больных ревматическими заболеваниями, в том числе РА, не изучалась.

Цель данного исследования – определить частоту ИР у больных РА и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием МС.

Материал и методы

В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие. *Критерии включения:* возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [7]. *Критерии исключения:* беременность и лактация, наличие СД в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в венозной крови ⩾6,1 ммоль/л) и/или прием сахароснижающих препаратов, а также острые или обострение хронических инфекций в момент обследования.

Таблица 1 Характеристика больных РА, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)
Пол (женщины/мужчины), n (%)	12 (80,0) / 3 (20,0)	29 (90,6) / 3(9,4)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	58 [45; 66]	53 [34; 61]
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 14]	5 [4; 14]
Активность РА по DAS28, n (%):		
низкая (DAS28 <3,2)	7 (46,7)	12 (37,5)
умеренная (3,2⩽ DAS28 ⩽5,1)	5 (33,3)	15 (46,9)
высокая (DAS28 >5,1)	3 (20,0)	5 (15,6)
Позитивность по РФ, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
ГК, n (%)	5 (33,3)	19 (59,4)
Метотрексат, n (%)	8 (53,3)	19 (59,4)
ГИБП, n (%):		
ингибиторы ФНОα	0	3 (9,4)
тоцилизумаб	0	2 (6,3)
ритуксимаб	3 (20,0)	0
Статины, n (%)	3 (20,0)	2 (6,3)

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α.

Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания – 6 [5; 14] лет. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 83,0%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (83,0%), имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. Терапию метотрексатом получали 27 (57,4%) пациентов, другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – 11 (23,4%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 8 (17,0%), глюкокортикоиды (ГК) – 24 (51,1%), статины – 5 (10,6%) больных.

У всех пациентов исследовали уровни глюкозы, липидов [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)] на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C311 (Roche Diagnostics, Германия) и иммунореактивного инсулина натощак, С-пептида с помощью микропланшетного ридера Tecan Sunrise (Tecan, Австрия), электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия). Для оценки ИР рассчитывали индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22{,}5 \text{ [8].}$$

Значение индекса HOMA-IR ⩾2,77 соответствовало наличию ИР. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП [9].}$$

Значение ИА >3,0 расценивали как проатерогенное.

Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF) [10, 11]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) ⩾94 см у мужчин и ⩾80 см у женщин. Признаком избыточной массы тела считали индекс массы тела (ИМТ) ⩾25 кг/м^2.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – χ^2-тест с поправкой по Fisher. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0{,}05$.

Результаты

В целом медиана уровня HOMA-IR у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс HOMA-IR коррелировал с возрастом ($r=0{,}3$; $p=0{,}04$), ИМТ ($r=0{,}6$; $p<0{,}001$), ОТ ($r=0{,}6$; $p<0{,}001$), концентрацией ОХС ($r=0{,}3$; $p=0{,}02$) и ТГ ($r=0{,}5$; $p<0{,}001$).

ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР (n=15), во вторую – без ИР (n=32). Пациенты с ИР и без нее были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии ($p>0{,}05$) (табл. 1).

Уровни глюкозы, инсулина и С-пепетида при РА с ИР были выше, чем у больных без ИР (табл. 2). У двух пациентов без ИР с нормогликемией концентрация С-пептида оказалась ниже референсного интервала (<1,1 нг/мл).

В группе РА с ИР курильщиков на момент обследования не было, в группе без ИР курили 6 (18,8%) пациентов (p>0,05). АГ встречалась у 10 (66,7%) больных с ИР и 13 (40,6%) пациентов без ИР, инфаркт миокарда или операции по реваскуляризации миокарда перенесли ранее 1 (6,7%) и 3 (9,4%) больных, соответственно (во всех случаях p>0,05). Концентрации ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в группах с ИР и без нее оказались сопоставимы, но больные РА с ИР чаще, чем пациенты без ИР, имели гипертриглицеридемию (33,3 и 6,3%; p=0,03) и проатерогенный ИА (40,0 и 6,3%; p=0,01 соответственно). При наличии ИР уровень ТГ был выше, чем при ее отсутствии (табл. 3).

Медиана ИМТ в первой группе была выше, чем во второй (29,7 [25,1; 32,5] и 22,4 [20,3; 26,5] кг/м^2 без ИР соответственно; p=0,0003). АО, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ, МС по критериям NCEP/ATPIII и критериям IDF при наличии ИР диагностировали чаще, чем при ее отсутствии (табл. 4).

Чувствительность критериев NCEP/ATPIII для оценки ИР составила 47%, специфичность – 94%, прогностическая ценность положительного результата – 78%, прогностическая ценность отрицательного результата – 79%. Для критериев IDF данные показатели составили 60; 88; 69 и 82% соответственно (см. рисунок).

Обсуждение

ИР выявлена почти у трети (31,9%) больных РА без СД в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Следует учитывать, что частота ИР, как и частота СД 2-го типа, различается в разных странах и регионах из-за генетических особенностей, традиционных диетических предпочтений и образа жизни. По данным литературы, частота ИР при РА колеблется от 53 до 89% [12–15], что значительно выше, чем в представленной работе. Возможно, это обусловлено применением менее жестких критериев для определения ИР. В единственном исследовании, в котором использовался сходный критерий (значение HOMA-IR >2,75), частота ИР оказалась гораздо ниже (21%) и сопоставима с полученными нами результатами [16].

Мы не выявили корреляции ИР с активностью РА, СОЭ и уровнем СРБ, возможно, из-за небольшого размера выборки, хотя в большинстве работ подобная взаимосвязь была прослежена [12–15, 17–19]. Однако в нескольких исследованиях у больных ранним и развернутым РА активность воспаления не оказывала существенного влияния на индекс HOMA-IR [13, 20, 21].

Наиболее важным фактором риска ИР при РА, как и в общей популяции, является ожирение [15–18, 21]. Избыточную массу тела по ИМТ имели 80,0% наших больных с ИР и только 28,1% без нее, а АО диагностировано у 100,0 и 37,5% пациентов соответственно. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР были критерии IDF, более специфичными – критерии NCEP/ATPIII. Ранее тенденцию к увеличению числа компонентов МС (p=0,059) и вероятности наличия МС по критериям NCEP/ATPIII (p=0,062) у больных РА с ИР отметили G. La Montagna и соавт. [13]. В работе C.P. Chung и соавт. [22] у пациентов с РА и МС был выше индекс HOMA-IR.

В серии исследований продемонстрирована ассоциация ИР с субклиническими признаками атеросклероза (утолщением комплекса интима–медиа [13], наличием атеросклеротических бляшек [20], кальцинозом коронарных артерий [18]). Однако по данным J.T. Giles и соавт. [19], при динамическом наблюдении исходный индекс HOMA-IR не коррелировал с изменениями указанных параметров, поэтому вопрос о роли ИР в патогенезе ССО при РА остается открытым. Мы не обнаружили увеличения частоты перенесенных ИМ и операций по реваскуляризации миокарда у больных с ИР. В то же время при ИР чаще встречались проатерогенный липидный профиль крови и гипертриглицеридемия, что свидетельствует о возможности более быст-

Таблица 2 Показатели углеводного обмена, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 5,6]	4,8 [4,6; 5,3]	0,0001
Инсулин, мкЕд/мл	15,8 [13,1; 20,1]	6,7 [4,7; 8,1]	<0,0001
HOMA-IR	3,9 [3,2; 5,0]	1,4 [1,0; 1,7]	<0,0001
С-пептид, нг/мл	3,2 [2,5; 4,3]	1,7 [1,4; 2,1]	<0,0001

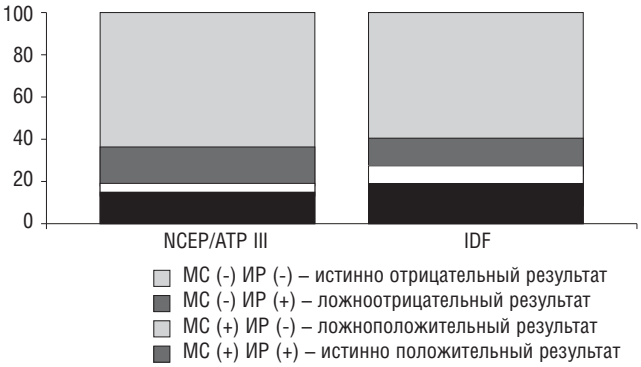
Таблица 3 Липидный профиль, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,5]	5,2 [4,3; 5,8]	0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,3; 1,9]	1,7 [1,6; 2,1]	0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,5; 4,2]	2,9 [2,1; 3,5]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,8; 2,2]	0,9 [0,7; 1,1]	0,007
ИА	2,3 [1,5; 3,4]	1,8 [1,3; 2,4]	0,11

Примечание. ИА – индекс атерогенности.

Таблица 4 Ожирение и МС, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
АО	15 (100)	12 (37,5)	0,0002
ИМТ 25кг/м^2	12 (80,0)	9 (28,1)	0,001
МС по критериям NCEP/ATPIII	7 (46,7)	2 (6,3)	0,003
МС по критериям IDF	9 (60,0)	4 (12,5)	0,001



Распределение положительных и отрицательных результатов определения ИР с помощью критериев МС

рого прогрессирования атеросклероза у этих пациентов в будущем. Сходные данные о взаимосвязи индекса HOMA-IR и уровней ОХС, ТГ получены другими авторами, в том числе при раннем РА до назначения патогенетической терапии [15, 20, 21]. Если данный факт подтвердится в более масштабных исследованиях, обнаружение гипертриглицеридемии у больного РА может послужить основанием для его дополнительного обследования в отношении ИР и/или включения пациента в группу риска по СД 2-го типа.

Заключение

Таким образом, более 30% больных РА без СД 2-го типа в анамнезе с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови имеют нарушение углеводного обмена в виде ИР, ассоциирующейся с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем крови. Использование критериев МС не всегда позволяет заподозрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР являются критерии IDF, более специфичными – критерии NCEP/ATP. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения ранних проявлений развития ИР у больных РА и своевременного начала профилактических мероприятий.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476
2. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1887-94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
3. Caccamo G, Bonura F, Bonura F, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):672-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033
4. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР и др. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19-23 [Maiorov AYu, Urbanova KA, Galstyan GR, et al. Methods for quantifying insulin resistance. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5313
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*. 1993;44:121-31. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001005
6. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):170361. doi: 10.1371/journal.pone.0170361
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985,28:412-9. doi: 10.1007/BF00280883
9. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
11. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112(24):3713-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633
12. Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37(3):801-8. doi: 10.1007/s10753-013-9799-4
13. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(2):130-5. doi: 10.3132/dvdr.2007.031
14. Mü ller R, Kull M, Polluste K, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):21-7. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
15. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2010;43(7-8):661-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.01.012
16. Manrique-Arija S, Urena I, Valdivielso P, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):43-53. doi: 10.1007/s10067-015-3106-8
17. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75. doi: 10.1002/art.22053
18. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600
19. Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):626-36. doi: 10.1002/art.38986
20. Pamuc ON, Unlu E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2447-52.
21. Mirjafari H, Farragher TM, Verstappen SMM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:159. doi: arthritis-research.com/content/13/5/R159
22. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:756-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004

Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом

Никитинская О.А.[1], Торопцова Н.В.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; [2]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Оксана Анатольевна Никитинская;
nikitinskayaox@yandex.ru

Contact:
Oksana Nikitinskaya;
nikitinskayaos@yandex.ru

Поступила 31.01.19

Ревматоидный артрит (РА) и прием глюкокортикоидов (ГК) являются наиболее частыми причинами вторичного остеопороза (ОП). Раннее выявление среди пациентов с РА лиц с высоким риском остеопоротических переломов позволяет своевременно начать профилактику ОП и его осложнений.
Цель исследования – оценить диагностические возможности использования калькулятора FRAX® без внесения в алгоритм минеральной плотности кости (МПК) шейки бедренной кости, а также различных порогов терапевтического вмешательства для выделения больных РА, нуждающихся в антиостеопоротической терапии.
Материал и методы. В исследование включены 97 пациентов с РА в возрасте старше 50 лет. Проводилось анкетирование, денситометрическое обследование аксиальных отделов скелета, вычислялся 10-летний риск переломов с помощью калькулятора FRAX® с МПК шейки бедра и без нее. Изучались диагностические характеристики (чувствительность, специфичность, ROC-кривые) различных порогов терапевтического вмешательства (российского и европейского возраст-зависимых; 20% и 10%) для FRAX®.
Результаты и обсуждение. Возможности российской модели FRAX® как с данными МПК шейки бедра, так и без них выявлять пациентов, нуждающихся в назначении лечения ОП, были очень хорошими (AUC=0,878±0,036 и AUC=0,872±0,040 соответственно). Показатели двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника также очень хорошо выделяли больных РА, которым показана профилактика ОП и связанных с ним переломов (AUC=0,837±0,063), в то время как значения МПК шейки бедренной кости и всего бедра демонстрировали более низкую точность в определении таких пациентов (AUC=0,587±0,102 и AUC=0,625±0,092 соответственно).
Российский возраст-зависимый порог показал 79,7% чувствительность и 63,7% специфичность при оценке алгоритма FRAX® без МПК, для FRAX® с МПК эти показатели составляли 82,2 и 65,2% соответственно. Достоверных различий в выделении лиц, нуждающихся в лечении, с использованием FRAX® без МПК и с МПК выявлено не было (χ^2=0,22; p=0,64). Чувствительность и специфичность других порогов терапевтического вмешательства при определении риска перелома с МПК и без нее были следующими: для европейского – 90,4–94,6 и 17,4–21,7%; для 20% – 58,8 и 93,8%, для 10% – 96,5% и 0 соответственно.
Заключение. У больных РА в возрасте 50 лет и старше для оценки риска перелома может применяться калькулятор FRAX® без внесения в алгоритм данных МПК шейки бедренной кости. Оценка риска перелома должна проводиться с использованием российского возраст-зависимого порога, который в достаточной мере выявляет среди больных РА лиц, нуждающихся в лечении ОП.
Ключевые слова: остеопороз; ревматоидный артрит; 10-летний риск переломов; FRAX®; минеральная плотность кости; порог терапевтического вмешательства.
Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):284-288.

POSSIBILITIES OF USING A FRAX® RISK CALCULATOR FOR 10-YEAR PROBABILITY OF FRACTURES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Nikitinskaya O.A.[1], Toroptsova N.V.[1], Nasonov E.L.[1, 2]

Rheumatoid arthritis (RA) and glucocorticoid use are the most common causes of secondary osteoporosis (OP). Early detection of individuals at high risk for osteoporotic fractures among RA patients allows timely prevention of OP and its complications.
Objective: to evaluate the diagnostic possibilities of using a FRAX® calculator without introducing femoral neck bone mineral density (BMD) into the algorithm, as well as different therapeutic intervention thresholds to identify RA patients who need anti-osteoporotic therapy.
Subjects and methods. The investigation enrolled 97 RA patients aged over 50 years. A questionnaire survey and axial skeletal densitometry were made; the 10-year fracture risk was calculated using the FRAX® calculator with and without femoral neck BMD. The diagnostic characteristics (sensitivity, specificity, ROC-curves) of different therapeutic intervention thresholds (Russian and European age-dependent intervention thresholds; 20% and 10%) for FRAX) were studied.
Results and discussion. The capabilities of the Russian FRAX® model with and without femoral neck BMD to identify patients requiring treatment for OP were very good (AUC=0.878±0.036 and AUC=0.872±0.040, respectively). Lumbar spine dual-energy X-ray absorptiometry also identified very well RA patients who should undergo prophylaxis against OP and related fractures (AUC=0.837±0.063), while femoral neck and whole hip BMD values showed lower accuracy in detecting these patients (AUC=0.587±0.102 and AUC=0.625±0.092, respectively).
The Russian age-dependent threshold showed 79.7% sensitivity and 63.7% specificity in evaluating the FRAX® algorithm without BMD; these figures for FRAX® with BMD were 82.2 and 65.2%, respectively. The use of FRAX® without and with BMD revealed no significant differences in the identification of persons in need of treatment (χ^2=0.22; p=0.64). The sensitivity and specificity of other therapeutic intervention thresholds in determining the fracture risk with and without BMD were as follows: 90.4-94.6 and 17.4-21.7% for the European threshold; 58.8 and 93.8% for 20%, and 96.5% and 0 for 10%, respectively.
Conclusion. The FRAX® calculator can be used to assess a fracture risk without entering the femoral neck BMD data into the algorithm for RA patients aged 50 years and older. Fracture risk should be assessed using the Russian age-dependent threshold that adequately identifies those who need OP treatment among RA patients.

Keywords: osteoporosis; rheumatoid arthritis; 10-year fracture risk; FRAX®; bone mineral density; therapeutic intervention threshold.
For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Possibilities of using a FRAX® risk calculator for 10-year probability of fractures assessment in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):284-288 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-284-288

Ревматоидный артрит (РА) и прием глюкокортикоидов (ГК) являются наиболее частыми причинами вторичного остеопороза (ОП) [1, 2]. Хроническое воспаление, снижение функциональной активности и высокий риск падений у больных РА способствуют снижению минеральной плотности кости (МПК) и возникновению остеопоротических переломов (ОП-переломов) [3–5]. Прием ГК, с одной стороны, позитивно влияет на течение РА, уменьшая активность и прогрессирование заболевания, а с другой – приводит к быстрой потере костной массы и повышению риска переломов. В течение первого года использования ГК ОП-переломы случаются у каждого пятого пациента [2]. Проведенный J.A. Kanis и соавт. [6] метаанализ показал, что риск ОП-перелома при наличии РА и/или приеме ГК был намного выше, чем можно было бы ожидать по результатам оценки МПК, как при других причинах вторичного ОП, поэтому РА и ГК были включены в алгоритм определения 10-летнего абсолютного риска ОП-перелома (FRAX®) как независимые факторы риска. Калькулятор FRAX® был введен во многие международные клинические рекомендации в качестве одного из методов выявления кандидатов для назначения антиостеопоротической терапии.

В соответствии с современными рекомендациями по лечению ОП профилактика переломов среди лиц в возрасте 50 лет и старше должна проводиться тем, кто уже перенес малотравматичные переломы после 40 лет или имеет ОП в аксиальных отделах скелета по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Т-критерий -2,5 стандартного отклонения (СО) и менее при денситометрическом обследовании, а пациентам, принимавшим ГК в течение 3 мес и более, – с переломами в анамнезе или с показателями МПК менее -1,5 СО по Т-критерию [9]. Также показанием для назначения антиостеопоротического лечения является индивидуальное значение риска переломов, рассчитанного с помощью FRAX®, расположенное выше возраст-зависимого порога терапевтического вмешательства, предложенного для нашей страны. У лиц, принимающих ГК, при расчете риска должны быть учтены поправочные коэффициенты на дозу используемых ГК в пересчете на преднизолон [7].

В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП [8], в которых предложено начинать лечение у лиц старше 40 лет, получающих ГК, не только при высоком, но и уже при умеренном риске переломов по FRAX® (20% и 10% соответственно). Однако исследований, направленных на определение правомерности использования этих порогов для назначения антиостеопоротического лечения у больных РА, в нашей стране не проводилось. Также не было работ, показавших целесообразность использования в рутинной клинической практике алгоритма FRAX® без включения в него данных МПК у больных РА.

Целью настоящего исследования было оценить диагностические возможности использования калькулятора FRAX® без внесения в алгоритм МПК шейки бедренной кости, а также различных порогов терапевтического вмешательства для выявления больных РА, нуждающихся в антиостеопоротической терапии.

Материал и методы

В исследование включено 97 пациентов с РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: 91 (94%) женщина в постменопаузе и 6 (6%) мужчин в возрасте старше 50 лет. После подписания информированного согласия на каждого пациента был заполнен опросник по факторам риска ОП и ОП-переломов и рассчитан индивидуальный 10-летний абсолютный риск для основных ОП-переломов (проксимальный отдел бедра, позвоночник, шейка плечевой кости и дистальный отдел предплечья) и отдельно для перелома бедра (на сайте http://www.shef.ac.uk/FRAX). У больных, принимавших ГК, для определения риска использовались поправочные коэффициенты в зависимости от их суточной дозы [7]. При приеме ГК >7,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) полученное значение риска по FRAX® для основных ОП-переломов умножалось на 1,15, а для перелома бедра – на 1,2; при дозе ГК <2,5 мг/сут – на 0,8 и 0,65 соответственно. В тех случаях, когда пациенты принимали от 2,5 до 7,5 мг/сут, пересчет значения риска не требовался.

Всем пациентам было проведено денситометрическое обследование аксиальных отделов скелета с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) на аппарате Discovery (Hologic, США).

Необходимость назначения антиостеопоротической терапии определялась по значениям FRAX® как без включения в калькулятор данных МПК шейки бедренной кости, так и с ними, на основе использования российского возраст-зависимого порога терапевтического вмешательства [9] и альтернативных порогов, в качестве которых были выбраны: европейский возраст-зависимый порог [10], порог в 20% для лиц в возрасте 50 лет и старше, рекомендованный Национальным фондом остеопороза (NOF) [11], и порог в 10% для пациентов, длительное время получающих ГК [8].

Учитывая ненормальное распределение по возрасту в исследуемой выборке (критерий Шапиро–Уилка; p=0,023), количественные данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей], минимальных и максимальных значений, а качественные – в виде абсолютных и относительных частот. С целью определения точности диагностических методов для выделения пациентов, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии, выполнялась оценка чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов тестов, а также построение характеристических кривых (ROC-анализ) с анализом площади под ними (AUC). При величине AUC 0,9–1,0 значимость теста расценивалась как отличная, 0,8–0,9 – очень хорошая, 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя. Результаты этой части исследования показаны в виде среднего значения, стандартного отклонения (M±SD) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ).

Результаты

Характеристика пациентов исследуемой выборки представлена в табл. 1. Установлено, что низкоэнергетические переломы на момент анкетирования имели 42 человека (47%),

у 18 (43%) из которых в анамнезе было два и более переломов; 16 (16%) больных указали, что их родители перенесли перелом бедра, а 21 (21%) сообщил о табакокурении. ГК >3 мес во время обследования или ранее принимали 64 пациента (66%), у 31 (48%) из них уже были переломы в анамнезе. На вопрос о злоупотреблении алкоголем ни один пациент не дал положительного ответа. Среди других причин ОП у 10 (11%) больных была выявлена ранняя менопауза, у 6 (6%) – сахарный диабет 2-го типа и у одной – тиреотоксикоз.

Значения FRAX® (без включения в калькулятор МПК шейки бедра) выше российского порога терапевтического вмешательства имели 66 (68%) больных, а с данными МПК – 69 (71%). ОП по критериям ВОЗ у больных РА, не получавших ГК, хотя бы в одной из областей измерения был у 14 (42%), в поясничном отделе позвоночника – у 11 (33%), в шейке бедра и/или в бедренной кости в целом – у 8 (24%), а в нескольких отделах скелета – у 5 (15%) пациентов. Среди больных РА, принимавших ГК, значения МПК не более -1,5 СО были в этих областях у 51 (76%), 45 (70%), 43 (67%) и 37 (58%) пациентов соответственно. В результате, согласно отечественным клиническим рекомендациям по ОП, в нашей выборке в назначении антиостеопоротической терапии нуждались 74 пациента с РА (76%).

Возможности российской модели FRAX® как с внесением данных МПК шейки бедра, так и без них выявлять пациентов, нуждающихся в лечении ОП, оказались очень хорошими: площадь под характеристическими кривыми для обоих тестов составила >0,8 (AUC=0,878±0,036 и AUC=0,872±0,040 соответственно; рис. 1, табл. 2). Показатели МПК поясничного отдела позвоночника по Т-критерию также очень хорошо позволяли выделить больных РА, которым показана профилактика ОП и ОП-переломов, в то время как значения МПК шейки бедренной кости и всего бедра демонстрировали более низкую точность в определении таких пациентов (рис. 2, табл. 2).

Анализ диагностических характеристик различных порогов терапевтического вмешательства показал, что у больных РА наиболее оптимальным соотношением чувствительности и специфичности обладал российский возраст-зависимый порог терапевтического вмешательства оценки FRAX® с данными МПК шейки бедренной кости и без них (табл. 3). Европейский порог при достаточно хорошей чувствительности имел очень низкую специфичность. Американский порог в 20%, в свою очередь, демонстрировал низкую чувствительность при высокой специфичности, а порог в 10% у больных РА, принимавших ГК, наоборот, показал высокую чувствительность при отсутствии какой-либо специфичности (см. табл. 3)

Таблица 1 Общая характеристика больных РА при включении в исследование (n=97)

Показатель	Me [25-й; 75-й перцентили]	Min–max
Возраст, годы	61 [57; 69]	49–81
ИМТ, кг/м²	26,2 [23,2; 29,6]	18,5–52,5
Возраст менопаузы для женщин, годы	50 [47; 51]	35–59
Т-критерий, $L_{I–IV}$, СО	-2,15 [-2,9; -1,15]	От -5,6 до +3,4
Т-критерий, шейка бедра, СО	-2,05 [-2,7; -1,3]	От -4,2 до +1,4
Т-критерий общего показателя бедра, СО	-1,7 [-2,55; -1,05]	От -3,9 до +2,5
FRAX® для основных переломов, %	20 [14; 32]	4,5–57,0
FRAX® для перелома бедра,%	4,3 [1,6; 8,6]	0,2–27,0
FRAX® с МПК для основных переломов, %	24 [15; 35]	5,6–60,0
FRAX® с МПК для перелома бедра, %	3,9 [1,55; 8,7]	0,0–36,0

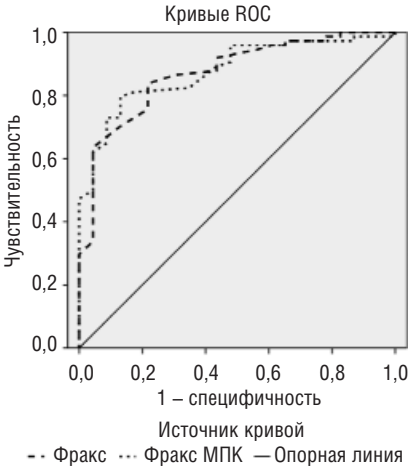


Рис. 1. ROC-кривые, отражающие диагностическую точность FRAX® для основных ОП-переломов с данными МПК шейки бедра и без них для выявления кандидатов на терапию ОП

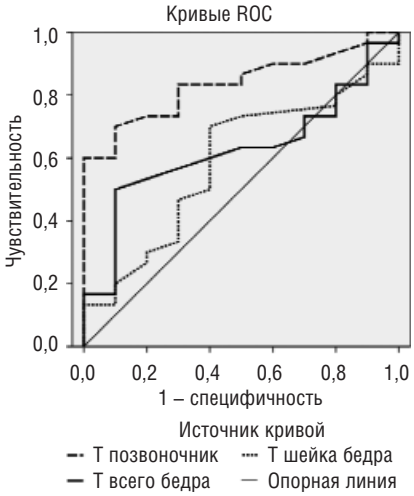


Рис. 2. ROC-кривые, отражающие диагностическую точность DXA аксиальных отделов скелета для выявления кандидатов на терапию ОП

Таблица 2 Площади под характеристическими кривыми (ROC-анализ) исследуемых диагностических тестов

Тест	AUC±СО	95% ДИ
FRAX® для основных переломов без данных МПК шейки бедра	0,872±0,040	0,793–0,950
FRAX® для основных переломов с данными МПК шейки бедра	0,878±0,036	0,808–0,949
Т-критерий $L_{I–IV}$	0,837±0,063	0,714–0,959
Т-критерий шейки бедра	0,587±0,102	0,388–0,786
Т-критерий всего бедра	0,625±0,092	0,444–0,806

Обсуждение

В проведенном нами исследовании калькулятор FRAX® продемонстрировал более значимые возможности в определении кандидатов на терапию ОП среди больных РА в возрасте 50 лет и старше (чувствительность 80%, специфичность 64%), чем в общей популяции, где чувствительность данной модели для выделения групп высокого риска возможного перелома была ниже умеренной и составляла 41% при хорошей специфичности в 77% [12]. И это не случайно, так как нали-

Таблица 3 Анализ диагностической точности различных порогов терапевтического вмешательства для выявления пациентов с РА – кандидатов на антиостеопоротическую терапию

Пороги терапевтического вмешательства	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Российский порог для оценки FRAX® без данных МПК	0,797 (0,685–0,878)	0,637 (0,470–0,859)	0,894 (0,788–0,953)	0,516 (0,334–0,694)
Российский порог для оценки FRAX® с данными МПК	0,822 (0,711–0,898)	0,652 (0,428–0,828)	0,882 (0,776–0,944)	0,536 (0,342–0,720)
Европейский порог для оценки FRAX® без данных МПК	0,946 (0,860–0,983)	0,174 (0,057–0,395)	0,787 (0,681–0,863)	0,213 (0,137–0,316)
Европейский порог для оценки FRAX® с данными МПК	0,904 (0,807–0,957)	0,217 (0,083–0,442)	0,786 (0,680–0,865)	0,417 (0,165–0,714)
20% порог для оценки FRAX® у лиц, не принимавших ГК	0,588 (0,335–0,806)	0,938 (0,677–0,997)	0,909 (0,751–0,935)	0,682 (0,451–0,853)
10% порог для оценки FRAX® у лиц, принимавших ГК	0,965 (0,868–0,994)	0,0 (0,0–0,439)	0,887 (0,775–0,950)	0,0 (0,0–0,802)

Примечание. ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

чие самого РА и указание на прием ГК (в 66% случаев) являются теми факторами, которые вносят существенный вклад в увеличение вероятности возникновения перелома, рассчитанного с помощью данного математического метода.

Только на основании оценки клинических факторов риска ОП и переломов у больных РА алгоритм FRAX® позволил установить 89% лиц от всех тех, кто в нашей выборке нуждался в назначении антиостеопоротической терапии, а проведение денситометрического обследования – 87% из кандидатов на лечение. При этом оказалось, что среди лиц с высоким показателем FRAX®, полученным без внесения МПК в калькулятор, после выполнения DXA 86% пациентов имели значения МПК в одной из областей измерения, соответствующие ОП. Полученные нами результаты позволяют говорить о целесообразности проведения у больных РА сначала оценки риска перелома с использованием FRAX®, а затем при наличии возможности – денситометрического обследования у тех лиц, чьи показатели риска оказались ниже порога вмешательства.

Использование FRAX® без введения данных МПК бедра для решения вопроса о назначении лечения ОП некоторыми исследователями ставится под сомнение, так как снижение риска переломов при назначении соответствующих лекарственных препаратов было доказано у лиц с низкой МПК, а не высоким риском по FRAX® [13]. В то же время другие авторы указывают, что определение показаний для лечения ОП с использованием FRAX® без данных МПК сопоставимо с назначением терапии, основанном только на измерении МПК [14]. Возможность применения в клинической практике FRAX® без введения дополнительной информации о МПК подтверждают исследования, в которых в различных популяциях и на разных группах пациентов значения риска перелома, полученные с помощью данного инструмента с введением данных МПК и без них, хорошо коррелировали между собой [15–18]. Однако определение риска перелома без МПК дает более высокий результат, чем его вычисление с учетом данных денситометрии шейки бедра как в популяции, так и среди больных РА, что может приводить к завышенной оценке риска перелома у конкретного пациента [19–22]. Так, например, в когорте 50 датских женщин с РА (средний возраст – 63,6±11,7 года) добавление величины Т-критерия шейки бедренной кости уменьшило средние значения 10-летнего абсолютного риска перелома с 25,8±18,6 до 22,9±15,8% [19]. Но такие изменения в значениях 10-летнего абсолютного риска определяются не всегда. Есть работы, в которых, наоборот, значения FRAX® становятся больше после добавления данных МПК [23]. Эти колебания результатов зависят от того, сколько лиц с ОП было включено в исследование: чем больше частота ОП в выборке, тем больше вероятность того, что при введении данных МПК шейки бедра показатели FRAX® будут увеличиваться. В нашей выборке больных РА мы отметили увеличение значений риска перелома при оценке FRAX® с данными МПК шейки бедра (каждый третий больной имел ОП), но это никак не повлияло на диагностическую точность алгоритма: площади под характеристическими кривыми FRAX® без МПК и с МПК были практически одинаковыми (AUC=0,872 и AUC=0,878 соответственно). При сравнении количества кандидатов на терапию, выявленных обоими способами, мы не увидели доказательств того, что внесение данных МПК в калькулятор FRAX® значимо улучшает диагностические возможности данной модели (χ^2=0,22; p=0,64). Поэтому в реальной клинической практике, когда проведение денситометрического исследования затруднено вследствие отсутствия аппаратуры или возможности оплаты данной процедуры в рамках государственных гарантий, и в случаях, когда требуется сразу принять решение об инициировании терапии для профилактики будущего перелома, используя только данные анамнеза и осмотра, применение алгоритма FRAX® без данных МПК шейки бедра обоснованно, и это не повлечет за собой ухудшение качества оказания помощи больным с ОП.

Выполненный нами анализ диагностических возможностей FRAX® при порогах вмешательства, используемых в различных клинических рекомендациях, позволил оценить каждый их них и сделать вывод о том, что российский возраст-зависимый порог в достаточной мере выявляет среди больных РА лиц, нуждающихся в лечении ОП. Европейский возраст-зависимый порог, на который ссылаются Федеральные клинические рекомендации по остеопорозу 2017 г. [24], имеет высокую чувствительность, что является принципиальным преимуществом любого диагностического теста при высокой распространенности заболевания, которая характерна для ОП. Однако при использовании данного порога антиостеопоротическая терапия будет рекомендована многим из тех пациентов, которым от назначения патогенетических средств на данный момент можно воздержаться, так как его специфичность оказалась очень низкой и не превышала 21,7%.

Применение 20% порога FRAX®, предложенного NOF для назначения терапии ОП лицам после 50 лет [11], у больных РА, не получавших ГК, не позволило определить почти половину пациентов (чувствительность теста – 58,8%), которым лечение должно быть рекомендовано по российским стандартам [9], так как у части из них при значении FRAX® <20% в анамнезе были низкоэнергетические переломы различных локализаций, отличных от проксимального отдела бедренной кости и позвонков, являющихся абсолютным показанием по рекомендациям NOF для терапии ОП, и/или другие важные факторы риска, влияющие на качество кости.

Апробация порога FRAX® 10% и более, предлагаемого ACR [8] для назначения терапии ОП пациентам, принимающим ГК, показала, что среди таких больных РА, включенных в наше исследование, не оказалось ни одного человека, которому не нужно было проводить профилактику ОП-переломов (специфичность – 0%), т. е. все больные РА, принимавшие ГК, в соответствии с данным критерием должны были получать патогенетические средства для лечения ОП. В то же время в нашей выборке, согласно клиническим рекомендациям по глюкокортикоидному ОП [25], 17 (11%) пациентов не нуждались в приеме антиостеопоротических препаратов.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что в реальной клинической практике у больных РА в возрасте 50 лет и старше для оценки риска ОП-перелома можно применять алгоритм FRAX® без данных МПК шейки бедренной кости, а использование российского возраст-зависимого порога в достаточной мере выявляет лиц, нуждающихся в лечении ОП, среди больных РА, как принимающих, так и не принимающих ГК.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silvermann S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int.* 2015;26:419-20. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2
2. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22:421-33. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x
3. Van Staa TP, Geusens P, Bilsma JWJ, et al. Clinical assessment of long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104-12.
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;42(3):522-30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y
5. Smulders E, Schreven C, Weerdesteyn, et al. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1795-6. doi: 10.1136/ard.2009.109009
6. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134
7. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
8. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2017;69(8):1521-37. doi: 10.1002/art.40137
9. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya.* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
10. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z
11. The National Osteoporosis Foundation (NOF) Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis 2014. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2
12. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. Современная ревматология. 2016;10(3):23-8 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Sovremennaya revmatologiya.* 2016;10(3):23-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28
13. Silverman SL, Calderon AD. The utility and limitations of FRAX: a US perspective. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:192-7.
14. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, et al. FRAX with and without bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90:1-13.
15. Hamdy RC, Kiebzak GM. Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients. *J Clin Densitom.* 2009;12:158-61.
16. Olmez Sarikaya N, Kapar Yavasi S, Tan G, et al. Agreement between FRAX scores calculated with and without bone mineral density in women with osteopenia in Turkey. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1785-9. doi: 10.1007/s10067-014-2491-8
17. Kim JW, Koh J-M, Park JH, Chang JS Validation of FRAX without BMD: an age-related analysis of the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2010). *Bone.* 2015;7(5):27-31. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.013
18. Bastos-Silva Y, Aguiar LB, Pinto-Neto AM, et al. Correlation between osteoporotic fracture risk in Brazilian postmenopausal women calculated using the FRAX with and without the inclusion of bone densitometry data. *Arch Osteoporos.* 2016;11:16. doi: 10.1007/s11657-015-0255-y
19. Elde KD, Madsen OR. FRAX 10-yr Fracture Risk in Rheumatoid Arthritis-Assessments With and Without Bone Mineral Density May Lead to Very Different Results in the Individual Patient. *J Clin Densitom.* 2018 Oct 31. doi: 10.1016/j.jocd.2018.10.007
20. Egsmose EL, Birkvig M, Buhl T, Madsen OR. FRAX fracture risk in women with a recent fracture of the distal forearm: agreement between assessments with and without bone mineral density and impact of measurement side in the individual patient. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1265-72. doi: 10.1007/s10067-014-2640-0
21. Leslie WD, Morin S, Lix LM, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):75-85. doi: 10.1007/s00198-011-1747-2
22. Choi ST, Kwon SR, Jung JY, et al. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *J Clin Med.* 2018;7(12):507. doi: 10.3390/jcm7120507
23. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):6677. doi: 10.1097/MD.0000000000006677
24. Мельниченко ГА, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426 [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy Endokrinologii.* 2017;63(6):392-426 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl2017636392-426
25. Баранова ИА, Торопцова НВ, Лесняк ОМ. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Остеопороз и остеопатии. 2014;(3):34-7 [Baranova IA, Toropcova NV, Lesnyak OM. The main provisions of the clinical guidelines «Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years and older». *Osteoporoz i osteopatii.* 2014;(3):34-7 (In Russ.)].

Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть II. Неонатальные исходы

Матьянова Е.В.[1], Кошелева Н.М.[1], Костарева О.М.[1], Федорова Е.В.[2], Клименченко Н.И.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]4, Academician Oparin St., Moscow 117997

Контакты:
Надежда Михайловна Кошелева;
nadkosheleva@yandex.ru

Contact:
Nadezhda Kosheleva;
nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 15.01.19

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) – наиболее распространенные аутоиммунные ревматические заболевания (РЗ), встречающиеся преимущественно у женщин детородного возраста, и наступление беременности у них является ожидаемым фактом. Ввиду непрекращающихся споров относительно этичности поддержания рождаемости среди нездорового населения внимание современных исследователей приковано к изучению взаимного влияния РЗ и беременности, вопросам безопасности фармакотерапии в период зачатия и гестации, а также здоровью потомства, рожденного больными РЗ.
Цель – оценить неонатальные исходы беременности у больных РА и СКВ.
Материал и методы. Изучалось состояние здоровья 73 младенцев, рожденных 72 больными РЗ (76 случаев беременности), из которых 29 – с РА (32 случая беременности) и 43 – с СКВ (44 случая беременности), проспективно наблюдавшимися в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБУ НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова. Оценка здоровья детей осуществлялась до года их жизни. Наличие патологий у родившихся детей фиксировалось курирующими неонатологами и педиатрами и в последующем анализировалось по данным медицинской документации (выписки из роддома, детских стационаров и амбулаторной карты).
Результаты и обсуждение. Из 76 курируемых беременностей 72 (94,7%) завершились родами с рождением 73 жизнеспособных младенцев (один случай двойни у пациентки с СКВ). Имелось три случая (6,8%) потери беременности во II триместре гестации у больных СКВ с сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС) и один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии) у пациентки с серопозитивным РА.
У всех новорожденных рост и масса тела соответствовали гестационному возрасту. У больных РА и СКВ чаще, чем в популяции, рождались младенцы с низкой массой тела (соответственно 9,7 и 21,4% против 60,9 на 1000 живорожденных детей в российской популяции). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах в группах матерей с РА и СКВ была высокой (8/9 баллов).
У 5 (16,1%) младенцев матерей с РА и у 15 (35,7%) – с СКВ были выявлены различные патологии. Из врожденных аномалий («пороков развития») у родившихся детей были констатированы открытое овальное окно, открытый артериальный проток и дисплазия тазобедренных суставов, которые чаще встречались у младенцев матерей с СКВ и сопутствующим АФС и превышали популяционную частоту этих аномалий. У детей чаще, чем в популяции, диагностировалась врожденная пневмония; отмечались единичные случаи пупочной грыжи, гемангиомы, тромбоцитопении, геморрагической болезни новорожденного, перинатальной энцефалопатии и врожденной тугоухости.
Заключение. У матерей с РА и СКВ чаще, чем в популяции, рождались дети с низкой массой тела. Младенцы матерей с СКВ достоверно чаще имели врожденные пороки развития сердца (открытое овальное окно, открытый артериальный проток) и врожденную пневмонию. Выявленные патологии встречались чаще у новорожденных от матерей с СКВ и сопутствующим АФС. Отрицательного влияния активности РА и СКВ у матерей и/или проводимой терапии на частоту патологий у младенцев не выявлено.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; системная красная волчанка; беременность; неонатальные исходы беременности.
Для ссылки: Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Костарева ОМ и др. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть II. Неонатальные исходы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):289-293.

PREGNANCY OUTCOMES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. PART II. NEONATAL OUTCOMES

Matyanova E.V.[1], Kosheleva N.M.[1], Kostareva O.M.[1], Fedorova E.V.[2], Klimenchenko N.I.[2]

Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) are the most common autoimmune rheumatic diseases (RD) that occur mostly in women of childbearing age, and the occurrence of pregnancy is an expected fact. Due to the ongoing disputes over the ethics of maintaining birth rates among an unhealthy population, modern researchers focus attention on studies of the mutual impact of RD and pregnancy, on the safety of pharmacotherapy during conception and gestation, and on the health of the offspring born to female patients with RD.
Objective: to evaluate the neonatal outcomes of pregnancy in patients with RA and SLE.
Subjects and methods. An investigation was conducted to study the health status of 73 babies born to 72 female patients with RD (76 cases of pregnancy), of whom 29 patients with RA (32 cases of pregnancy) and 43 with SLE (44 cases of pregnancy) were followed up prospectively at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. The health status of the babies was evaluated in the first year of their life. Supervising neonatologists and pediatricians recorded abnormalities in the newborns and subsequently analyzed using their medical records (extracts from maternity hospitals, children's hospitals, and outpatient cards).
Results and discussion. Of the 76 supervised pregnancies, 72 (94.7%) resulted in 73 live births (one twin pregnancy in a patient with SLE). There were three (6.8%) cases of pregnancy loss in the second trimester in patients with SLE having antiphospholipid syndrome (APS) and one (3.1%) case of perinatal death (a boy and a girl from a monochorionic diamniotic twin with reversed arterial perfusion) in a patient with seropositive RA. The height and body weight of all the newborns conformed to gestational age. Patients with RA and SLE compared to the population more often gave birth to low birthweight babies (9.7 and 21.4% versus 60.9 per 1,000 live births in the Russian population). In the groups of mothers with RA and SLE, their infants had a high Apgar score of 8–9 at one and five minutes.

Various abnormalities were detected in 5 (16.1%) and 15 (35.7%) babies born to mothers with RA and to those with SLE, respectively. Among the neonatal congenital anomalies (malformations), there was patent foramen ovale, patent ductus arteriosus, and hip joint dysplasia, which were more common in the babies born to mothers with SLE having APS and exceeded the population-based incidence of these anomalies. The babies were more commonly diagnosed with congenital pneumonia than those in the population; there were single cases of umbilical hernia, hemangioma, thrombocytopenia, hemorrhagic disease of the newborn, perinatal encephalopathy, and congenital hearing loss.

Conclusion. The mothers with RA and SLE more often gave birth to low birthweight babies than did those in the population. The infants born to mothers with RA and SLE had significantly more frequently congenital heart defects (patent foramen ovale, patent ductus arteriosus) and congenital pneumonia. The detected abnormalities were more common in the newborns born to mothers with SLE having APS. Maternal RA and SLE activities and/or performed therapy were not found to have a negative impact on the incidence of abnormalities in babies.

Keywords: rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; pregnancy; neonatal outcomes of pregnancy.

For reference: Matyanova EV, Kosheleva NM, Kostareva OM, et al. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part II. Neonatal outcomes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):289-293 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-289-293

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) – наиболее распространенные аутоиммунные ревматические заболевания (РЗ), которые нередко возникают у женщин детородного возраста, наступление беременности у которых является ожидаемым фактом. Ввиду непрекращающихся споров относительно этичности поддержания рождаемости среди нездорового населения внимание современных исследователей приковано к изучению взаимного влияния РЗ и беременности, вопросам безопасности фармакотерапии в период зачатия и гестации, а также здоровью потомства, рожденного больными РЗ.

Предыдущее наше сообщение было посвящено оценке рисков материнских осложнений беременности при РА и СКВ [1]. Исследование подтвердило более высокий риск у пациенток с РА и СКВ таких акушерских исходов, как преждевременные роды, дородовое излитие околоплодных вод, преэклампсия, а также родоразрешение путем кесарева сечения. Данное исследование посвящено неонатальным исходам. Большинство публикаций на эту тему касается преимущественно антропометрических показателей младенцев матерей с РА и СКВ [2–6], и до настоящего времени имеется мало сведений о здоровье детей, рожденных такими больными.

Цель исследования – оценить неонатальные исходы беременности у больных РА и СКВ.

Материал и методы

В основу работы легло обследование 73 младенцев 72 пациенток (76 случаев беременности), из которых 29 – с РА (32 случая беременности) и 43 – с СКВ (44 случая беременности), проспективно наблюдавшихся в период гестации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с февраля 2011 г. по август 2014 г. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Акушерское наблюдение и родоразрешение пациенток осуществлялось в ФГБУ НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России.

Характеристика больных представлена в предыдущей публикации [1].

У больных РА в 8 случаях (25%) беременность наступила на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП; табл. 1). Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в анамнезе назначались 6 больным (20,7%), из них в 4 случаях (12,5%; у 3 больных РА) беременность наступила на фоне терапии ГИБП: адалимумабом – 2 (6,3%), инфликсимабом и тоцилизумабом – по 1 (3,1%). Глюкокортикоиды (ГК) принимали 19 (59,4%) больных (в пересчете на преднизолон от 2,5 до 15 мг/сут, медиана длительности непрерывного приема ГК до зачатия составила 58 [12; 90] мес), а 3 пациентки (9,4%) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При СКВ на момент начала беременности 38 (86,4%) пациенток продолжали пероральную ГК-терапию (от 5 до 25 мг/сут преднизолона). Медиана длительности непрерывного приема ГК до зачатия составила 56 [21; 108] мес. В 36 случаях (81,8%) беременность наступила на фоне приема аминохинолинового или цитотоксического препарата. ГИБП ранее назначались 5 (11,6%) больным СКВ: ритуксимаб – 3 (7%) и окрелизумаб – 2 (4,7%). Одной пациентке (2,3%) ритуксимаб вводился за неделю до предполагаемого срока зачатия.

Из 6 (18,8%) больных РА и 7 (15,9%) пациенток с СКВ, не принимавших лекарственную терапию по поводу основного заболевания при зачатии, в период беременности только соответственно у 5 (15,6%) и 1 (2,3%) из них не было потребности в ее назначении.

Основными препаратами для контроля активности РА в период гестации были НПВП (n=20; 62,5%) и ГК: перорально ГК получали 23 пациентки (71,9%) в пересчете на преднизолон от 2,5 до 15 мг/сут (Me 5 [5; 10] мг/сут), внутрисуставно – 16 (50%) и внутривенно капельно – 6 (18,8%). С целью минимизации неблагоприятного действия на плод и течение родов НПВП отменялись не позднее 30–32-й недели беременности. БПВП (кроме гидроксихлорохина) были отменены при установлении факта беременности.

При СКВ во время беременности у 43 (97,8%) больных применялись ГК перорально (2,5–40 мг/сут; Me 10 [5; 15]), у 9 (20,5%) – внутривенно капельно. Гидроксихлорохин (200–400 мг/сут) назначался 34 больным (77,3%), азатиоприн (50–100 мг/сут) – 5 (11,4%).

Обследование пациенток проводилось в каждом триместре беременности и через 1, 3, 6 и 12 мес после родов

Таблица 1 Терапия, получаемая при зачатии

Терапия	РА, n (%)	СКВ, n (%)
Метотрексат	3 (9,4)	–
Лефлуномид	3 (9,4)	–
Сульфасалазин	1 (3,1)	–
Хлорамбуцил	1 (3,1)	–
Азатиоприн	–	8 (18,2)
Циклофосфан	–	1 (2,3)
Циклоспорин А	–	1 (2,3)
Микофенолата мофетил	–	1 (2,3)
ГИБП	4 (12,5)	1 (2,3)
Гидроксихлорохин	2 (6,3)	25 (56,8)
ГК	19 (59,4)	38 (86,4)
НПВП	3 (9,4)	–
Без терапии при зачатии	6 (18,8)	7 (15,9)

(по показаниям – чаще) с оценкой активности РЗ и необходимой коррекцией терапии, а также с уточнением состояния здоровья ребенка.

При оценке исходов беременности преждевременными считались роды на сроке до 37 полных недель гестации, перинатальными потерями – внутри- и внеутробная гибель ребенка с 28-й недели беременности до конца 1-й недели после родов. Масса тела и длина тела новорожденных сопоставлялись с таблицей гестационных норм. Низкой считалась масса тела младенцев при рождении <2500 г. Состояние новорожденного оценивалось неонатологом по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Наличие врожденных патологий фиксировалось курирующими неонатологами и педиатрами и анализировалось по данным медицинской документации (выписки из роддома, детских стационаров и амбулаторной карты). Оценка здоровья детей осуществлялась до года их жизни.

Для сравнения с популяционными данными были использованы официальные отчетные материалы об исходах беременностей в Российской Федерации за 2012 г. [7], поскольку большая часть родов (21/52,5%) в наблюдаемой группе произошла в 2012 г.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Данные представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ производился по методу Спирмена. Статистическая значимость определялась как $p<0,05$ (с коррекцией по Wilcoxon).

Результаты и обсуждение

В группе РА родился 31 живой ребенок, в группе СКВ — 42 (один случай двойни). Три случая (6,8%) потери беременности во II триместре (внутриутробная гибель плода соответственно на 20, 24 и 25-й неделе) были у трех больных с низкой активностью СКВ и сопутствующим антифосфолипидным синдромом (АФС). Один случай (3,1%) перинатальной гибели младенцев (мальчик и девочка из монохориальной диамниотической двойни с синдромом обратной артериальной перфузии, весившие 1000 и 1499 г) зарегистрирован у пациентки с серопозитивным РА. Плод мужского пола рожден мертвым с множественными пороками развития. Девочка скончалась на 3-и сутки после родов от сердечной недостаточности. Беременность была естественной, наступила на фоне длительной безмедикаментозной ремиссии РА; обострения болезни в период гестации не было, что позволяет исключить отрицательное влияние активности болезни и лекарственной терапии на исход гестации. Вместе с тем у пациентки был осложненный акушерский анамнез (три выкидыша на раннем сроке и один случай мертворождения), серологического подтверждения АФС не было получено, а наблюдаемая беременность осложнилась преэклампсией.

Данные о длине, массе тела и оценке по шкале Апгар детей, родившихся живыми, представлены в табл. 2. У всех новорожденных длина и масса тела соответствовали гестационному возрасту, при этом они были несколько меньше у младенцев матерей с СКВ, чем у детей матерей с РА.

У больных РА и СКВ чаще, чем в популяции, рождались младенцы с низкой массой тела (соответственно 9,7 и 21,4% против 60,9 на 1000 живорожденных детей в популяции), что ожидаемо, принимая во внимание повышенную частоту преждевременных родов при этих РЗ.

Интересно, что в группе РА девочки рождались раньше мальчиков (медиана срока рождения девочек – 38 [36; 39] нед, мальчиков – 39 [38; 40] нед; $p=0,01$). Все 6 преждевременных родов у больных РА произошли с рождением детей женского пола ($p=0,03$).

Оценка новорожденных из групп матерей с РА и СКВ по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах была высокой (8/9 баллов) и достоверно не различалась.

В большинстве литературных источников отмечается связь между активностью РЗ и исходами беременности. Существует мнение, что при низкой активности РА и СКВ во время гестации исходы беременности сопоставимы с таковыми в популяции [2, 4]. В нашем исследовании подтверждено отрицательное влияние высокой активности РА на сроки родоразрешения [1], поскольку масса тела новорожденных соответствовала гестационному возрасту, а активность РА, обусловливавшая более ранние роды, отрицательно влияла и на массу новорожденных: он был статистически достоверно ($p<0,01$) ниже у детей, рожденных больными РА с высокой и умеренной активностью болезни в III триместре гестации (n=12; 37,4%; 2625±732 г), по сравнению с детьми от больных РА с ремиссией и низкой активностью заболевания перед родами (n=20; 62,6%; 3292+542 г).

Связи частоты выявленных патологий младенцев с активностью РА и СКВ у матери отмечено не было.

По данным медицинской документации, у 5 (16,1%) младенцев от матерей с РА и у 15 (35,7%) от матерей с СКВ были выявлены различные патологии (табл. 3).

К врожденным аномалиям, учитывающимся в популяционных статистических данных как «пороки развития», относятся состояния, классифицируемые по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в рубриках Q00–Q99. В популяции Российской Федерации на 2012 г. их частота составила 29,1 на 1000 рожденных живыми младенцев. У детей, рожденных в наблюдаемой группе, из нарушений, относящихся к данной категории, встречались ООО, ОАП и дисплазия ТБС.

ООО отмечалось у одного новорожденного (3,2%) от матери с РА и у 6 (14,3 %) – в группе СКВ, что чаще выявления «пороков развития» в популяции. Повышенная частота пороков сердца у детей от матерей с СКВ неоднократно отмечена в литературе [8, 9]. Однако о незаращении овального от-

Таблица 2 Неонатальные исходы беременности у больных РА и СКВ

Показатель	Из младенцев, родившихся живыми		Популяционные данные
	РА (n=31)	СКВ (n=42)	(на 1000 родов)
Масса тела новорожденных, г, Me [25-й; 75-й перцентили]	3180 [2680; 3500]	3007,5 [2540; 3450]	–
Новорожденные с низкой массой тела, n (%)	3 (9,7)	9 (21,4)	60,9
Длина тела, см, Me [25-й; 75-й перцентили]	50,1 [48; 52]	50 [48; 51]	–
Оценка по шкале Апгар, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]			
1-я минута	8 [8; 8]	8 [7; 8]	–
5-я минута	9 [8; 9]	9 [8; 9]	–
Мальчики/девочки, n	15/16	23/19	–

верстия как об отклонении от нормы следует говорить лишь после 2–3 лет жизни ребенка. По данным литературы, в различных исследованиях частота ООО у детей составляет от 9 до 27%, при этом в неонатальном периоде такие изменения выявляются значительно чаще – в 58,3–59% случаев среди всех новорожденных и до 71% – среди недоношенных младенцев [10, 11]. Таким образом, окончательное заключение о повышении частоты ООО у детей, рожденных матерями с СКВ, можно получить только после дополнительного их обследования после достижения трехлетнего возраста.

Двое (4,8%) детей больных СКВ родились с сочетанием ООО и ОАП, частота которого в общей популяции составляет 0,03 на 1000 живорожденных детей (10–18% всех врожденных пороков сердца) [12]. У младенцев из группы СКВ данная патология встречалась чаще, чем в популяции.

Дисплазия ТБС в степени подвывиха диагностирована у одного младенца (3,2%) от матери с РА, что приближается к популяционным данным (29‰) [13]. Следует отметить, что ребенок находился внутриутробно в ягодичном предлежании, а это является фактором риска данной патологии [14]. Подвывих был скорректирован на фоне консервативной терапии к моменту достижения ребенком годовалого возраста.

Из других патологий, указанных в медицинских документах детей и не относящихся к порокам развития, выявлялась врожденная пневмония, которая была диагностирована у 1 (3,2 %) и 3 (7,1 %) недоношенных младенцев, рожденных пациентками с РА и СКВ, соответственно. В российской популяции врожденная пневмония встречается реже: у 9,1 на 1000 живорожденных детей, преимущественно у недоношенных [7]. В группе СКВ врожденная пневмония диагностировалась несколько чаще, чем в группе РА ($p>0,05$), вероятно, в связи с меньшим средним сроком родоразрешения.

Пупочная грыжа, нередко диагностируемая у недоношенных с низкой массой тела [15, 16], гемангиома [17], перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза и преходящая тромбоцитопения [18] встречались в единичных случаях. Их частота значимо не превышала популяционную, возможно, за счет малочисленности нашей группы. Врожденная тугоухость была выявлена у одного ребенка (3,2%), отец которого глухонемой. Популяционная частота врожденной тугоухости в группе риска по тугоухости достигает 2,9% [19].

Геморрагическая болезнь плода и новорожденного, купированная терапией, указана в медицинских документах одного младенца (2,4%), что чаще, чем в популяции (8,1‰).

Следует отметить, что у детей матерей с СКВ и сопутствующим АФС патологические изменения встречались чаще, чем у больных СКВ без АФС (относительный риск 3,5; 95% доверительный интервал 2,1–5,7; $p=0,01$). Отрицательное влияние АФС на исходы беременности подтверждается и данными литературы [20].

Анализ влияния проводимой терапии при зачатии и в течение гестации показал, что у пациенток с СКВ, родивших детей с низкой массой тела, длительность пероральной терапии ГК до зачатия была больше, чем у матерей новорожденных с нормальным весом ($p=0,02$). Однако отрицательного воздействия активности СКВ и проводимой во время беременности терапии ГК на массу тела новорожденных, как и на развитие патологии у младенцев, не было выявлено.

Не получено данных о негативном влиянии на неонатальные исходы терапии БПВП и ГИБП при их приеме на момент зачатия, что не говорит об их полной безопасности. Препараты данных групп, согласно существующим рекомендациям [21–23], отменялись при планировании беременности или, если беременность была непланируемой, сразу после установления факта беременности. В нашем исследовании группа пациенток, у которых непланируемая беременность наступила на фоне их приема, была малочисленна – 12 (37,5%) больных РА и 4 (9,1%) пациенток с СКВ, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, оценка здоровья детей осуществлялась до года их жизни и не по стандартизированному протоколу, что не позволяет исключить все возможные патологии детей, в том числе и в их более старшем возрасте.

С другой стороны, отмена БПВП и ГИБП при наступлении непланируемой беременности приводила к повышению активности заболевания, несмотря на последующую коррекцию противовоспалительной терапии. А повышенная активность как РА, так и СКВ ассоциировалась с уменьшением срока родоразрешения и, соответственно, более низкой массой тела новорожденного.

Заключение

У матерей с РА и СКВ чаще, чем в популяции, рождались дети с низкой массой тела, и у матерей с СКВ это различие было статистически достоверным (соответственно 21,4% и 60,9 на 1000 живорожденных детей).

У новорожденных от матерей с СКВ чаще, чем в популяции, диагностировались ООО, ОАП и врожденная пневмония (соответственно 14,3; 4,8 и 7,1% против 5,9; 0,03 и 9,1 на 1000 живорожденных детей в популяции). Патологические изменения чаще встречались у детей от больных СКВ с сопутствующим АФС.

Отрицательного влияния активности РА и СКВ у матерей и/или проводимой терапии на частоту выявления патологий у младенцев не выявлено.

Таблица 3 Патологические изменения у детей пациенток с РА и СКВ

Патологические изменения у детей	Младенцы, родившиеся живыми от матерей с		Популяционные данные (на 1000 родов)
	РА (n=31), n (%)	СКВ (n=42), n (%)	
Количество младенцев с патологиями	5 (16,1)	15 (35,7)	–
ООО (у новорожденных)	1 (3,2)	6 (14,3)	5,9
ООО + ОАП	–	2 (4,8)	0,03
Врожденная дисплазия ТБС	1 (3,2)	–	29
Врожденная пневмония	1 (3,2)	3 (7,1)	9,1
Пупочная грыжа	1 (3,2)	2 (4,8)	100–300
Гемангиома	–	2 (4,8)	100
Тромбоцитопения	–	1 (2,4)	10–50
Геморрагическая болезнь новорожденного	–	1 (2,4)	8,1
Перинатальная энцефалопатия	–	1 (2,4)	50–80
Врожденная тугоухость	1 (3,2)	–	4

Примечание. ООО – открытое овальное окно, ОАП – открытый артериальный проток, ТБС – тазобедренные суставы.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №353 («Ревматические заболевания и беременность»), утвержденной Ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой 21.02.2012г.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование и статью.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудника ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой Глухову С.И. за помощь в статистической обработке материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева НМ, Матьянова ЕВ, Федорова ЕВ, Клименченко НИ. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):180-5 [Kosheleva NM, Matyanova EV, Fedorova EV, Klimenchenko NI. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):180-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-180-185
2. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus*. 2017;26:563-71. doi: 10.1177/0961203316686704
3. Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:345727. doi: 10.1155/2011/345727
4. De Man YA, Hazes JM, van der Heide H, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3196-206. doi: 10.1002/art.24914
5. Rom AL, Wu CS, Olsen J, et al. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis. A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66:3265-73. doi: 10.1002/art.38874
6. Hwang JK, Park HK, Sung YK, et al. Maternal outcomes and follow-up of preterm and term neonates born to mothers with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:7-13. doi: 10.1080/14767058.2016.1205027
7. Александрова ГА, Сон ИМ, Леонов СА и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва; 2013. С. 104-38. Доступно по ссылке: www.mednet.ru/ru/statistika [Aleksandrova GA, Son IM, Leonov SA, et al. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii* [Main indicators of maternal and child health, the activities of the service of the protection of children and obstetric aid in the Russian Federation]. Moscow; 2013. P. 104-38. Available from: www.mednet.ru/ru/statistika
8. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Systemic lupus erythematosus and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1718-24. doi: 10.1002/acr.22373
9. Vinet E, Bernatsky S. Outcomes in Children Born to Women with Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:263-73. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.006
10. Rigatelli G, Pedon L, Zecchel R, et al. Long-term outcomes and complications of intracardiac echocardiography-assisted patent foramen ovale closure in 1,000 consecutive patients. *J Interv Cardiol*. 2016;29:530-8. doi: 10.1111/joic.12325
11. Игишева ЛН, Князева ЕВ, Болгова ИВ, Цой ЕГ. Открытое овальное окно у детей раннего возраста. Мать и дитя в Кузбассе. 2014;(1):18-23 [Igisheva LN, Knyazeva EV, Bolgova IV, Tsoi EG. Open oval window in young children. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2014;(1):18-23 (In Russ.)].
12. Мутафьян ОА. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. Санкт-Петербург: Изд. дом СПбМАПО; 2005. С. 480 [Mutaf'yan OA. *Poroki i malye anomalii serdtsa u detei i podrostkov* [Vices and small heart anomalies in children and adolescents]. St. Petersburg: Pub. House SPbMAPO; 2005. P. 480 (In Russ.)].
13. Баиндурашвили АГ, Чухраева ИЮ. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов в структуре ортопедического скрининга новорожденных (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2010;57(3):171-8 [Baindurashvili AG, Chukhraeva IYu. Ultrasound examination of the hip joints in the structure of orthopedic screening of newborns (literature review). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2010;57(3):171-8 (In Russ.)].
14. Врожденный вывих бедра: клинические рекомендации. Санкт-Петербург; 2013. С. 34 [Vrozhdennyi vyvikh bedra: klinicheskie rekomendatsii [Congenital dislocation of the hip: clinical guidelines]. St. Petersburg; 2013. P. 34 (In Russ.)].
15. Zendejas B, Kuchena A, Onkendi EO, et al. Fifty-three-year experience with pediatric umbilical hernia repairs. *J Pediatr Surg*. 2011;46:2151-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.06.014
16. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*. 2013 Oct;93(5):1255-67. doi: 10.1016/j.suc.2013.06.016
17. Smith CJF, Jones KL, Johnson DL, et al. Risk of infantile hemangiomas in the offspring of women with autoimmune disease and the pathogenic implications of these lesions. *Am J Med Genet A*. 2018;176:570-7. doi: 10.1002/ajmg.a.38594
18. Закиров ИИ, Сафина АИ. Тромбоцитопения новорожденных. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(6):102-7 [Zakirov II, Safina AI. Newborn Thrombocytopenia. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2013;6(6):102-7 (In Russ.)].
19. Ravi R, Gunjawate DR, Yerraguntla K, Rajashekhar B. Systematic review of knowledge of, attitudes towards, and practices for newborn hearing screening among healthcare professionals. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Jan;104:138-144. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.004
20. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:37-53. doi: 10.2147/OARRR.S87828
21. Gö testam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
22. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404
23. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 371-93 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 371-93 (In Russ.)].

Валидация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS

Акулова А.И.[1], Ребров А.П.[1], Эрдес Ш.[2], Гайдукова И.З.[3]

[1]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии», Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[1]410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112; [2]115522, Москва, Каширское шоссе, [3]4А; 3191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

[1]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [3]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
[1]112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [3]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты:
Инна Зурабиевна Гайдукова;
ubp1976@list.ru

Contact:
Inna Gaidukova;
ubp1976@list.ru

Поступила 22.02.19

Индекс здоровья ASAS (ASAS Health Index – ASAS HI) – комплексный инструмент количественной оценки здоровья пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС). ASAS HI разработан на основе международной системы ICF (the International Classification of Functioning, Disability and Health). Опросник содержит 17 вопросов, каждый из которых связан со специфическим пулом ICF (боль, эмоции, сон, половая функция, способность к передвижению, самообслуживание и общение).

Цель исследования – изучение психометрических свойств русскоязычной версии ASAS HI.

Материал и методы. Обследовано 245 пациентов старше 18 лет с аксиальным или периферическим СпА, соответствующих критериям ASAS. Проводилась оценка основных психометрических свойств опросника: валидности, надежности (воспроизводимости), чувствительности. Активность СпА оценивали при помощи индексов BASDAI и ASDAS, функциональный статус – по индексу BASFI, подвижность позвоночника – по BASMI. Для оценки качества жизни больных СпА применялись опросники SF-36 (The Short Form-36) и EQ-5D (EuroQoL) в версии 5L. Удовлетворенность больного своим состоянием оценивалась с помощью индекса PASS.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 39,5 [28,0; 48,0] года, длительности заболевания – 102,5 [23,0; 196,5] мес; 64,58% пациентов составили мужчины, 78% пациентов позитивны по HLA-B27. Медиана [25-й; 75-й перцентили]: BASDAI – 5,40 [3,20; 6,80], ASDAS – 3,19 [2,55; 4,15], BASFI – 5,60 [2,60; 7,50], BASMI – 4,20 [3,00; 6,60], ASAS HI – 9,00 [7,00; 12,00], ASAS EF Items Set – 4,00 [3,00; 7,00]. Установлены статистически значимые взаимосвязи между ASAS HI и уровнем С-реактивного белка (коэффициент корреляции Спирмена r=0,56), индексами BASDAI (r=0,62), BASFI (r=0,67), ASDAS (r=0,38), BASMI (r=0,46), общей оценкой состояния здоровья пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; r=0,49; p<0,05 для всех показателей). Значения ASAS EF Items Set коррелировали с основными клиническими характеристиками пациентов. Установлены статистически значимые взаимосвязи ASAS HI/EF Items Set со значениями восьми шкал SF-36 и опросником EQ-5D. Выявлены статистически значимые различия по ASAS HI у пациентов, имеющих положительные и отрицательные значения индекса PASS (медиана ASAS HI составила 6,89 [3,00; 10,00] и 9,20 [7,00; 12,00] соответственно; p=0,000086). Коэффициент внутреннего постоянства Кронбаха χ для ASAS HI составил 0,988. Выявлены статистически значимые различия ASAS HI до и после назначения лечения (9 [7; 12] и 6 [3;10] соответственно; p=0,00025).

Заключение. В данном исследовании подтверждены валидность, воспроизводимость и чувствительность к изменениям русскоязычной версии ASAS HI для пациентов в Российской Федерации.

Ключевые слова: индекс здоровья ASAS; спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; качество жизни; здоровье пациентов.

Для ссылки: Акулова АИ, Ребров АП, Эрдес Ш, Гайдукова ИЗ. Валидация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):294-298.

VALIDATION OF THE RUSSIAN-LANGUAGE VERSION OF THE ASAS HEALTH INDEX

Akulova A.I.[1], Rebrov A.P.[1], Erdes Sh.[2], Gaydukova I.Z.[3]

The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Health Index (HI) is a comprehensive tool for quantifying the health of patients with axial (ax) spondyloarthritis (SpA), including ankylosing spondylitis (AS). ASAS HI was developed on the basis of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF). The questionnaire contains 17 questions, each of which is associated with a specific ICF pool (pain, emotions, sleep, sexual function, ambulation, self-care, and communication).

Objective: to study the psychometric properties of the Russian-language version of ASAS HI.

Subjects and methods. Examinations were made in 245 patients older than 18 years with axSpA or peripheral SpA, who met the ASAS criteria. The main psychometric properties of a questionnaire, such as validity, reliability (reproducibility), and sensitivity, were evaluated. SpA activity was assessed using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS); the functional status of the patients was estimated by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and their spinal mobility was evaluated by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). The short-form 36 (SF-36) health questionnaire and the 5-dimensional EQ-5D version (EuroQoL) were used to assess quality of life in SpA patients. Patient satisfaction with their health status was estimated using the patient acceptable symptom state (PASS) index.

Results and discussion. The median age of the patients enrolled in the investigation was 39.5 [28.00; 48.00] years; disease duration – 102.5 [23.0; 196.5] months; there were 64.58% of men were and 78% of HLA-B27 positive patients. The median scores were for: BASDAI, 5.40 [3.20; 6.80]; ASDAS, 3.19 [2.55; 4.15]; BASFI, 5.60 [2.60; 7.50]; BASMI, 4.20 [3.00; 6.60]; ASAS HI, 9.00 [7.00; 12.00]; ASAS EF Items Set, 4.00 [3.00; 7.00]. There were statistically significant relationships between ASAS HI scores and C-reactive protein levels (Spearman correlation coefficient r=0.56), BASDAI (r=0.62), BASFI (r=0.67), ASDAS (r=0.38), BASMI (r=0.46), and patient's global assessment on a visual analogue scale (VAS) (r=0.49; p<0.05 for all measures). The ASAS EF Items Set scores correlated with the main clinical characteristics of the patients. There were statistically significant relationships between the ASAS HI/EF Items Set scores and the latter of eight SF-36 scales and the EQ-5D ques-

tionnaire. Statistically significant differences in ASAS HI scores were found in patients with positive and negative PASS indices (the median value of ASAS HI was 6.89 [3.00; 10.00] and 9.20 [7.00; 12.00], respectively; p=0.000086). Cronbach's internal consistency for ASAS HI was 0.988. There were statistically significant differences in ASAS HI scores before and after treatment (9 [7; 12] and 6 [3; 10], respectively; p=0.00025).

Conclusion. This study confirmed validity, reproducibility, and sensitivity to changes of the Russian-language version of ASAS HI for patients in the Russian Federation.

Keywords: ASAS Health Index; spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; quality of life; patient health.

For reference: Akulova AI, Rebrov AP, Erdes Sh, Gaydukova IZ. Validation of the Russian-language version of the ASAS Health Index. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):294-298 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-294-298

Основной целью лечения больных спондилоартритами (СпА) является максимально долгое сохранение качества жизни (КЖ) пациента за счет контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранение/нормализация функциональной активности больного и его социальной адаптации [1, 2]. При использовании уже существующих инструментов обследования пациентов со СпА мы можем оценить активность заболевания (индексы BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [3] и ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [4]), провести подсчет числа болезненных и припухших суставов, оценку энтезитов (Маастрихтский индекс энтезитов) [5]), определить функциональный статус (индекс BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [6]), подвижность позвоночника (метрический индекс BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Methtology Index [7]), КЖ больных (неспецифические опросники SF-36 [8] и EQ-5D [9]).

Специфический инструмент оценки суммарного влияния болезни на здоровье пациента с аксиальным СпА (аксСпА), его жизнь и социальную адаптацию был создан и адаптирован к применению на русском языке недавно [10]. Индекс здоровья ASAS – ASAS Health Index (ASAS HI) – это комплексный инструмент количественной оценки здоровья пациентов с аксСпА, включая анкилозирующий спондилит (АС). ASAS HI разработан на основе международной системы ICF (the International Classification of Functioning, Disability and Health) [11]. Опросник содержит 17 вопросов, каждый из которых связан со специфическим пулом ICF (боль, эмоции, сон, половая функция, способность к передвижению, самообслуживание и общение). Индекс позволяет оценить 17 категорий здоровья, которые были выбраны по результатам работы с существующими индексами и тестирования 1734 пациентов из 7 англоговорящих стран и их врачей как наиболее значимые для больных СпА. В соответствии с биопсихологической моделью здоровья ASAS HI в дополнение к 17 вопросам индекса включает в себя многомерную оценку средовых факторов (Environmental Factor Item Set – EF Item Set), влияющих на здоровье пациента [11–13]. Недавно была проведена языковая и культурная адаптация русскоязычной версии индекса [10]. Опубликованы результаты языковой и культурной адаптации на 15 языках [14] и международной валидации [15].

Цель работы – оценить психометрические свойства русскоязычной версии ASAS HI и EF Item Set.

Материалы и методы

В исследование включено 245 пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2014–2015 гг. Критерии включения: возраст ⩾18 лет, соответствие клинической картины заболевания критериям ASAS для аксиального (2009) [16] или периферического (2011) [17] СпА, подписание формы информированного согласия. В соответствии с требованиями, пациентов с периферическим СпА было не более 20%.

Для определения активности заболевания использовались индексы BASDAI и ASDAS, общая оценка пациентом своего здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), для оценки функционального статуса использовался индекс BASFI, подвижность позвоночника оценивали с помощью метрологического индекса BASMI. Для оценки КЖ больных СпА применялись опросники SF-36 (The Short Form-36) и EQ-5D в версии 5L. Для оценки удовлетворенности пациентов своим состоянием определяли индекс PASS (Patient Acceptable Symptom State), применяли два варианта индекса: для оценки удовлетворенности активностью СпА в настоящий момент (вопрос 1); для оценки удовлетворенности сегодняшней активностью СпА с учетом перспективы ее сохранения в течение 6 мес (вопрос 2). Пациентам задавали вопрос: «Довольны ли Вы текущей активностью заболевания (аксСпА, АС, болезнь Бехтерева) с учетом его влияния на Вашу жизнь, работу и отдых?» и вопрос: «Вас устроит, если текущая активность заболевания (аксСпА, АС, болезнь Бехтерева) с учетом его влияния на Вашу жизнь, работу и отдых сохранится в течение последующих 6 мес?». Больному необходимо было дать положительный или отрицательный ответ на каждый из вопросов [18].

Для комплексной оценки влияния СпА на здоровье пациента впервые в России был использован ASAS HI. ASAS HI представляет собой опросник, состоящий из 17 вопросов, на каждый из которых пациент отвечает «Я согласен/согласна» или «Я не согласен/не согласна». В некоторых вопросах предусмотрен третий вариант ответа: «Я не хочу отвечать на данный вопрос» для вопроса о сексуальной функции и «Я не вожу машину» на вопрос о вождении. Подсчет осуществляется простым суммированием положительных ответов на вопросы. Допускается отсутствие ответа не более чем на три вопроса, тогда индекс рассчитывается по формуле:

ASAS HI = Число положительных ответов ×
× 17 / (17 – число пропущенных пунктов).

Если пропущено более трех вопросов, индекс не подсчитывается.

Оценка средовых факторов (EF Item Set) производится с помощью 9 вопросов, касающихся взаимоотношений с близкими, мироощущения, медицинской помощи.

Оценивали психометрические свойства опросника: валидность, надежность (воспроизводимость), чувствительность [19]. Валидность показывает адекватность теста,

обозначает степень, с которой измерение отражает то, что оно должно измерить, а не что-либо другое. Валидность (конструктивная) нами оценивалась путем подсчета коэффициента корреляции с «внешними» критериями: скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), индексами активности и функционального статуса больных, показателями КЖ пациентов.

При оценке надежности индекса изучались его воспроизводимость методом тест-ретест анализа и внутреннее постоянство путем вычисления коэффициента Кронбаха α. Для этого повторное тестирование проводилось через 5–7 дней у пациентов, состояние которых, по их мнению, оставалось стабильным без изменения лечения (n=66).

Оценка чувствительности опросника к изменениям в состоянии здоровья больного проводилась по данным исследования в динамике. Критерии включения: взрослые пациенты с достоверным СпА, имеющие желание и возможность заполнить опросник, требующие, по мнению исследователя, кардинального изменения лечения, такого как назначение впервые постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) из-за неприемлемо высокой клинической активности заболевания. Повторное тестирование производилось через 2–24 нед в зависимости от применяемого препарата (n=38).

Статистическую обработку осуществляли с применением Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), SPSS17. Характер распределения признака определялся методом подсчета критерия Шапиро–Уилка. Для описания использовались среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение (при нормальном распределении), медиана и квартили (при распределении, отличном от нормального). Для оценки взаимосвязи между признаками использовался коэффициент корреляция Спирмена. Для оценки различия двух зависимых выборок с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона.

Результаты

Из 245 пациентов, включенных в этап валидации, согласно критериям ASAS, 154 установлен диагноз АС, 53 – «нерентгенологический аксСпА», 38 – «периферический СпА» (перСпА). При этом по данным медицинских карт стационарного больного диагноз «АС» зафиксирован у 141, «псориатический артрит» – у 47, «недифференцированный СпА» – у 29, «реактивный артрит» – у 8, «артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника» – у 3, «аксСпА» – у 9, «перСпА» – у 8 больных.

Характеристика группы включенных в процесс валидации больных приведена в табл. 1.

Установлены статистически значимые взаимосвязи ASAS HI с СОЭ, уровнем СРБ, индексами BASDAI, BASFI, ASDAS, BASMI, общей оценкой своего состояния здоровья пациентом по ВАШ. Значения ASAS EF Items Set также коррелируют с основными клиническими характеристиками пациентов (табл. 2).

Изучены взаимосвязи между ASAS HI / EF Items Set и значениями восьми шкал опросника SF-36 (табл. 3).

Выявлены статистически значимые различия ASAS HI у пациентов, имеющих положительные и отрицательные индексы PASS (медиана ASAS HI составила 6,89 [3,00; 10,00] и 9,20 [7,00; 12,00] соответственно; p=0,000086; рис. 1).

При повторном тестировании (n=66) через 5–7 дней пациентов в стабильном состоянии, утверждающих, что влияние их заболевания на здоровье и активность не изменилось, отмечалось отсутствие статистически значимых различий между исходными и конечными значениями ASAS HI / EF Items Set. Коэффициент внутреннего постоянства Кронбаха α составил 0,988/0,989.

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в валидации ASAS HI

Параметр	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	39,50 [28,00; 48,00]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	102,50 [23,00; 196,50]
Доля мужчин, %	64,58
HLA-B27-позитивные пациенты (n=87), %	78
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,40 [3,20; 6,80]
BASFI (n=169), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,60 [2,60; 7,50]
PASS-положительные (n=100), %	27
ASDAS (n=70), Me [25-й; 75-й перцентили]	3,19 [2,55; 4,15]
BASMI (n=57), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,20[3,00;6,60]
Общая оценка пациентом здоровья по ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	50,00 [40,00; 70,00]
ASAS HI, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,00 [7,00; 12,00]
ASAS EF Items Set (n=63), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,00 [3,00; 7,00]

Таблица 2 Коэффициенты корреляции Спирмена ASAS HI с показателями активности заболевания и функционального статуса пациентов со СпА, p<0,05

Параметр	ASAS HI	ASAS EF Items Set (n=63)
Уровень СРБ, мг/л	0,56	–
BASDAI	0,62	0,41
BASFI	0,67	0,48
ASDAS	0,38	–
BASMI	0,46	0,43
Общая оценка пациентом здоровья по ВАШ	0,49	–

Таблица 3 Коэффициенты корреляции Спирмена ASAS HI со значениями шкал SF-36

Шкала SF-36	ASAS HI	ASAS EF Items Set (n=63)
Физическое функционирование	-0,50	-0,28
Ролевое физическое функционирование	-0,32	-0,32
Боль	-0,41	–
Общее здоровье	-0,32	–
Жизнеспособность	-0,47	–
Социальное функционирование	-0,33	–
Ролевое эмоциональное функционирование	-0,40	–
Психологическое здоровье	-0,49	–

Примечание. p<0,05 для всех взаимосвязей.

В оценке чувствительности индекса к изменениям приняли участие 38 пациентов, которым впервые были назначены НПВП, БПВП или иФНОα. Повторное тестирование проводилось через 2–24 нед в зависимости от применяемого препарата, в том случае если пациенты отмечали положительный эффект от лечения. Выявлены статистически значимые различия между ASAS HI до и после назначения лечения. Медиана ASAS HI на момент первого визита составила 9,0 [7,00; 12,00], на момент второго визита – 6,00 [3,00;10,00] (p=0,00025; рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что индекс здоровья ASAS связан с активностью заболевания и функциональным статусом пациентов со СпА, что согласуется с данными других исследователей и подтверждает валидность опросника [20–22]. В ходе исследования мы продемонстрировали взаимосвязи между значениями ASAS HI и параметрами КЖ больных по SF-36. Таким образом, значения ASAS HI коррелируют не только со специфическими показателями состояния пациентов со СпА, но и со значениями неспецифических параметров, отражающих КЖ, что подтверждается и в ходе международной валидации [15]. Продемонстрирована также связь ASAS HI с индексом PASS. Таким образом, конструктивная валидность ASAS HI была доказана.

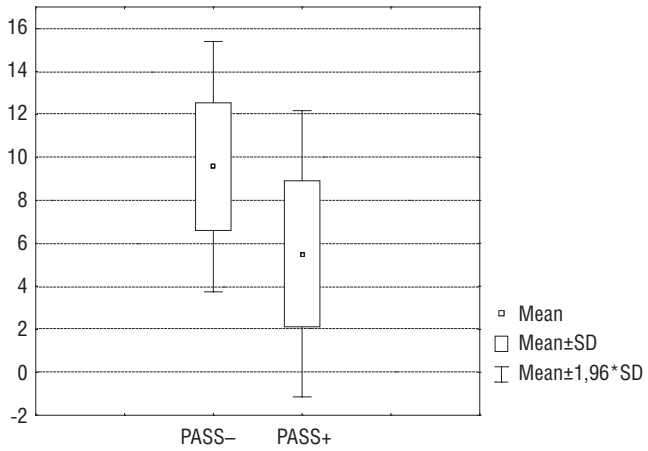


Рис. 1. Значение ASAS HI в зависимости от индекса PASS

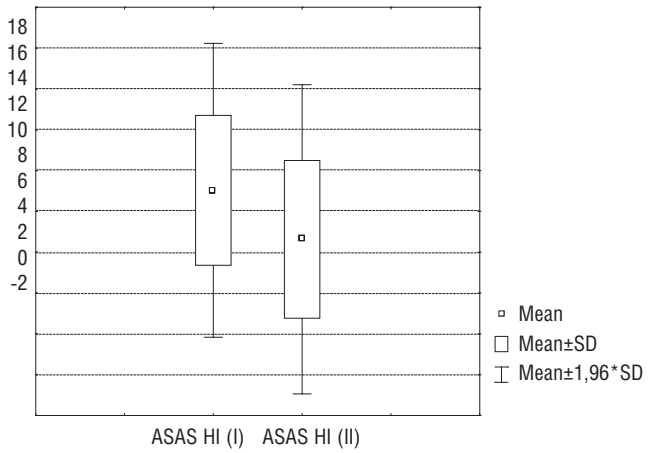


Рис. 2. Значения ASAS HI на момент первого (I) и второго (II) визитов

ASAS EF Items Set также связан с клиническими характеристиками и КЖ пациентов. Продемонстрированы менее выраженные взаимосвязи индексов активности заболевания и функционального статуса пациентов со шкалами опросника SF-36. Это, скорее всего, объясняется вспомогательным характером ASAS EF Items Set, дополняющим ASAS HI. Аналогичные данные получены при валидации индекса в других странах [15, 20–22].

Особенности изменения КЖ у больных СпА достаточно хорошо изучены. Показано, что существенное отрицательное влияние на КЖ больных СпА оказывают выраженность функциональных нарушений (по BASFI и DFI) и клинические проявления активности заболевания, оцениваемые по BASDAI (боль, скованность и т. д.) [23]. ASAS HI отражает снижение КЖ пациентов со СпА вследствие активности заболевания и функциональных ограничений.

ASAS HI затрагивает не только симптомы заболевания, но и такие аспекты жизни, как социальная адаптация, эмоциональный фон, отражая, таким образом, полную картину субъективного восприятия пациентом заболевания. Дополнительное влияние внешней среды оценивается с помощью ASAS EF Items Set.

При изучении воспроизводимости получен коэффициент Кронбаха, соответствующий очень хорошей внутренней согласованности, что подтверждает воспроизводимость индекса. В ходе международной валидации коэффициент Кронбаха α также показал значения, подтверждающие высокую внутреннюю согласованность (от 0,91 до 0,93; n=578) [15].

Чувствительность к изменениям продемонстрирована при оценке динамики ASAS HI после назначения эффективного лечения. В ходе международной валидации для оценки чувствительности к изменениям использовался стандартизированный балл (индекс, средний ответ), который также продемонстрировал среднюю и высокую чувствительность индекса к изменениям. Его значения различались в зависимости от применяемого препарата, наиболее высокая чувствительность отмечалась при использовании иФНОα, что объясняется наилучшим эффектом лечения данными препаратами [15].

Заключение

Выявлены взаимосвязи ASAS HI с клиническими характеристиками: активностью заболевания, лабораторными показателями активности воспаления, функциональным статусом, интенсивностью боли, КЖ пациентов. Индекс здоровья ASAS HI обладает валидностью, воспроизводимостью и чувствительностью к изменениям, что доказано для пациентов как в России, так и в мире. ASAS HI может применяться как инструмент комплексной оценки состояния здоровья, отражающий все аспекты влияния болезни на КЖ больных СпА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
3. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
4. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
5. Dougados M, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. ASAS recommendations for variables to be collected in clinical trials/epidemiological studies of spondyloarthritis [letter]. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1103-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201038
6. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2281-5.
7. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994; 21(9):1694-8.
8. Kwan YH, Fong WW, Lui NL, et al. Validity and reliability of the Short Form 36 Health Surveys (SF-36) among patients with spondyloarthritis in Singapore. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1759-65. doi: 10.1007/s00296-016-3567-3
9. Акулова АИ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):351-5 [Akulova AI, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):351-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-351-355
10. Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Ребров АП и др. Перевод и адаптация русскоязычной версии индекса здоровья ASAS (ASAS HEALTH INDEX). Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):56-61 [Gaidukova IZ, Akulova AI, Rebrov AP, et al. Adaptation of the Russian version of the ASAS health index. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):56-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-56-61
11. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):830-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203967
12. Kiltz U, van der Heijde D, Cieza A, et al. Developing and validating an index for measuring health in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2011;50:894-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq315
13. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Braun J. The ASAS Health Index (ASAS HI) – a new tool to assess the health status of patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(5 Suppl 85):105-8.
14. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measuring impairments of functioning and health in patients with axial spondyloarthritis by using the ASAS Health Index and the Environmental Item Set: translation and cross-cultural adaptation into 15 languages. *RMD Open*. 2016;2:e000311. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000311
15. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Measurement properties of the ASAS Health Index: results of a global study in patients with axial and peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1311-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212076
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
18. Maksymowych WP, Richardson R, Mallon C, et al. Evaluation and validation of the patient acceptable symptom state (PASS) in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):133-9. doi: 10.1002/art.22469
19. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72-6 [Amirdzhanova VN, Kojlubaeva GM. Methodology for assessing the quality of life in the practice of rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-773
20. Choi JH, Kim TJ, Shin K, et al. The reliability and validity of a Korean translation of the ASAS Health Index and Environmental Factors in Korean patients with axial spondyloarthritis. *Korean Med Sci*. 2014;29(3):334-7. doi: 10.3346/jkms.2014.29.3.334
21. Bautista-Molano W, Landewe RBM, Kiltz U, et al. Validation and reliability of translation of the ASAS Health Index in a Colombian Spanish-speaking population with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):3063-8. doi: 10.1007/s10067-018-4308-7
22. Di Carlo M, Lato V, Carotti M, Salaffi F. Clinimetric properties of the ASAS health index in a cohort of Italian patients with axial spondyloarthritis. *Health Qual Life Outcom*. 2016;14:78. doi: 10.1186/s12955-016-0463-1
23. Поддубный ДА, Ребров АП. Оценка качества жизни больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):105 [Poddubnyy D, Rebrov AP. Assessment of the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):105 (In Russ.)].

Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориатическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике

Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Колтакова А.Д., Губарь Е.Е., Карпова П.Л., Глухова С.И., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Елена Юрьевна Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:
Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 20.03.19

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (БПВП) апремиласт (АП; Отесла®) у больных активным псориатическим артритом (ПсА) через 14 и 26 нед после начала лечения. Определить место АП в комплексной терапии больных ПсА с учетом сопутствующей коморбидной патологии.

Материал и методы. Обследовано 20 больных (11 женщин и 9 мужчин) активным ПсА, имеющих различную коморбидную патологию, недостаточную эффективность или непереносимость предшествующей терапии БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), противопоказания к ее назначению. На старте медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили] DAPSA составила 35,6 [24,8; 55,6], DAS – 3,8 [3,2; 5,0], DAS28 – 4,4 [4,0; 5,2]. АП (Отесла®) назначался в таблетках начиная с 10 мг/сут с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до терапевтической дозы 60 мг/сут в течение 26 нед. Оценивали активность и эффективность терапии АП по индексам DAPSA, DAS, DAS28 и критериям минимальной активности болезни (МАБ; число болезненных суставов ⩽1, число припухших суставов ⩽1, PASI ⩽1 или BSA ⩽3%, оценка пациентом боли ⩽15 мм, оценка пациентом активности заболевания ⩽20 мм, HAQ ⩽0,5, энтезиты ⩽1) в начале исследования, через 14 и 26 нед. Определяли количество больных, достигших ремиссии (DAPSA ⩽4, DAS <1,6, DAS28 <2,6), низкой активности (DAPSA – 5–14; 1,6⩽ DAS <2,4; 2,6⩽ DAS28 <3,2) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии АП за 26 нед наблюдения. Безопасность терапии оценивалась с помощью анализа неблагоприятных реакций (НР), вызванных препаратом: изучались частота, тяжесть и время их возникновения.

Результаты и обсуждение. Через 26 нед после инициации терапии АП отмечено значимое снижение Me всех индексов активности ПсА по сравнению с исходными до следующих значений: DAPSA – 25,9 [11,3; 35,2], DAS – 3,3 [1,8; 3,9] и DAS28 – 3,4 [2,3; 4,8]. Me BASDAI и ASDAS также значимо снизились с 5,1 [2,5; 7,3] и 3,35 [2,3; 4,2] до 3,45 [2,15; 6,15] и 2,7 [1,8; 3,35] соответственно. Me площади поражения кожи псориазом (BSA) значимо уменьшилась с 2 [0,35; 6] до 1 [0,2; 2]. Через 26 нед после начала терапии АП низкой активности заболевания/ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 20/10%, 20/15% и 10/35% больных соответственно. МАБ была достигнута у 3 (15%) пациентов. Полностью завершили курс терапии АП 15 из 20 пациентов (75%). В период с 14-й по 26-ю неделю 4 пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития серьезной НР (пневмония через 14 нед лечения), к 26-й неделе из-за отсутствия эффекта исключен еще один пациент. К 14-й неделе у 10 пациентов отмечались умеренно выраженные НР, которые не требовали прекращения лечения. Наиболее частыми были диарея – 5 пациентов (25%), головная боль – 4 (20%), тошнота – 3 (15%) и бессонница – 3 (15%).

Заключение. АП является безопасным и эффективным препаратом для лечения больных ПсА с умеренной и высокой воспалительной активностью и различными коморбидными заболеваниями, препятствующими назначению традиционных БПВП.

Ключевые слова: псориатический артрит; коморбидность; апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4; ремиссия; минимальная активность болезни.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Колтакова АД и др. Эффективность и безопасность апремиласта у больных псориатическим артритом в сочетании с коморбидной патологией в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):299-306.

THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS CONCURRENT WITH COMORBIDITY IN CLINICAL PRACTICE

Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Koltakova A.D., Gubar E.E., Karpova P.L., Glukhova S.I., Korotaeva T.V.

Objective: to evaluate the clinical efficacy and safety of the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) apremilast (AP; Otesla®) in patients with active psoriatic arthritis (PsA) at 14 and 26 weeks after starting the treatment and to identify the place of AP in the combination therapy of patients with PsA, by taking into consideration a comorbidity.

Subjects and methods. Examinations were made in 20 patients (11 women and 9 men) with active PsA who had comorbidity, lack of efficiency of or intolerance to previous therapy with synthetic DMARDs or biologic agents, and contraindications to its use. The median baseline Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) score was 35.6 [24.8; 55.6]; those of DAS and DAS28 were 3.8 [3.2; 5.0] and 4.4 [4.0; 5.2], respectively. AP (Otesla®) was administered in tablets with a starting dose of 10 mg/day with a daily dose escalation of 10 mg to the therapeutic dose of 60 mg/day for 26 weeks. At baseline, 14 and 26 weeks, the disease activity and efficiency of AP were evaluated using DAPSA, DAS, and DAS28, as well as minimal disease activity (MDA) criteria (tender joint count ⩽1; swollen joint count ⩽1; PASI ⩽1 or BSA ⩽3%; a patient's assessment of pain ⩽15 mm; patient's global assessment ⩽ 20 mm; Health Assessment Questionnaire (HAQ) ⩽ 0.5; enthesitis ⩽1). The investigators estimated the number of patients who had achieved remission (DAPSA⩽4; DAS<1.6; DAS28<2.6), low activity (5⩽DAPSA⩽14; 1.6⩽DAS<2.4; 2.6⩽DAS28<3.2) or MDA (5 of the 7 criteria) during AP therapy at 26-week follow-up. The safety of therapy was evaluated, by analyzing the adverse events (AE): the frequency, severity, and time of their occurrence were studied.

Results and discussion. At 26 weeks after AP therapy initiation, there was a significant decrease of all PsA activity scores as compared to the baseline ones to the following median values: DAPSA 25.9 [11.3; 35.2]; DAS 3.3 [1.8; 3.9], and DAS28 3.4 [2.3; 4.8]. The median BASDAI and ASDAS scores also significantly declined from 5.1 [2.5; 7.3] and 3.35 [2.3; 4.2] to 3.45 [2.15; 6.15] and 2.7 [1.8; 3.35], respectively. The median area of psoriatic skin lesions (body surface area (BSA)) significantly reduced from 2 [0.35; 6] to 1 [0.2; 2]. At 26 weeks after starting AP therapy, the low activity/remission according to DAPSA, DAS, and DAS28 was achieved by 20/10%, 20/15%, and 10/35% of patients, respectively. Three (15%) patients achieved MDA. Fifteen (75%) of the 20 patients completed an AP therapy course. In the period of 14 to 26 weeks, four patients dropped out of the study due to ineffective therapy and one because of a severe AE (pneumonia at 14 weeks of treatment); at 26 weeks, another patient was withdrawn due to lack of effect. At 14 weeks, ten patients had a moderate AE that did not required treatment discontinuation. The most common AE were diarrhea in 5 (25%) patients, headache in 4 (20%), nausea in 3 (15%), and insomnia in 3 (15%).
Conclusion. AP is a safe and effective drug for the treatment of PsA patients with moderate and high inflammatory activity and various comorbidities that do not allow the use of conventional DMARDs.
Keywords: psoriatic arthritis; comorbidity; apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; remission; minimal disease activity.
For reference: Loginova EYu, Korsakova YuL, Koltakova AD, et al. The efficacy and safety of apremilast in patients with psoriatic arthritis concurrent with comorbidity in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):299-306 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-299-306

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у больных псориазом. По данным недавно проведенного метаанализа наблюдательных и клинических исследований, в которых применялись классификационные критерии ПсА, распространенность этого заболевания среди больных псориазом составляет 23,8%, т. е. каждый 4-й больной псориазом страдает ПсА [1]. ПсА приводит к развитию функциональных нарушений и снижению качества жизни за счет повреждения опорно-двигательного аппарата и псориатического поражения кожи в сочетании с мультиморбидной патологией различных органов и систем, в первую очередь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2, 3]. В одном крупном российском исследовании показана высокая распространенность при псориазе и ПсА метаболических расстройств (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гиперлипидемия), воспалительных болезней (воспалительные заболевания кишечника, увеит, эписклерит), депрессивных состояний, алкоголизма [4]. Нередко ПсА и псориаз сопровождаются серьезными инфекциями, такими как вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез [5].

Такой широкий спектр коморбидной патологии у больных псориазом и ПсА в реальной клинической практике оказывает серьезное влияние как на выбор терапии, так и на результаты лечения синтетическими (с) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), что отражено в современных рекомендациях по лечению ПсА. Недавно было показано, что наилучшие результаты на фоне терапии ГИБП, включая параметры выживаемости препарата, достигнуты у пациентов, не имеющих тяжелых коморбидных заболеваний [6].

В настоящее время довольно перспективным методом лечения является использование препаратов из группы таргетных синтетических (тс) БПВП. Представитель нового класса малых молекул, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) апремиласт (АП), по результатам исследований ESTEEM (**E**fficacy and **S**afety **T**rial **E**valuating the **E**ffects of Apre**M**ilast in Psoriasis) 1–2 [7, 8] и PALACE (**P**soriatic **A**rthritis **L**ong-term **A**ssessment of **C**linical **E**fficacy) 1–4 [9–12] показал эффективность по отношению к псориазу (среднетяжелому, тяжелому, а также особо проблематичным формам, например псориазу ногтей), периферическому артриту, дактилиту, энтезиту и спондилиту. При этом препарат не является иммуногенным, не приводит к развитию серьезных инфекционных осложнений и эффекту ускользания, в отличие от ГИБП. Также его применение показало хорошую переносимость и не требовало постоянного мониторинга лабораторных показателей. В 2015 г. препарат был внесен в рекомендации по лечению ПсА, составленные Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) [13] и Группой по изучению и оценке псориаза и ПсА (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) [14].

Стоит отметить, что в исследования ESTEEM и PALACE не были включены пациенты, у которых наблюдались клинически выраженные и/или декомпенсированные сопутствующие заболевания. В настоящем исследовании мы попытались сконцентрировать внимание на больных с сопутствующими патологиями, которые ограничивали применение традиционных схем терапии ПсА. Именно такие пациенты чаще всего встречаются в реальной практике, с учетом отмеченной выше тенденции к развитию коморбидности при ПсА.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность тсБПВП АП (Отесла®) у больных активным ПсА через 14 и 26 нед после начала лечения, определить место АП в комплексной терапии больных ПсА с учетом сопутствующей коморбидной патологии.

Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин), с диагнозом ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2017 по 2018 г. Медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили] возраста больных составили 48,5 [29; 66] года, длительности ПсА – 8 [4; 14] лет и длительности Пс – 16 [11,5; 31,5] лет. Me индекса массы тела (ИМТ) составила 25,4 [23; 33,2], при этом 14 человек (70%) характеризовались избыточной массой тела (ИМТ >25), 2 (10%) – недостаточной (ИМТ <18,5), а 4 (20%) – нормальной (18,5⩽ ИМТ ⩽25).

Основными критериями для включения больных в исследование были наличие сопутствующих заболеваний, являющихся препятствием для назначения традиционных БПВП или проведения данной терапии в адекватной дозе, недостаточная эффективность предшествующей терапии сБПВП и/или развитие нежелательных реакций (НР) в ответ на нее.

У 10 (50%) пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 8 (40%) – ожирение, у 5 (25%) – дислипидемия и атеросклероз, у 3 (15%) – метаболический синдром, у 3 (15%) – сахарный диабет 2-го типа, у 2 (10%) – гепатит С, у 6 (30%) – другие заболевания печени (жировой гепатоз, синдром Жильбера, аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит), у 2 (10%) – гиперурикемия и мочекаменная болезнь, у одного пациента (5%) – латентная форма тубер-

кулеза, у 9 человек (45%) – другие заболевания (аутоиммунный тиреоидит, остеопороз, анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта – ЖКТ, доброкачественные образования, заболевания легких). Двое больных не имели значимой сопутствующей патологии.

До включения в исследование у больных имелся опыт приема различных БПВП: у 19 человек – метотрексата (МТ), у 8 – сульфасалазина, у 5 – лефлуномида. У 16 (80%) пациентов терапия БПВП была неэффективной.

До включения в исследование 4 пациента получали терапию ГИБП (адалимумабом – 3, этанерцептом и адалимумабом – 1) с положительным эффектом, которая была прекращена в связи с развитием аллергической реакции (n=3) или по административным причинам (n=1).

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных (n=20)

Параметр	Значение
Мужской пол, n (%)	9 (45)
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [29; 66]
ИМТ, кг/м^2, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,4 [23; 33,2]
Длительность псориаза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	16 [11,5; 31,5]
Длительность ПсА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 14]
ЧБС68, Me [25-й; 75-й перцентили]	11,5 [8; 26]
ЧПС66, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5,5; 17,5]
ОЗП, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	59 [49; 75,5]
Боль, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	61,5 [41; 73,5]
ОЗВ, мм ВАШ, Me [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [44,5; 70,5]
DAPSA, Me [25-й; 75-й перцентили]	35,6 [24,8; 55,6]
DAS, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,8 [3,2; 5,0]
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [4,0; 5,2]
ASDAS, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,3; 4,2]
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [2,5; 7,3]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [0,7; 2,1]
DLQI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [3; 14]
BSA, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0,35; 6]
Наличие энтезитов, n (%)	8 (40)
LEI, Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 5]
Наличие дактилитов, n (%)	10 (50)
Число пальцев с дактилитом, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2–4]
Псориаз ногтей, n (%)	15 (75)
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,65 [4,15; 16,5]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [7,5; 17,5]
Неэффективность предшествующей терапии, n (%)	16 (80)
НР предшествующей терапии, n (%)	16 (80)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
артериальная гипертензия	10 (50)
патология печени (гепатит С и др.)	8 (40)
ожирение	8 (40)
дислипидемия и атеросклероз	5 (25)
сахарный диабет 2-го типа	3 (15)
инфекции (латентный туберкулез)	1 (5)
прочие	9 (45)

Примечание. ЧБС68 – число болезненных суставов из 68, ЧПС66 – число припухших суставов из 66, ОЗП – оценка активности заболевания пациентом, ОБП – оценка боли пациентом, ОЗВ – оценка активности заболевания врачом, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СРБ – С-реактивный белок.

На момент включения в исследование Me индекса DAPSA составила 35,6 [24,8; 55,6], при этом активность по DAPSA была высокой (DAPSA >28) у 14 пациентов, умеренной (15⩽ DAPSA ⩽28) – у 6. Me площади поражения псориазом – BSA (Body Surface Area) составила 2 [0,35; 6] %, при этом у трех пациентов наблюдался распространенный псориаз с BSA ⩾10%. Псориатическое поражение ногтей отмечалось у 15 из 20 пациентов (75%). У 8 из 20 пациентов (40%) наблюдался энтезит различной локализации, медиана индекса LEI составила 2 [1,5; 5]. У 10 из 20 пациентов (50%) наблюдался дактилит, медиана числа пальцев с дактилитом составила 3,5 [2; 4]. В целом группа характеризовалась наличием умеренных ограничений в выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1,25 [0,125; 4,0]. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем включенным в исследование больным назначалась терапия АП в таблетках (Отесла®), начиная с 10 мг в сутки с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до 60 мг в сутки (период титрования – 5 дней), после чего они продолжали принимать препарат по 30 мг 2 раза в сутки утром и вечером. Больные наблюдались в течение 26 нед. Большинство пациентов находились на монотерапии АП. Двое получали комбинированную терапию с МТ 15 мг в неделю, которая была отменена через 14 нед у одного из-за развития НР (пневмония), у другого – в связи с улучшением самочувствия. Один больной принимал АП в комбинации с сульфасалазином в дозе 2,0 г в сутки.

Перед началом лечения АП, через 14 и 26 нед терапии проводилось стандартное ревматологическое обследование. Определяли число ЧБС68, ЧПС66, индекс Ричи (ИР), число пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезисов с помощью индекса LEI (Лидский индекс энтезита, Leeds Enthesitis Index). Оценивали выраженность боли в суставах и активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью ВАШ. Определяли функциональный индекс HAQ (The Health Assessment Questionnaire) и дерматологический индекс качества жизни – DLQI (Dermatology Life Quality Index). Проводили лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз печени, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, СРБ, гемоглобина, кровяных телец и СОЭ (по Westergen).

Активность ПсА определялась по индексам DAPSA, DAS и DAS28. Значения DAPSA >28 соответствовали высокой активности; DAPSA в пределах 15–28 – умеренной, DAPSA 5–14 – низкой; DAPSA 0–4 – ремиссии.

При DAS >3,7 активность считалась высокой; при 2,4⩽ DAS ⩽3,7 – умеренной; 1,6⩽ DAS <2,4 – низкой; DAS <1,6 соответствовал ремиссии.

DAS28 >5,1 соответствовал высокой активности; 3,2⩽ DAS28 ⩽5,1 – умеренной; 2,6⩽ DAS28 <3,2 – низкой; DAS28 <2,6 – ремиссии.

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (от 0 до 100%). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтевых пластин.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни (МАБ): ЧБС ⩽1, ЧПС ⩽1, PASI ⩽1 или BSA ⩽3, боль ⩽15 мм, ОЗП ⩽20 мм, HAQ ⩽0,5, число воспаленных энтезисов ⩽1. МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев [15].

Пациенты, для которых терапия АП оказывалась неэффективной (отсутствие улучшения или ухудшение по индексам активности ПсА) или приводила к развитию серьезных НР, выбывали из исследования.

Рассчитывали количество пациентов, достигших ремиссии / низкой активности ПсА по DAPSA или МАБ. Для общей оценки эффективности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и функциональных индексов качества жизни.

Безопасность терапии оценивалась с помощью анализа НР, вызванных препаратом: изучались частота и время их возникновения, тяжесть и влияние на выбор дальнейшей тактики лечения. Данные о НР получали путем выявления жалоб и проведения клинико-лабораторных исследований для мониторинга возможных отклонений, включая определение активности печеночных ферментов, уровня креатинина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа: 1) сравнение полученных количественных данных на 1-й и 3-й контрольных точках проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для двух связанных выборок; 2) сравнение по подгруппам – с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок; 3) о статистической значимости различий качественных признаков судили по критерию Мак-Немара; 4) для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Недостающие данные выбывших из исследования пациентов получали с помощью метода замены пропущенных данных последним значением (Last Observation Carried Forward – LOCF).

Результаты

К 26-й неделе исследование завершили 15 (75%) пациентов из 20 включенных. В период с 14-й по 26-ю неделю терапии 4 пациента выбыли из исследования в связи с неэффективностью терапии и один – из-за развития серьезной НР (пневмония через 14 нед лечения), поэтому данные по 3-му визиту у этих пациентов не были получены. Для анализа были повторно использованы данные по 2-му визиту (согласно методу, описанному выше). МАБ достигнута у трех пациентов (15%): после 14 нед терапии – у двух, а спустя 26 нед – еще у одного.

В целом к 26-й неделе терапии АП в группе отмечалось снижение активности периферического артрита, спондилита и псориаза по всем исследуемым показателям. Если исходно Me DAPSA составляла 35,6 [24,8; 55,6], DAS – 3,8 [3,2; 5,0], DAS28 – 4,4 [4,0; 5,2], то на 26-й неделе терапии АП отмечено значимое снижение DAPSA до 25,9 [11,3; 35,2], DAS до 3,3 [1,8; 3,9] и DAS28 до 3,4 [2,3; 4,8], а также значимое снижение уровня СРБ и СОЭ. Me BASDAI и ASDAS также значимо снизились с 5,1 [2,5; 7,3] и 3,35 [2,3; 4,2] до 3,45 [2,15; 6,15] и 2,7 [1,8; 3,35] соответственно. Me BSA значимо уменьшилась – с 2 [0,35; 6] до 1 [0,2; 2] (табл. 2, рис. 1).

По результатам статистического анализа таких качественно определяемых признаков, как наличие энтезитов, дактилитов и псориаза ногтевых пластин, их изменения нельзя считать значимыми. Тем не менее отмечалось положительное влияние терапии на эти симптомы: у двух пациентов полностью прошли энтезиты, у пяти снизилось их количество (максимальное снижение наблюдалось у двух пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими сопутствующими патологиями). При этом два пациента отметили появление ранее не наблюдаемых энтезитов (в том числе пациент с латентным туберкулезом). Также отмечалось положительное влияние терапии на дактилиты: у трех пациентов дактилит полностью купировался, у двух уменьшилось число воспаленных пальцев. Однако у двух пациентов отмечено возникновение дактилита во время лечения. Кроме того, у четырех пациентов ногтевые пластины полностью очистились от псориаза.

Наблюдалось снижение числа пациентов с высокой и умеренной активностью к 26-й неделе терапии, а также увеличение числа пациентов с низкой активностью и появление больных, достигших ремиссии по основным индексам (рис. 2). Если до начала терапии АП высокая и умеренная активность по индексу DAPSA отмечалась у 14 (70%) и 6 (30%) пациентов, то к 26-й неделе их число уменьшилось до 9 (45%) и 5 (25%) соответственно, низкая активность и ремиссия достигнута у 4 (20%) и у 2 (10%) пациентов соответственно.

Высокая и умеренная активность по DAS исходно наблюдалась у 12 (60%) и 7 (35%) больных соответственно, к 26-й неделе ремиссии достигли три пациента (15%), низкой активности – 4 (20%), у 6 (30%) и у 7 (35%) активность оставалась умеренной и высокой соответственно.

Таблица 2 Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА на фоне лечения (n=20), Me [25-й; 75-й перцентили] (если не указано иное)

Параметр	Исходно	26-я неделя	p
ЧБС78	11,5 [8; 26]	10 [3,5; 12,5]*	0,008
ЧПС76	9 [5,5; 17,5]	6 [1; 10]*	0,004
ОЗП	59 [49; 75,5]	46 [25; 67]*	0,011
Боль, мм ВАШ	61,5 [41; 73,5]	34,5 [25; 63,5]*	0,018
ОЗВ, мм ВАШ	56,5 [44,5; 70,5]	38,5 [14; 53]*	0,006
DAPSA	35,6 [24,8; 55,6]	25,9 [11,3; 35,2]*	0,004
DAS	3,8 [3,2; 5,0]	3,3 [1,8; 3,9]*	0,012
DAS28	4,4 [4,1; 5,2]	3,4 [2,3; 4,8]*	0,001
ASDAS	3,35 [2,3; 4,2]	2,7 [1,8; 3,35]*	0,044
BASDAI	5,1 [2,5; 7,3]	3,45 [2,15; 6,15]*	0,017
HAQ	1,3 [0,7; 2,1]	1,4 [0,7; 2,1]	0,542
DLQI	5,5 [3; 14]	5 [2; 9]	0,058
BSA %	2 [0,35; 6]	1 [0,2; 2]*	0,017
Псориаз ногтей, n (%)	15 (75)	11 (55)	0,211
СРБ, мг/л	8,65 [4,15; 16,5]	3,985 [1,05; 8,8]*	0,03
СОЭ, мм/ч	14,5 [7,5; 17,5]	9,5 [4,5; 14,5]*	0,041
Наличие энтезитов, n (%)	8 (40)	8 (40)	0,453
LEI	2 [1,5; 5]	3,5 [1,5; 4]	0,767
Наличие дактилитов, n (%)	10 (50)	7 (35)	0,628
Число пальцев с дактилитом	3,5 [2; 4]	3 [2; 4]	0,31

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через 26 нед – *$p<0,05$.

По индексу DAS28 высокая и умеренная активность исходно выявлена у 7 (35%) и 10 (50%) пациентов, низкая активность и ремиссия – у 1 (5%) и 2 (10%) больных соответственно. Через 26 нед высокая и умеренная активность сохранялись у 3 (15%) и 8 (40%) больных, а низкая активность и ремиссия отмечалась у 2 (10%) и 7 (35%) соответственно. Таким образом, после 26 нед терапии АП низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 30; 35 и 45% больных соответственно. Наличие пациентов с низкой активностью и ремиссией по DAS28 (15%) до начала терапии и высокий процент больных, достигших ремиссии и низкой активности (45%), объясняются тем, что индекс DAS28, разработанный для РА, не учитывает суставы стоп и голеностопные суставы, часто поражающиеся при ПсА.

Высокая активность спондилита по BASDAI до начала терапии АП была у 65% больных, а к концу наблюдения их число снизилось до 40%, при этом низкая и умеренная активность спондилита зафиксирована у 60% больных. Низкой активности по ASDAS к концу исследования достигли 6 (30%) пациентов, умеренной – 3 (15%), сохраняли высокую и очень высокую активность 8 (40%) и 3 (15%) больных.

В целом по группе не отмечено значимого улучшения функционального индекса HAQ и качества жизни DLQI, несмотря на улучшение данных индексов у части больных. Так, значительное улучшение (ΔHAQ >0,36) отмечалось у 5 человек (25%), а улучшение индекса DLQI, отражающего качество жизни пациентов с псориазом, отмечено у 7 (35%) пациентов.

Анализ эффективности АП в зависимости от предшествующего лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНОα) показал, что у двух пациентов АП оказался неэффективен и к 14-й неделе они были выведены из исследования, а у двух наблюдалось значимое улучшение показателей активности заболевания, и один из них достиг МАБ спустя 26 нед терапии.

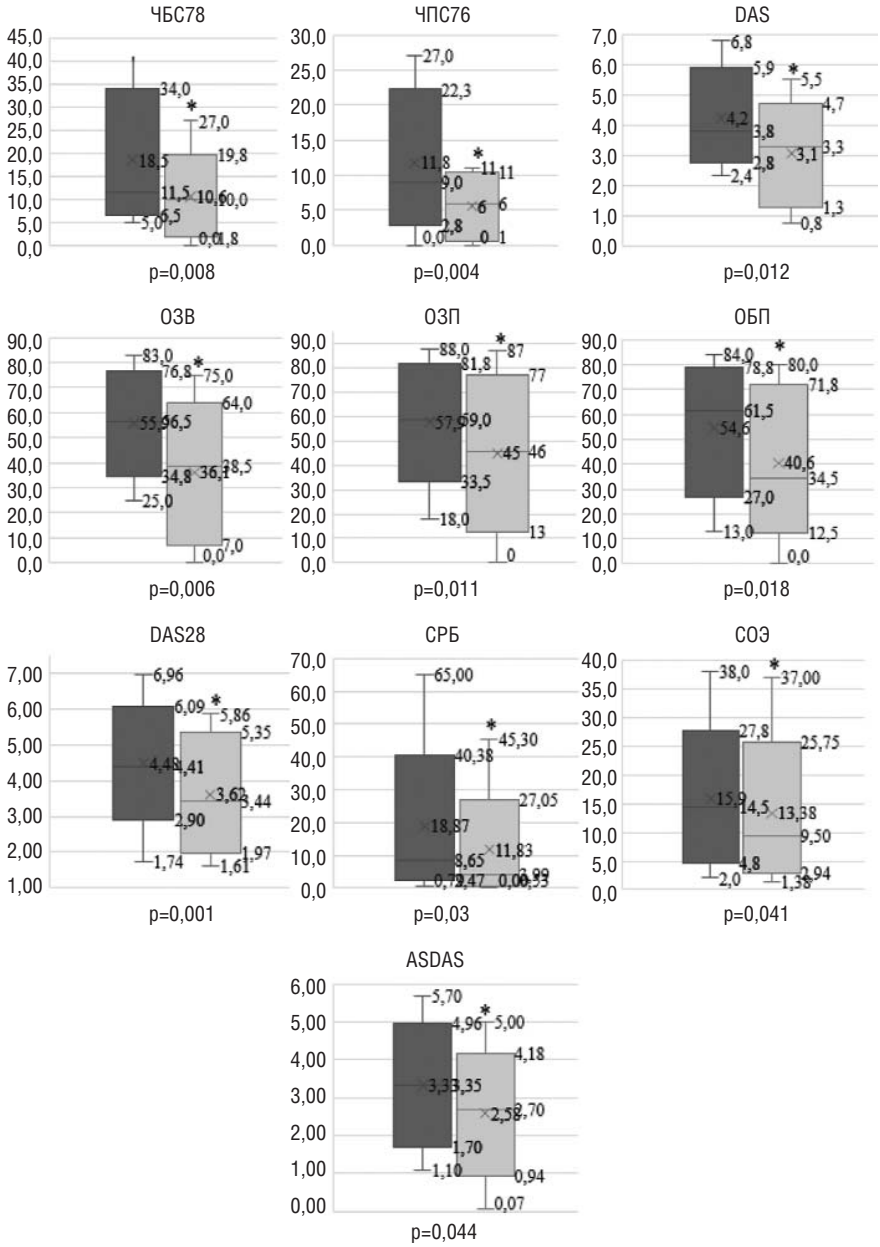


Рис. 1. Показатели активности ПсА исходно и через 26 нед терапии (Me [25-й; 75-й перцентили], максимальное и минимальное значения). *– статистически значимые различия по сравнению с 1-й контрольной точкой (p<0,05)

Выявлены значимые сильные прямые корреляционные связи (рис. 3) между ИМТ и DAPSA (r=0,643), ЧБС (r=0,663), ЧПС (r=0,541), ОЗВ (r=0,553). У пациентов с более высоким ИМТ отмечалось большее число пальцев с дактилитами. Выявлена также значимая ассоциация между уровнем СРБ и длительностью ПсА (r=0,499), СОЭ и DAS28 (r=0,534) / BSA (r=0,506). Значения BSA и псориаза ногтевых пластин находились в прямой зависимости друг от друга (r=0,453), при этом они не были связаны с длительностью псориаза и ПсА.

В течение всего исследования проводился мониторинг состояния пациентов для выявления НР. Во время 2-го визита 10 (50%) пациентов сообщили о развитии у них в первые 1–2 нед лечения НР, связанных с приемом АП. Наиболее частыми НР были диарея (n=5; 25%), головная боль (n=4; 20%), тошнота (n=3; 15%) и бессонница (n=3; 15%), также два пациента (10%) отмечали снижение аппетита, у 1 (5%) развилась одышка, а у 1 (5%) – головокружение (рис. 4).

Все эти нарушения прекращались через 1–2 нед. Мониторинг лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови в контрольных точках не выявил патологических изменений, которые могли быть связаны с препаратом. Из 20 пациентов только один выбыл из исследования в связи с развитием серьезной НР (пневмония после 14 нед терапии). Так как данный пациент, помимо АП, принимал МТ в дозе 15 мг в неделю, то данная НР была расценена как не имеющая непосредственной связи с исследуемым препаратом.

При анализе связи появления НР с наличием коморбидностей у пациентов было выявлено, что все пациенты с поражением печени не отмечали никаких патологических реакций на АП. Пациенты без коморбидности, но с предшествующей непереносимостью БПВП (повышение активности печеночных ферментов, выпадение волос, стоматит) также характеризовались отсутствием каких-либо НР на прием АП. Проблем с переносимостью препарата не было и у пациента с латентной формой туберкулеза, в том числе отрицательной динамики диаскин-теста, обострения туберкулеза или развития других инфекций не отмечалось. Головная боль и бессонница во время приема препарата возникали чаще у пациентов с артериальной гипертензией и анемией.

Обсуждение

АП прошел ряд масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых были подтверждены его благоприятный профиль безопасности и эффективность в широком диапазоне клинических проявлений ПсА и индивидуальных особенностей пациентов, нуждающихся в лечении [7–11, 16, 17]. Однако в реальной клинической практике подобных исследований не проводилось ни в России, ни за рубежом. Между тем интерес к изучению проблемы выбора терапии БПВП, ГИБП при псориазе и ПсА с учетом мультиморбидной патологии крайне высок. Недавно инициировано исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности АП у больных псориазом и ПсА в рамках крупного регистра CORRONA, но данных о результатах терапии пока не представлено [18, 19]. У включенных в регистр больных псориазом и ПсА присутствовала разнообразная сочетанная коморбидная патология, спектр которой совпадает с таковой у пациентов нашего исследования: артериальная гипертензия – у 50%, дислипидемия и атеросклероз – у 25%, ожирение – у 40%, метаболический синдром – у 15%, сахарный диабет 2-го типа – у 15%, гепатит С и другие заболевания печени – у 40%. Предполагают, что наличие коморбидной патологии ассоциируется с более тяжелым течением ПсА. Действительно, при анализе исходных параметров нами были выявлены значимые прямые сильные корреляционные связи между активностью ПсА по индексу DAPSA и ЧБС с ИМТ, отражающим метаболические нарушения, который у большинства пациентов был повышенным. Эти данные согласуются с недавно представленным анализом влияния коморбидности на активность ПсА и «выживаемость» терапии иФНОα, проведенным в рамках крупного датского регистра DANBIO (n=1750).

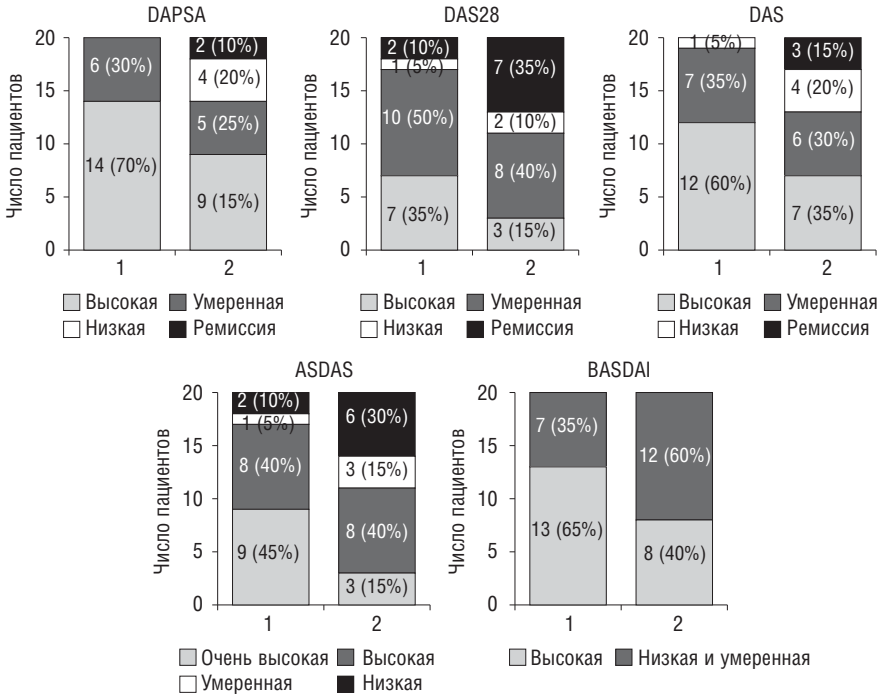


Рис. 2. Уровень активности ПсА по индексам DAPSA, DAS, DAS28, ASDAS и BASDAI исходно (1) и после 26 нед лечения АП (2)

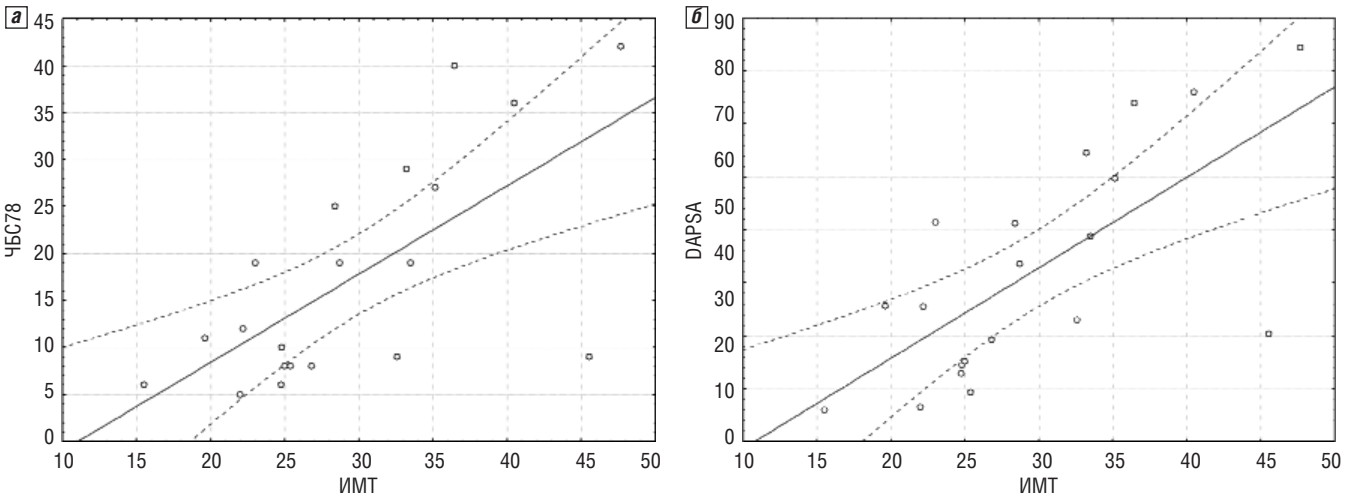


Рис. 3. Взаимосвязь исходных характеристик группы. *а* – ЧБС78 и ИМТ (r=0,663); *б* – DAPSA и ИМТ (r=0,672), все корреляции статистически значимы (p<0,05)

Авторы показали, что наличие сочетанной коморбидной патологии, оцениваемой по индексу коморбидности Чарлсона, значимо ассоциируется с более тяжелым течением ПсА, высокой активностью и худшим ответом на терапию ГИБП [20].

В рекомендациях по лечению ПсА, предложенных Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2019 г. [21], АП наряду с МТ и другими сБПВП отнесен к группе низкомолекулярных препаратов, назначаемых внутрь OSM (oral small molecules), что позволяет назначать АП пациентам с активным ПсА в первой линии терапии, что может быть особенно актуально для пациентов с коморбидными патологиями. Данный факт нашел отражение также в обновленной версии раздела «Показания» инструкции по применению препарата Отесла®, утвержденной Минздравом России 29.01.2019 г.

По результатам нашего исследования АП оказался эффективен в отношении периферического артрита, общей активности заболевания и маркеров воспалительной реакции (СОЭ, СРБ), что согласуется с ранее проведенными РКИ [7–11, 16, 17]. К 26-й неделе терапии АП отмечено значимое снижение всех индексов активности: DAPSA, DAS и DAS28. Низкой активности заболевания и ремиссии по DAPSA, DAS и DAS28 достигли 30; 35 и 45% больных соответственно. МАБ достигли 15% больных.

В исследовании ACTIVE [16, 22], где оценивали эффективность монотерапии АП у пациентов с ПсА, не получавших ранее ГИБП, показано значимое снижение активности заболевания по индексу DAS28, уменьшение ЧБС и ЧПС на фоне лечения; это согласуется с результатами нашей работы, в которой большинство пациентов не имели опыта приема ГИБП и получали только монотерапию АП (85%), что было связано с наличием НР на фоне лечения МТ в прошлом и противопоказаниями к его применению.

В отличие от РКИ PALACE, наше исследование выявило менее значимое улучшение симптомов спондилита по индексу BASDAI, а также снижение индекса активности ASDAS. Влияние на дактилиты и энтезиты оказалось не существенным, хотя в исследовании PALACE 3 отмечаются уменьшение числа пальцев с дактилитом (в среднем на 2,4) и снижение через 24 нед медианы индекса энтезитов MASES на 33,4% [11, 22, 23].

Динамика HAQ и DLQI у наших больных статистически незначима. Другие параметры субъективной оценки активности заболевания, такие как ОЗП и ОБП, при этом значимо снижались во время лечения.

Помимо значимого влияния на суставные проявления ПсА, АП показал эффективность по отношению к псориазу, приводя к снижению индекса BSA. В отличие от данных РКИ [8], значимых изменений в состоянии пораженных псориазом ногтевых пластин также не отмечалось, что, вероятно, связано с небольшой длительностью наблюдения.

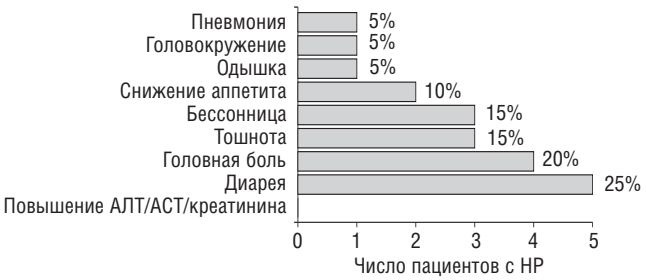


Рис. 4. НР во время терапии АП, число и доля (%) больных. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Полученные нами данные о значимом снижении активности ПсА по индексу DAS28, ЧБС/ЧПС, СРБ и распространенности псориаза по BSA совпадают с недавно опубликованными результатами наблюдательного исследования, проведенного в дерматологической клинике А.А. Кубановым и соавт. [24] среди 20 пациентов с псориазом, у 18 из которых отмечался ПсА.

АП показал общую хорошую переносимость. Пациенты сообщали о развитии в первые 2 нед терапии лишь незначительных НР, таких как кратковременная диарея, тошнота, головная боль; такие же НР наиболее часто встречались в исследовании PALACE [10, 11]. Развитие серьезной НР произошло лишь в одном случае (5%), при этом оно не было непосредственно связано с терапией АП. Связи между применением препарата и снижением активности иммунитета с повышением риска развития инфекционных заболеваний (в том числе активацией латентного туберкулеза) выявлено не было, что позволяет говорить о возможности назначения АП пациентам с латентным туберкулезом, частыми инфекционными заболеваниями в анамнезе, иммунодефицитными состояниями. Подтвердилось и отсутствие необходимости в мониторинге лабораторных показателей во время лечения АП (не было выявлено негативного влияния на функцию печени, почек и гематологические показатели). Недавно опубликовано одно сообщение об успешном и безопасном применении АП у пациента с ПсА в сочетании с вирусным гепатитом В и ВИЧ [25]. Данное наблюдение имеет большое практическое значение в связи с ростом числа случаев сочетанных вирусных инфекций среди больных псориазом и ПсА в клинической практике.

В исследованиях ESTEEM и PALACE не проводилась оценка влияния сопутствующих заболеваний на эффективность АП. В настоящей работе мы попытались выявить возможное воздействие таких состояний на результаты терапии и ее переносимость. При проведении анализа связи коморбидности с ответом на применение АП была показана возможность его назначения пациентам с сопутствующей патологией печени, кардиоваскулярными нарушениями и метаболическими расстройствами, а также с риском реактивации латентного туберкулеза или развития инфекций, так как не было обнаружено связи этих состояний с большим количеством НР при наблюдавшейся у большинства исследуемых значимой эффективности терапии.

Таким образом, в результате проведенного исследования эффективности и безопасности препарата АП у 20 пациентов с ПсА с различным клиническим анамнезом, предшествующей терапией и реакцией на ее проведение, подтвердились в целом хороший уровень переносимости препарата, его значимое воздействие на основные проявления заболевания и на общее состояние пациентов. Значимого влияния на энтезиты, дактилиты, а также псориаз ногтевых пластин не обнаружено, несмотря на улучшение этих показателей у отдельных пациентов.

В связи с небольшими объемом выборки и длительностью исследования, а также ограниченным количеством пациентов с определенными изучаемыми характеристиками данных результатов не может быть достаточно для обоснования выбора метода лечения в клинических случаях, сходных с исследуемыми. Тем не менее полученные сведения о применении АП в реальной практике существенно дополняют уже имеющуюся информацию о его эффективности и безопасности.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонифицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», номер 0514-2019-0009, утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-65.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027
2. Haque N, Lories R, de Vlam K. Comorbidies associated with psoriatic arthritis compared with non-psoriatic spondyloarthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016;43(2):376-82. doi: 10.3899/jrheum.141359
3. Shen J, Wong K-T, Cheng I, et al. Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1237-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210390
4. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Современная ревматология. 2017;11(1):19-22 [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22
5. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, et al. The incidence and predictors of infection in psoriasis and psoriatic arthritis: results from longitudinal observational cohorts. *J Rheumatol*. 2016;43(2):362-6. doi: 10.3899/jrheum.140067
6. Iannone F, Salaffi F, Fornaro M, et al. Influence of baseline modified Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCI) on drug survival and effectiveness of biological treatment in patients affected with Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis and Psoriatic arthritis in real-world settings. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e13013. doi: 10.1111/eci.13013
7. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049
8. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387-99. doi: 10.1111/bjd.14164
9. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
10. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
11. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
12. Busa S, Kavanaugh A. Drug safety evaluation of apremilast for treating psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):979-85. doi: 10.1517/14740338.2015.1031743
13. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
14. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573
15. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
16. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):690-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568
17. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1253-63. doi: 10.1093/rheumatology/key032
18. Strober B, Karki C, Mason M, et al. Characterization of disease burden, comorbidities, and treatment use in a large, US-based cohort: Results from the Corrona Psoriasis Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):323-32. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.012
19. Mease PJ, Rosenstein E, Feng H, et al. SAT0347 Baseline characteristics of patients with psoriatic arthritis initiated on apremilast in the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PSA/SPA) registry. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3361
20. Ballegard Ch, Dreyer L, Cordtz R, et al. Impact of Comorbidities on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in Psoriatic Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res*. 2018;4(70):592-9. doi: 10.1002/acr.23333
21. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019 Jan;71(1):5-32.
22. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Апремиласт: обновленные данные об эффективности и безопасности при длительном лечении больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):649-54 [Korsakova YuL, Korotaeva TV. Apremilast: an update on its efficacy and safety during long-term treatment of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):649-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-649-654
23. Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1–3 studies. *RMD Open*. 2018;4(1):1-11. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000669
24. Кубанов АА, Карамова АЭ, Артамонова ОГ. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):722-6 [Kubanov AA, Karamova AE, Artamonova OG. New opportunities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):722-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-722-726
25. Manfreda V, Esposito M, Campione E, et al. Apremilast efficacy and safety in a psoriatic arthritis patient affected by HIV and HBV virus infections. *Postgrad Med*. 2019 Jan 31:1-2. doi: 10.1080/00325481.2019.1575613 [Epub ahead of print].

Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом – исследование GO-COX. Предварительные результаты

Эрдес Ш.[1], Дубинина Т.В.[1], Агафонова Е.М.[1], Румянцева Д.Г.[1], Давидян С.Ю.[2], Земерова Е.В.[3], Куликов А.И.[4], Маркова О.Г.[5]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [3]БУ ХМАО «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия; [4]ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; [5]ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; [3]628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; [4]344015, Ростов-на-Дону, Западный жилой массив, ул. Благодатная, 170; [5]677005, Якутск, ул. Стадухина, 81

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia; [4]Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; [5]Yakutsk Republican Clinical Hospital, Yakutsk, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203; [3]40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk 628012; [4]170, Blagodatnaya St., Western Residential Community, Rostov-on-Don 344015; [5]81, Stadukhin St., Yakutsk 677005

Контакты: Шандор Эрдес; **123456_57@mail.ru**

Contact: Shandor Erdes; **123456_57@mail.ru**

Поступила 05.04.19

Цель исследования – оценить влияние голимумаба (ГЛМ) на клинические, функциональные и инструментальные проявления коксита при анкилозирующем спондилите (АС).
Материал и методы. В неинтервенционное проспективное когортное многоцентровое исследование GO-COX, проводимое в медицинских центрах Российской Федерации, включены 39 пациентов с АС (соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям) и кокситом (BASRI-hip 0–2), которым в качестве первого генно-инженерного биологического препарата был назначен ГЛМ по 50 мг ежемесячно. Статус пациентов оценивался до назначения ГЛМ, а также через 6 и 12 мес после начала лечения с помощью индексов BASFI, BASMI, ASDAS-СРБ и BASDAI. Для оценки проявлений коксита использовались данные рентгенограмм (BASRI-hip), ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах STIR и T1. Планируемая продолжительность наблюдения – 2 года. В настоящую публикацию вошли результаты наблюдения за 22 пациентами за 12 мес.
Результаты и обсуждение. На фоне терапии ГЛМ через 12 мес наблюдалась существенная положительная динамика индексов: уменьшение BASDAI в среднем на 3,28±1,62, ASDAS-СРБ на 2,20±0,95, BASFI на 2,52±2,09, BASMI на 1,41±1,50 (p<0,0001). Через год после назначения ГЛМ рентгенологический индекс BASRI-hip остался без изменений, от 40 до 60% пациентов не имели признаков коксита по данным МРТ и УЗИ.
Заключение. Терапия ГЛМ у больных АС и кокситом через 12 мес обеспечивает уменьшение клинических и инструментальных признаков коксита по данным МРТ и УЗИ (значимое снижение доли пациентов с субхондральным костным отеком и внутрисуставным выпотом), а также эффективно подавляет другие проявления воспалительной активности.
Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; голимумаб; коксит; исследование GO-COX.
Для ссылки: Эрдес Ш, Дубинина ТВ, Агафонова ЕМ и др. Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом – исследование GO-COX. Предварительные результаты. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):307-311.

TIME COURSE OF CHANGES IN THE CLINICAL AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS OF COXITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING GOLIMUMAB THERAPY: A GO-COX STUDY. PRELIMINARY RESULTS

Erdes Sh.[1], Dubinina T.V.[1], Agafonova E.M.[1], Rumyantseva D.G.[1], Davidyan S.Yu.[2], Zemerova E.V.[3], Kulikov A.I.[4], Markova O.G.[5]

Objective: to evaluate the effect of golimumab (GLM) on the clinical, functional, and instrumental manifestations of coxitis in ankylosing spondylitis (AS).
Subjects and methods. The non-interventional prospective multicenter cohort study GO-COX conducted in the medical centers of the Russian Federation enrolled 39 patients with AS (meeting the modified New York criteria) and coxitis with BASRI-hip score 0–2, who were prescribed GLM as the first biologic agent at a dose of 50 mg per month. The patient's health status was assessed using the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-Reactive Protein (ASDAS-CRP), and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) before and at 6 and 12 months after GLM treatment initiation. Based on the data of radiographs (the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index (BASRI-hip) scoring system), ultrasonography (USG), and STIR and T1 magnetic resonance imaging (MRI), the investigators assessed the manifestations of coxitis. The planned follow-up duration was 2 years. This paper includes 12-month follow-up results in 22 patients.
Results and discussion. At 12 weeks of GLM therapy, there were significant positive index changes: a decrease in BASDAI by an average of 3.28±1.62, in ASDAS-CRP by 2.20±0.95, in BASFI by 2.52±2.09, and in BASMI by 1.41±1.50 (p<0.0001). One year after GLM therapy initiation, the BASRI-hip values remained unchanged; 40 to 60% of patients had no MRI and USG signs of coxitis.
Conclusion. At 12 weeks, GLM therapy in patients with AS and coxitis provided a reduction in the clinical and instrumental signs of coxitis, as evidenced by MRI and USG (a significant decline in the proportion of patients with subchondral bone edema and intraarticular effusion), and also effectively suppressed other manifestations of inflammatory activity.
Keywords: ankylosing spondylitis; golimumab; coxitis; GO-COX study.
For reference: Erdes Sh, Dubinina TV, Agafonova EM, et al. Time course of changes in the clinical and instrumental manifestations of coxitis in patients with ankylosing spondylitis during golimumab therapy: a GO-COX study. Preliminary results. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):307-311 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-307-311

Коксит – это одно из характерных клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС). Его развитие приводит к ухудшению функции опорно-двигательного аппарата и нередко обусловливает необходимость эндопротезирования тазобедренного сустава (ТБС) на конечной стадии процесса.

Поражение ТБС при АС, по данным зарубежных регистров [1], наблюдается у 24–36% пациентов, а по данным отечественного эпидемиологического исследования [2] его частота достигает 56%.

Компонентами коксита могут быть синовит, энтезит и воспалительное поражение костного мозга костей сустава [3]. Клинические характеристики коксита включают типичную паховую (ингвинальную) боль с ограничением или болезненностью движений в ТБС. Коксит обычно ассоциирован с более тяжелым течением АС. Известно, что у пациентов с кокситом показатели индекса BASFI хуже, чем у пациентов без поражения ТБС [4], а в недавно проведенном исследовании [5] было показано, что потеря трудоспособности и инвалидизация у больных АС с поражением ТБС наступают быстрее, чем у пациентов без коксита.

Согласно действующим международным рекомендациям, лечение АС с кокситом и без него не различается и включает лечебную физкультуру, фармакологическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, сульфасалазин, генно-инженерные биологические препараты – ГИБП) и, на конечном этапе его прогрессирования, эндопротезирование ТБС [4]. При анализе трех баз данных пациентов с АС (бельгийской ASPECT, n=847; испанской REGISPONSER, n=1405, и ибероамериканской RESPONDIA, n=466) было показано, что 5–8% пациентов с АС выполняется эндопротезирование ТБС, в том числе 47% – двустороннее. Если заболевание длится >30 лет, частота эндопротезирования по крайней мере одного ТБС составляет 12–25% [1]. Исследователи, анализировавшие Норвежский артропластический регистр, отметили, что в 2003–2010 гг. наблюдалась тенденция к уменьшению частоты операций по замене ТБС в группе АС по сравнению с группой пациентов с остеоартритом. Авторы считают, что данная тенденция была связана с широким внедрением ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα) в клиническую практику [6].

Количество исследований, посвященных лечению коксита при АС, очень ограниченно, и все они касаются терапии иФНОα.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR по лечению АС, действовавшим до 2015 г., терапия иФНОα должна была назначаться пациентам с постоянно высокой активностью заболевания, сохранявшейся несмотря на традиционную терапию [7]. Нам удалось обнаружить три работы, касающиеся применения ингибиторов ФНОα для лечения коксита при АС, которые были опубликованы до 2016 г.

Первая [8] описывала результаты проспективного наблюдения 56 пациентов с АС и кокситом, получавших этанерцепт в комбинации с метотрексатом. Через 12 мес после начала терапии отмечалось существенное улучшение по оценочной шкале Харриса для ТБС, индексам BASDAI, BASFI, уровню С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ ($p<0,001$ по всем параметрам). Однако данные инструментальных методов исследования не представлены.

Во второй работе F. Lian и соавт. [9] также представили результаты 12-месячного лечения коксита у 92 пациентов с АС этанерцептом в комбинации с метотрексатом. Авторы также наблюдали значительное улучшение по шкале Харриса, индексам BASDAI, BASFI, СОЭ и уровню СРБ после 12 мес терапии ($p<0,05$ по всем параметрам). При этом индекс BASRI-hip остался без изменений. По данным МРТ изначально синовиальный выпот присутствовал в 93 ТБС, а через год – в 13 ТБС [9]. Другие изменения, выявлявшиеся при МРТ, не были описаны авторами.

Третья публикация содержала данные ретроспективного исследования, анализирующего клинические (BASDAI, BASFI) и рентгенологические (BASRI-hip, средняя ширина суставной щели) показатели у 23 пациентов, получавших инфликсимаб в среднем в течение 6±2,5 года. BASDAI и BASFI на фоне лечения улучшились в среднем с 6,3 и 6,9 до 1,67 и 3,3 соответственно, в то время как BASRI-hip и ширина суставной щели за время наблюдения не менялись. Авторы предположили, что иФНОα способны сдерживать связанное с кокситом структурное прогрессирование при АС, но подчеркнули, что требуются проспективные исследования с длительностью наблюдения ⩾2 лет для подтверждения данного предположения [10].

Учитывая вышесказанное, в 2015 г. нами было запланировано «Проспективное наблюдательное исследование с целью оценить клинические и радиологические проявления коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибитором ФНО альфа Симпони® (голимумаб)» – исследование GO-COX. Препарат Симпони® (голимумаб – ГЛМ) зарегистрирован в Российской Федерации для лечения АС, что позволяло изучить влияние препарата на течение коксита при этом заболевании.

Первичной целью исследования являлась оценка динамики функционального статуса у пациентов с кокситом при АС по индексу BASFI на фоне терапии ГЛМ в течение 12 мес в реальной клинической практике.

Вторичной целью исследования являлась оценка динамики активности заболевания и рентгенологического индекса BASRI-hip в этой группе больных.

Материал и методы

Данная работа является неинтервенционным проспективным наблюдательным многоцентровым когортным исследованием, проводимым в медицинских центрах Российской Федерации.

Пациенты, участвующие в данном исследовании, после подписания формы информированного согласия получали лечение и проходили диагностические процедуры в соответствии с действующей клинической практикой и решениями их лечащего врача.

Во время визитов, проводившихся в ходе исследования, выполнялось общепринятое обследование. Проведение дополнительных процедур, кроме тех, которые используются в рутинной клинической практике, не планировалось.

Пациенты проходили скрининг и отбирались согласно критериям включения и исключения до начала исследования. Исследовательские центры хранят список всех пациентов, прошедших скрининг, с обоснованиями включения/исключения пациентов, вошедших в исследование.

В исследование включались пациенты с АС и коксит, которым впервые был назначен ГЛМ в рамках реальной клинической практики. Больные обследовались до лечения и впоследствии каждые 6 мес (±6 нед).

Во время первого визита регистрировались возраст, пол, статус занятости, продолжительность симптомов АС и коксита, сопутствующие заболевания согласно обычной практике. Уровень СРБ измерялся как часть обычного скрининга пациентов до инициации биологической терапии в клинической практике.

Также во время первого визита регистрировались результаты определения HLA-B27. У большинства пациентов с АС данный анализ проводился как часть диагностического обследования в обычной клинической практике.

Для оценки статуса больного использовали следующие индексы, рекомендованные для реальной клинической практики: BASFI, BASMI, ASDAS-СРБ и BASDAI. Данные показатели оценивались во время исходного визита и затем каждые 6 мес.

Изначально поражение ТБС по рентгенограммам костей таза оценивали специалисты в исследовательских центрах, а затем два независимых эксперта (сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Индекс BASRI-hip оценивали исходно и через 12 мес.

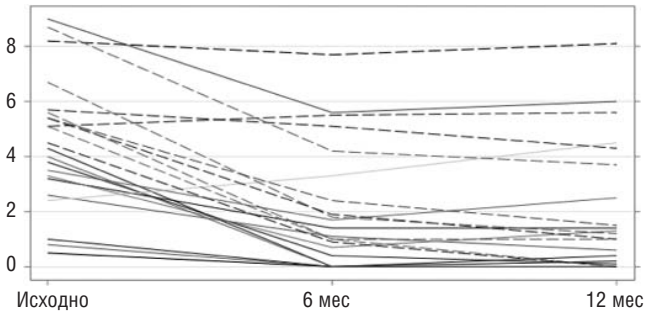


Рис. 1. Динамика BASFI за 12 мес наблюдения (n=22). Каждая линия на диаграмме соответствует отдельному пациенту (на рис. 1–4)

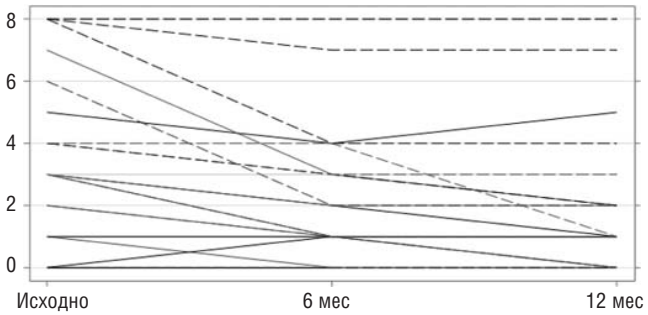


Рис. 2. Динамика BASMI за 12 мес наблюдения (n=22)

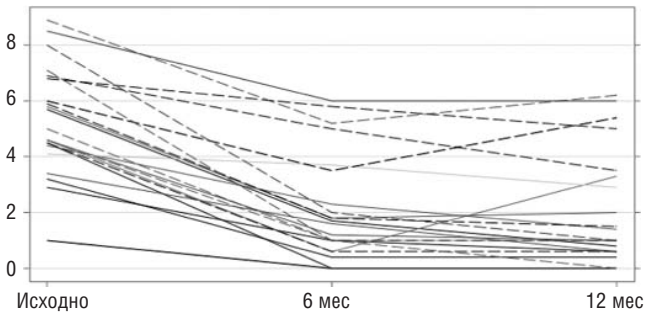


Рис. 3. Динамика BASDAI за 12 мес наблюдения (n=22)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в режимах STIR (short tau inversion recovery) и T1 и ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС часто используются в рутинной клинической практике. Они выполнялись во время первого визита и через 6 и 12 мес.

Продолжительность исследования составила приблизительно 36 мес (в течение 12 мес проводился набор пациентов плюс 24 мес последующего наблюдения с промежуточным статистическим анализом на 12-м месяце).

Настоящее сообщение обобщает данные пациентов, которые находились под наблюдением ⩾12 мес.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям.
3. Коксит с показателем BASRI-hip от 0 до 2.
4. Наличие показаний для назначения ГЛМ.
5. Подписанная форма информированного согласия пациента.

Пациент включался в исследование после того, как лечащий врач принимал решение о назначении ГЛМ, но до начала лечения препаратом.

Пациенты не включались в исследование, если они отвечали любому из следующих *критериев исключения*:

1. Предыдущее применение иФНОα или других ГИБП для лечения какого-либо заболевания.
2. Любое противопоказание к применению ГЛМ согласно инструкции по его медицинскому применению.
3. BASRI-hip >2.
4. Любое противопоказание к проведению МРТ, например наличие эндопротеза ТБС или кардиостимулятора.

В исследуемую когорту было включено 39 больных, три из которых выбыли досрочно из исследования в связи с недостаточной эффективностью препарата, а 22 наблюдались ⩾12 мес к моменту промежуточного анализа. Средний возраст включенных в анализ 22 пациентов составил 34,1±10,0 года. Среди них было 72,7% мужчин; 86,4% больных были HLA-B27-позитивными. Медиана продолжительности симптомов коксита составила 38,1 [4; 48] мес. Энтезиты имели 12 (54,5%) больных, артрит – 2 (9,1%), увеит – 4 (18,2%), псориаз – 2 (9,1%) и воспалительные заболевания кишечника – 2 (9,1%). Из 22 больных 21 принимал НПВП, 13 (59%) – базисные противовоспалительные препараты и 3 (13%) – глюкокортикоиды.

Статистический анализ. Количественные переменные тестировались на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Гипотеза равенства расхождений проверялась с использованием критерия Левена. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде M±δ, а показатели за пределами нормального распределения – Me [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные представлены в процентах. Количественные переменные, удовлетворяющие критериям нормального распределения, и равенство переменных сравнивали, используя парный t-критерий Стьюдента. Знаковый ранговый критерий Уилкоксона применялся для сравнения количественных переменных, не удовлетворяющих критерию нормального рас-

пределения или равенства переменных. Сравнительный анализ количественных переменных проводился с использованием критерия χ^2. Если по крайней мере один из абсолютных показателей был <5, применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Результаты

Динамику функционального индекса BASFI 22 пациентов за 12 мес можно видеть на рис. 1.

Среднее значение BASFI у 22 больных во время исходного визита составляло 4,49±2,35 и за 12 мес улучшилось в среднем на 2,52±2,09 (p<0,0001), т. е. по данному субъективному показателю функциональные возможности пациентов увеличились практически на 60%.

Метрологический индекс BASMI, который, как и BASFI, объективно отражает функцию позвоночника, также значимо улучшился (рис. 2). Среднее его значение в начале исследования составило 3,45±2,61, а через 12 мес снизилось на 1,41±1,50 (p=0,002), что соответствует улучшению подвижности позвоночника примерно на 40%.

Помимо структурных изменений позвоночника, на его подвижность, как известно, влияет и активность болезни. Индекс BASDAI у большинства пациентов снизился (рис. 3). Во время первого визита он составлял в среднем 5,29±1,92, а через год уменьшился на 3,28±1,62 (p<0,0001).

Значимое изменение наблюдалось и по индексу ASDAS-СРБ (рис. 4): в начале исследования его среднее значение составляло 3,95±1,06, а через 12 мес снизилось на 2,20±0,95 (p<0,0001).

У 22 пациентов исходное значение BASRI-hip в левом ТБС составило в среднем 1,32±0,79, а в правом 1,36±0,84. После 12 мес лечения ГЛМ существенной динамики рентгенологического прогрессирования не наблюдалось: медиана изменения – 0; среднее изменение – 0,28 (0,46) и 0,11 (0,68) в левых и правых ТБС.

На рис. 5 и 6 представлены данные МРТ и УЗИ ТБС исходно и через 6 и 12 мес наблюдения.

Можно отметить, что по данным и УЗИ, и МРТ очевидна тенденция уменьшения доли пациентов с признаками воспаления (почти в 2 раза). Особенно заметна динамика в отношении субхондрального отека (МРТ) и внутрисуставного выпота (УЗИ и МРТ): исходно более 40% имели синовит ТБС, в то время как через 6 мес их стало 24%, а еще через 6 мес – 11%, т. е. их число уменьшилось практически в 4 раза. Частота энтезитов хотя и снизилась, но не столь разительно: 24% исходно, 19% – через 6 мес и 11% – к 12-му месяцу наблюдения. Эти различия не достигали статистической значимости, что может быть связано с небольшим объемом выборки.

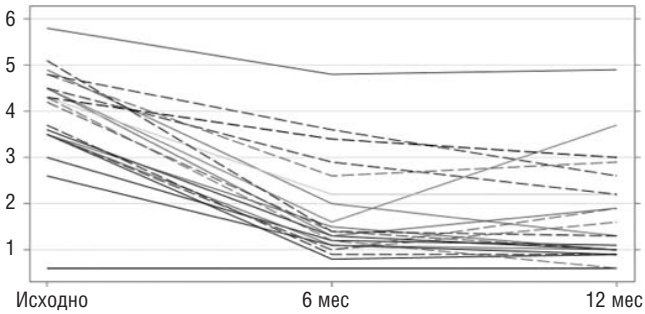


Рис. 4. Динамика ASDAS-СРБ за 12 мес наблюдения (n=22)

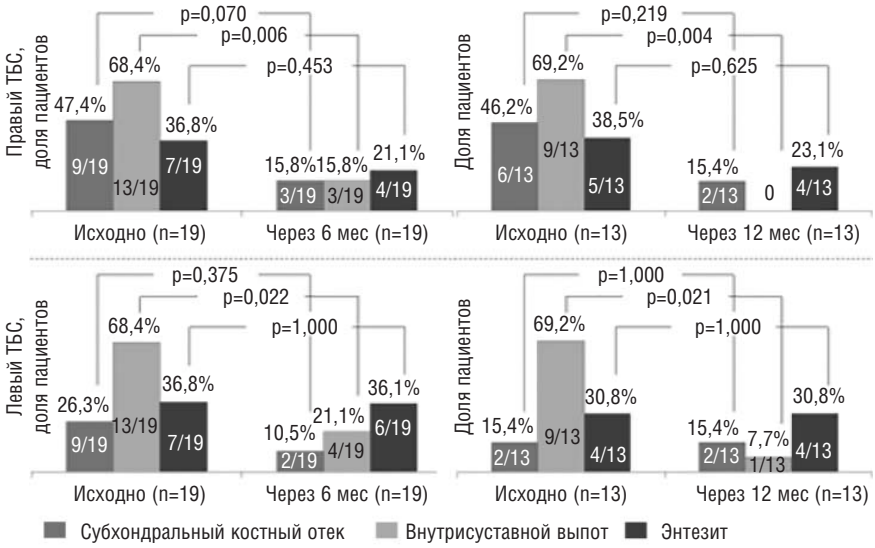


Рис. 5. Признаки коксита на МРТ через 6 и 12 мес наблюдения. Здесь и на рис. 6: в числителе – число пациентов с данным признаком, в знаменателе – число пациентов, которым удалось провести данное исследование в реальной практике

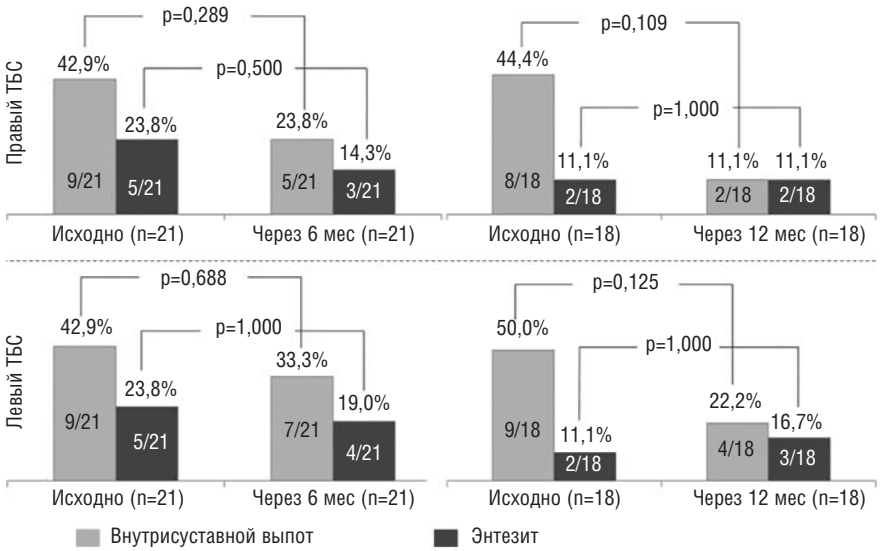


Рис. 6. Признаки воспаления на УЗИ через 6 и 12 мес наблюдения от исходного уровня в правом и левом ТБС

Обсуждение

Эффективность ГЛМ при АС – хорошо известный факт, и наши данные подтвердили результаты исследования GO-RAISE, опубликованные несколько лет назад [11, 12]. Как и в GO-RAISE, в настоящем исследовании GO-COX отмечалось улучшение функциональных возможностей пациентов, которые оценивались по индексам BASFI и BASMI, а также снижение активности АС по BASDAI. Однако, к сожалению, в исследовании GO-RAISE субанализ по влиянию лечения на течение самого коксита не проводился.

Специально изучению эффективности ГИБП у больных АС с кокситами, как мы упоминали выше, посвящено мало работ. В них была зафиксирована положительная динамика не только индексов активности, но и функциональных тестов. В недавно проведенном в Китае исследовании, кроме того, было показано, что у пациентов с кокситами на фоне проводимой терапии ГИБП [12] уже через 13 нед значительно уменьшается внутрисуставной выпот и значимо уменьшается гиперплазия синовиальной оболочки. Сходные результаты получены и в нашей работе – более чем у половины пациентов имевшийся на момент включения синовит ТБС к концу анализируемого срока наблюдения был полностью подавлен. Что важно, в нашем исследовании также было показано, что с течением времени на фоне лечения ГЛМ разрешались и энтезиты в области ТБС.

Таким образом, данные промежуточного анализа эффективности ГЛМ у больных АС с кокситом показали, что помимо снижения общей активности заболевания и улучшения функциональных возможностей он обеспечивал также и уменьшение воспалительных изменений в области ТБС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
3. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):500-5 [Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):500-505 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505
4. Vander Cruyssen B, Vastesaeger N, Collantes-Estevez E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04
5. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422
6. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al. Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1194-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203963
7. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
8. Wang D, Ma L, Wu D. Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):531-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.023
9. Lian F, Yang X, Liang L, et al. Treatment efficacy of etanercept and MTX combination therapy for ankylosing spondylitis hip joint lesion in Chinese population. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1663-7. doi: 10.1007/s00296-011-1844-8
10. Konsta M, Sfikakis PP, Bournia VK, et al. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1229-32. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x
11. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:661-7. doi: 10.1136/ard.2011.154799
12. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969
13. Li J, Wang X, Han Z, et al. Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be ffective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(3):510-5. doi: 10.1177/0394632016656013

Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите

Князева Л.А.[1], Дамьянов Н.[2], Князева Л.И.[1], Мещерина Н.С.[1], Горяйнов И.И.[1], Степченко М.А.[1], Бобынцев Я.И.[1], Рудаков О.С.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; [2]Кафедра внутренней медицины Белградского университета, Институт ревматологии, Белград, Сербия
[1]305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; [2]Сербия, Белград

[1]Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; [2]Department of Internal Medicine, University of Belgrade, Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia
[1]3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia; [2]Belgrade, Serbia

Контакты:
Лариса Александровна Князева;
kafedra_n1@bk.ru

Contact:
Larisa Knyazeva;
kafedra_n1@bk.ru

Поступила 05.04.19

Цель исследования – оценить влияние голимумаба (ГЛМ) на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных анкилозирующим спондилитом (АС).
Материал и методы. Обследовано 42 пациента с развернутой стадией АС, старше 18 лет, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), с длительностью заболевания ⩽5 лет. Проводилась визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки, исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, пробу с реактивной гиперемией до лечения и после 104 нед терапии.
Результаты и обсуждение. У больных АС без сопутствующей кардиоваскулярной патологии обнаружены признаки субклинического поражения магистральных артерий, сопровождающегося нарушением вазорегулирующей функции эндотелия как мелких резистивных, так и крупных мышечных артерий, увеличением толщины комплекса интима–медиа (КИМ) и индекса жесткости общей сонной артерии (ОСА); повышением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), выраженность изменений которых коррелировала с длительностью и активностью заболевания по индексу ASDAS; показателями модифицированного теста Шобера, ротации в шейном отделе позвоночника и расстояния от козелка до стены. Лечение ГЛМ у больных АС помимо снижения индекса ASDAS сопровождалось статистически значимым увеличением индекса окклюзии по амплитуде до контрольных значений и показателя сдвига фаз между каналами в среднем в 2 раза (p<0,01) в сравнении с исходным; уменьшением толщины КИМ ОСА в среднем на 20% (p=0,01) и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла на 31% (p=0,01). По данным контурного анализа пульсовой волны после 104 нед терапии ГЛМ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI в среднем в 5 раз (p<0,001), в 1,3 раза (p<0,01) и в 2 раза (p<0,05) соответственно в сравнении с исходными показателями, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями.
Заключение. Терапия ГЛМ у больных АС помимо эффективного снижения воспалительной активности обеспечивает восстановление функции эндотелия как в системе мелких резистивных сосудов (повышение индекса окклюзии по амплитуде), так и в крупных мышечных артериях (увеличение величины сдвига фаз между каналами), а также оказывает вазопротективное действие на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижение индексов AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI).
Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; артериальная ригидность; голимумаб; толщина комплекса интима–медиа; контурный анализ пульсовой волны; эндотелиальная дисфункция.
Для ссылки: Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ и др. Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):312-317.

EFFECT OF GOLIMUMAB ON ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION AND ARTERIAL STIFFNESS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Knyazeva L.A.[1], Damjanov N.[2], Knyazeva L.I.[1], Meshcherina N.S.[1], Goryainov I.I.[1], Stepchenko M.A.[1], Bobyntsev Ya.I.[1], Rudakov O.S.[1]

Objective: to evaluate the effect of golimumab (GLM) on endothelial vasomotor function and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis (AS).
Subjects and methods. A total of 42 patients with advanced-stage AS, who were older than 18 years and met the 1984 modified New York criteria with a disease duration of ⩽5 years, were examined. The investigators visualized carotid arteries to determine local vascular wall stiffness, studied regional arterial stiffness to assess a pulse wave contour analysis, and a reactive hyperemia test before and after 104-week therapy.
Results and discussion. RA patients without cardiovascular comorbidity were found to have signs of subclinical great artery involvement accompanied by endothelial vasoregulatory dysfunction in both the small resistance and large muscular arteries; by increases in common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT) and stiffness index (SI); by rises in peripheral augmentation index (AIp), SI and reflection index (RI), the intensity of a change in which correlated with disease duration and activity assessed by ASDAS; as well as with the modified Schober test value, cervical rotation, and tragus-to-wall distance. In addition to a decrease in the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), GML treatment in patients with AS caused a statistically significant increase in the amplitude occlusion index to the control values and a rise in the phase shift between the channels by an average of 2 times (p<0.01) as compared to the baseline values; a decrease in CCA IMT by an average by 20% (p=0.01) and in the local stiffness of the (carotid) vascular bed by 31% (p=0.01). The pulse wave contour analysis after 104-week GLM therapy revealed that AIp, SI and RI decreased by an average of 5 (p<0.001), 1.3 (p<0.01), and 2 (p<0.05) times, respectively, with the remaining statistically significant differences from the control values.
Conclusion. In addition to the effectively reduced inflammatory activity, GLM therapy in patients with AS provides restoration of endothelial function in both the small resistance vessels (an increase in the amplitude occlusion index) and the large muscular arteries (a rise in the phase shift between the channels) and also has a vasoprotective effect on the wall of large elastic vessels (reductions in CCA IMT, SI, AIp, and SI) and small muscular arteries (a decrease in RI).

Keywords: ankylosing spondylitis; arterial stiffness; golimumab; intima-media thickness; pulse wave contour analysis; endothelial dysfunction.
For reference: Knyazeva LA Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on endothelial vasomotor function and arterial stiffness in ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):312-317 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-312-317

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС – потенциально опасное инвалидизирующее заболевание, имеющее разнообразные клинические проявления, с доказанным высоким кардиоваскулярным риском (КВР) [2–5].

В ряде эпидемиологических исследований продемонстрировано, что при АС общая смертность в 1,6–1,9 раза выше, чем у населения в целом, а риск развития острых коронарных, цереброваскулярных и тромбоэмболических осложнений повышен на 30–50% по сравнению с общей популяцией [6, 7]. При этом именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при АС являются одной из ведущих причин танатогенеза и снижения качества жизни [8–10].

Полагают, что повышенная кардиоваскулярная заболеваемость и летальность при АС обусловлены, прежде всего, хроническим воспалением, действующим независимо или синергически с традиционными факторами риска (ТФР), такими как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и курение, представляющие собой важные модифицируемые факторы патогенеза атеросклероза [5, 11–13]. Считается также, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижение физической активности, генетические особенности и более высокая частота метаболического синдрома (МС) в популяции пациентов с АС являются дополнительными факторами риска [14, 15].

Благодаря происходившему в последние годы совершенствованию методов визуализации появилась возможность выявления связанных с атеросклерозом изменений сосудистого русла на самых ранних – субклинических – стадиях заболевания. Наиболее широко применяемыми в настоящее время неинвазивными методами являются измерение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА), которое дает возможность оценить начальные структурные изменения в артериальной стенке; определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) для диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД), предшествующей морфологическим изменениям сосудов и являющейся первым шагом в развитии атеросклероза, а также контурный анализ пульсовой волны, позволяющий охарактеризовать упруго-эластические свойства сосудистой стенки на различных участках артериального русла. В целом ряде исследований, ранее выполненных в популяции больных с АС, было показано наличие ЭД [16, 17], утолщения КИМ ОСА [7, 18] и увеличения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как маркера артериальной ригидности (АР) [17]. Однако данные положения не нашли подтверждения в работах других авторов [13, 19]. Кроме того, до настоящего времени окончательно не определены детерминанты субклинического поражения сосудистой стенки у больных АС, включая влияние как ТФР, так и факторов, обусловленных самим заболеванием, включая возраст, продолжительность АС, курение, индекс массы тела (ИМТ), оценку боли и активности заболевания, BASDAI, BASFI, СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), носительство HLA-B27, применение противовоспалительных препаратов и др.

С учетом противоречивости полученных к настоящему времени данных о распространенности субклинического атеросклероза при АС и механизмах его прогрессирования, представляется целесообразным дальнейшее изучение особенностей патогенеза микро- и макрососудистого повреждения при АС.

Актуальность проблемы раннего выявления негативного влияния ревматологической патологии на КВР обусловлена возможностью определения маркеров субклинического поражения сосудистой стенки для оценки риска развития ближайших сердечно-сосудистых катастроф и влияния на них различных групп противовоспалительных препаратов, используемых в лечении АС, что особенно важно, поскольку позволит разработать программы профилактики ССЗ.

Известно, что ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе АС является фактор некроза опухоли α (ФНОα), который также имеет существенное значение в патогенезе ЭД, клеточно-опосредованного повреждения эндотелия. В свою очередь ЭД, посредством нарушения регуляции выработки NO, способствует прогрессированию атеросклероза и является предиктором долгосрочного КВР [10, 19–22].

Принимая во внимание роль ФНОα в патогенезе как АС, так и атеросклероза [12], можно предположить, что ингибиторы ФНОα способны эффективно воздействовать на развитие и прогрессирование субклинического поражения артериального русла, снижая КВР. В настоящее время доказано, что такая терапия может существенно замедлять прогрессирование АС [23]. При этом исследователи подчеркивают предварительный характер сведений о ее вазопротективных свойствах и влиянии на КВР [7, 17], поскольку имеющиеся данные получены в исследованиях с коротким периодом наблюдения, в которые включались небольшое количество больных [24–26]. Голимумаб (ГЛМ) остается наименее изученным в контексте влияния на ЭД и АР при АС, поэтому настоящее исследование направлено на получение более полной характеристики терапевтического потенциала препарата и оптимизацию стратегии лечения заболевания с учетом имеющегося КВР.

Цель исследования – оценить влияние ГЛМ на вазомоторную функцию эндотелия и АР у больных АС.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом КГМУ.

В исследование включено 42 пациента старше 18 лет, с развернутой стадией АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [1], с длительностью заболевания ⩽5 лет, которые подписали информированное согласие на участие в нем. Клиническая характеристика больных АС представлена в табл. 1.

Критерии включения: высокая активность заболевания (BASDAI >4 или ASDAS >2,1); недостаточная эффективность (или непереносимость) двух предшествующих НПВП,

назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом ⩾4 нед при аксиальном варианте, или сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите; рецидивирующий/хронический увеит и/или быстропрогрессирующий коксит вне зависимости от активности заболевания; наличие признаков активного воспаления по данным МРТ КПС; благоприятное соотношение пользы/риска при назначении ГЛМ.

Критерии исключения: боль в нижней части спины травматического характера или острая боль в нижней части спины (продолжительностью ⩽3 мес), наличие любой коморбидной патологии, включая дислипидемию, атеросклеротические бляшки (АТБ) в сонных артериях, АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет (СД), инфекционные процессы любой локализации, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, патологию почек (уровень креатинина >133 мкмоль/л) и печени (уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) менее чем за 4 нед до рандомизации, прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе >20 мг/сут, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.

Для определения активности АС использовались индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) и ASDAS-СРБ (AS Disease Activity Score); функциональные нарушения оценивали по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Группу контроля составили 26 практически здоровых лиц, медиана возраста – 38,8 [31,6; 46,7] года, 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания.

Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла выполняли визуализацию ОСА с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10-минутного отдыха пациента на ультразвуковом комплексе Acuson X /10, оснащенном линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины КИМ ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [27]. Оценка структурно-функциональных свойств ОСА включала определение индекса жесткости (stiffnes index β), характеризующего локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле:

$$\beta = \log (САД/ДАД)/(\Delta Д/Д) \text{ (усл. ед.)},$$

где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; ΔД – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу [28].

Исследование АР и эндотелиальной функции включало оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [29]. Протокол исследования: контурный анализ пульсовой волны проводился в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном положении сидя, с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (Alp, augmentation index). В ходе выполнения окклюзионной пробы анализировались индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Все включенные в исследование пациенты с АС получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в 4 нед в один и тот же день недели. Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Оценка ответа на терапию проводилась не ранее чем через 12 нед от ее начала и далее каждые 3 мес, основывалась на динамике индекса ASDAS-СРБ: снижение ASDAS ⩾1,1 расценивалось как клинически значимое; снижение ASDAS ⩾2,0 – как значительное улучшение [1]. Оценку вазомоторной функции эндотелия и параметров АР у больных АС проводили дважды: до лечения и после 104 нед терапии ГЛМ.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных про-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Возраст, годы, M±δ	37,58±11,7
Мужчины/женщины, n (%)	28 (66,7) / 14 (33,3)
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [4,6; 6,8]
ASDAS-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [3,6; 5,4]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,3 [18,3; 35,4]
СРБ, мг/дл, M±δ	22,39±3,80
Выраженность ограничения подвижности осевого скелета 0 / 1 / 2, n:	
боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника	28/12/2
расстояние от козелка до стены	28/12/2
сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера)	30/10/2
максимальное расстояние между лодыжками	26/15/1
ротация в шейном отделе позвоночника	28/12/2
Стадия сакроилиита по Келлгрену, I/II/III/IV, n	0/26/10/6
Проявления сакроилиита по данным МРТ КПС, n:	
активное воспаление: отек костного мозга / синовит / капсулит / энтезит	42/12/10/28
хроническое поражение: эрозии / склероз / отложение жира / анкилоз	38/12/12/10
Внеаксиальные проявления: периферические артриты / коксит / энтезиты / дактилит, n	28/10/24/0
Внескелетные проявления: увеит / воспалительные заболевания кишечника / псориаз, n	4/0/0
HLA-B27-позитивный / HLA-B27-негативный, n	34/8
Функциональный класс: I/II/III/IV, n	0/6/34/2
Предшествующая терапия: НПВП / сульфасалазин / метотрексат, n	36/21/4
Кардиоваскулярный профиль:	
индекс SCORE, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,31 [0,04; 0,90]
курящие, n (%)	16 (38,1)
САД исходно, мм рт. ст., M±δ	125,2±11,3
ДАД исходно, мм рт. ст., M±δ	75±7,2
общий ХС, ммоль/л, M±δ	4,33±1,18
ИМТ, кг/м^2, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,3 [22,7; 30,6]

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС – холестерин.

грамм Microsoft Excel и Statistica Base for Windows версия 6.0 (StatSoft Inc., США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные результаты представлены в виде M±δ или Me [25-го; 75-го перцентилей] при распределении, отличном от нормального. Качественные показатели представлены в виде абсолютных частот и в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп). Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали p=0,05.

Результаты

По результатам пробы с реактивной гиперемией установлено, что после 5-минутной окклюзии имеет место снижение постокклюзионной амплитуды сигнала (ПАС) у 85,7% больных АС (n=36). Определение индекса окклюзии и величины сдвига фаз между каналами у больных АС показало снижение данных показателей в среднем в 1,7 раза (p<0,05) и в 2,5 раза (p<0,01) соответственно по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нарушении вазорегулирующей функции эндотелия как мелких резистивных, так и крупных мышечных артерий (табл. 2).

При дуплексном сканировании у больных АС нами выявлены признаки субклинического атеросклероза ОСА: увеличение толщины КИМ ОСА и повышение индекса жесткости ОСА, значения которых в среднем в 1,6 раза (p<0,01) и в 2 раза (p<0,01) соответственно превышали показатели контрольной группы (см. табл. 2).

В ходе контурного анализа пульсовой волны у всех пациентов с АС индекс Alp имел положительные значения, что свидетельствует о существенном увеличении отраженной волны и, следовательно, о высокой ригидности артерий. Также у обследованных нами больных наблюдалось статистически значимое повышение индексов SI и RI в среднем в 1,7 раза (p<0,01) и 2,5 раза (p<0,01) соответственно в сравнении с контролем.

Толщина КИМ ОСА отрицательно коррелировала с индексом окклюзии по амплитуде и показателем сдвига фаз между каналами (r=-0,56; p<0,01 и r=-0,48, p<0,001 соответственно); положительно – с индексами AIp и SI (r=0,54; p<0,01 и r=0,74, p<0,01 соответственно). Кроме того, толщина КИМ ОСА и индекс SI положительно коррелировали с длительностью заболевания (r=0,55; p<0,01 и r=0,52, p<0,05 соответственно), величиной индекса ASDAS (r=0,69; p<0,001 и r=0,64, p<0,01), показателями модифицированного теста Шобера (r=-0,65; p<0,01 и r=-0,60, p<0,01), ротации в шейном отделе позвоночника (r=-0,52; p<0,05 и r=-0,61, p<0,01) и расстояния от козелка до стены (r=0,51; p<0,05 и r=0,64, p<0,01 соответственно).

Через 104 нед после назначения ГЛМ у 26 (63,4%) пациентов была достигнута ремиссия заболевания. Еще у 15 (36,6%) отмечалось значимое и у 10 из этих 15 – значительное улучшение. При этом МРТ КПС не выявила признаков активного воспаления, таких как отек костного мозга, синовит, капсулит, энтезит, у 29 (70,7%) больных. За период наблюдения только один больной был исключен из исследования после 6 мес терапии в связи с появлением псориазоподобной сыпи в области плечевого пояса, которая полностью регрессировала спустя 3 нед после отмены препарата. В ходе длительного наблюдения (в течение 104 нед) профиль безопасности ГЛМ оставался стабильным, не было зарегистрировано случаев развития дислипидемии и/или манифестации АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

На фоне лечения ГЛМ выявлены следующие изменения вазомоторной функции эндотелия: увеличение индекса окклюзии по амплитуде до величины контроля и показателя сдвига фаз между каналами в среднем в 2 раза (p<0,01) в сравнении с исходным значением (см. табл. 2). Анализ морфофункциональных показателей ОСА после 104 нед терапии ГЛМ показал уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА в среднем на 20% (p=0,01) и на 31% (p=0,01) соответственно. По данным контурного анализа пульсовой волны отмечалось снижение в сравнении с исходными показателями индексов Alp, SI и RI в среднем в 5 раз (p<0,001), в 1,3 раза (p<0,01) и в 2 раза (p<0,05) соответственно, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями. При этом индекс SI, отражающий среднюю СРПВ по крупным резистивным сосудам (в первую очередь по аорте), которая возрастает с увеличением жесткости артерий и считается фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, исходно был повышен (>10 м/с), а через 104 нед – только у одного пациента с АС (p<0,05).

Таблица 2 Показатели вазомоторной функции эндотелия и АР у больных АС на фоне терапии ГЛМ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль (n=26)	Больные АС	
		исходно (n=42)	через 104 нед (n=41)
Индекс окклюзии по амплитуде	2,1 [1,8; 2,3]	1,2 [1,0; 1,7]*	1,9 [1,5; 2,8]##
Сдвиг фаз между каналами, мс	11,2 [8,1; 15,4]	4,1 [3,5; 6,1]**	8,3 [5,1; 10,2]##, *
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,9 [0,53; 1,21]**	0,72 [0,51; 0,89]##, *
Индекс жесткости, усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	7,4 [5,1; 8,8]**	5,1 [4,2; 6,2]##, *
Alp, %	-12,1 [6,8; -18,6]	23,0 [12,4; 34,1]***	-1,1 [16,3; -10,1]###, *
SI, м/с	5,7 [4,9; 7,2]	9,6 [7,9; 12,2]**	7,45 [6,3; 8,1]##, *
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	64,9 [60,8; 76,9]**	43,6 [32,1; 51,2]#, *

Примечание. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – по сравнению с контролем; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Обсуждение

Наличие ЭД ранее уже было описано у молодых больных АС [7], однако в этой работе не было выявлено четкой корреляции между степенью активности болезни и выраженностью ЭД.

Наши данные по оценке такого маркера субклинического атеросклероза, как толщина КИМ ОСА, нашли подтверждение в метаанализе, охватывающем 12 крупных исследований, посвященных изучению развития субклинического поражения сердечно-сосудистой системы при АС [20]. В общей сложности в исследованиях приняли участие 521 пациент с АС

и 445 лиц групп контроля. Авторы не выявили увеличения частоты появления АТБ в ОСА при АС в сравнении с контрольной группой. Толщина КИМ у больных с низкой активностью АС (BASDAI <4) оставалась в пределах контрольных значений, а при высокой активности (BASDAI ⩾4) – была значительно больше, чем в контроле. В целом представленные данные согласуются с нашими результатами, полученными при корреляционном анализе, указывающими на значимый вклад активности и длительности иммунного воспаления при АС, в формирование ЭД, ремоделирование артериального русла и ухудшение эластических свойств сосудистой стенки у данной категории больных.

В настоящее время ингибиторы ФНОα являются ГИБП «первой линии» при АС [30]. При этом, несмотря на отсутствие прямых сравнительных испытаний, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ГЛМ, цертолизумаба пэгол) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) [1]. В последние годы получены убедительные данные об эффективном влиянии ингибиторов ФНОα на внутрикостное воспаление, выявляемое при МРТ, особенно на ранних стадиях АС; отмечалось также улучшение функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника [31]. В то же время, как показывает реальная клиническая практика, около трети пациентов не отвечают на терапию ингибиторами ФНОα (первичная неэффективность) или ответ на лечение у них постепенно утрачивается (вторичная неэффективность). Причины недостаточной эффективности этих препаратов до конца не изучены. Обсуждается ряд факторов, влияющих на их терапевтическую активность, включая концентрацию и наличие антител к препарату. В то же время у ряда пациентов отмечается снижение эффективности даже в отсутствие антител к препарату и при сохранении терапевтической концентрации препарата в крови [32]. Важной характеристикой ГИБП считается иммуногенность, определяющая возможность длительного эффективного и безопасного лечения [33], что нашло подтверждение в ряде регистровых исследований, продемонстрировавших существенные различия между ингибиторами ФНОα в реальной практике [34]. Показано, что ГЛМ, несмотря на принципиальное сходство с другими ГИБП этой группы, в меньшей степени индуцирует образование антител при длительном применении, обеспечивая при этом высокую стойкость сывороточной концентрации и стабильность достигнутого клинического ответа [33], что нашло подтверждение в ходе нашего исследования. Эффективность и переносимость ГЛМ у обследованных нами больных АС были сопоставимы с таковыми в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis) [35].

При этом важно отметить, что данные, касающиеся влияния ГЛМ на КВР при АС, крайне немногочисленны и противоречивы. Результаты наших исследований свидетельствуют, что терапия ГЛМ сопровождается повышением индекса окклюзии по амплитуде и величины сдвига фаз между каналами, уменьшением толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижением индексов AIp, SI и RI.

В ряде исследований также рассматривалось влияние ингибиторов ФНОα на толщину КИМ, и авторы пришли к однозначным выводам, что в группах, где более 50% пациентов получали ГИБП, толщина КИМ у больных АС не отличалась от контроля [20]. В подгруппах, где данная терапия применялась у меньшего числа пациентов, толщина КИМ у больных АС и в контрольной группе существенно различалась. Авторы публикации также ссылаются на собственное исследование с участием 67 пациентов с АС (82% мужчин). Их возраст составлял в среднем 47,5±12,5 года, продолжительность заболевания – 12 лет, медиана индекса BASDAI – 1,8 [0,4; 3,6]. Пациенты не имели факторов риска поражения сосудистой стенки, включая СД, злокачественные новообразования, хроническое почечное повреждение, а также инфицированность ВИЧ [20]. Проводилось ультразвуковое исследование 8 артерий (ОСА, внутренних сонных артерий, луковиц ОСА и бедренных артерий). В бедренных артериях и ОСА у больных АС АТБ встречались реже, чем в контрольной группе. Параметры гипертрофии и жесткости ОСА, жесткости аорты были сходны у пациентов с АС и в контроле. При этом 66% больных АС получали ингибиторы ФНОα [20].

В отличие от других исследований, в нашей работе изучались маркеры субклинического поражения артериального русла у больных АС без ССЗ и их динамика на фоне длительной (в течение 2 лет) терапии ГЛМ. Это позволило оценить влияние хронического воспаления на сосудистую стенку и охарактеризовать потенциальную возможность применения ГЛМ для снижения КВР при АС.

Заключение

Таким образом, терапия ГЛМ у больных АС, помимо подавления хронического воспаления, способствовала восстановлению функции эндотелия, как в системе мелких резистивных сосудов (повышение индекса окклюзии по амплитуде), так и в крупных мышечных артериях (увеличение величины сдвига фаз между каналами), а также оказывала вазопротективное действие на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижение индексов AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI), что может благоприятствовать снижению КВР. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить эффективность терапии ГИБП как средства профилактики ССЗ у данной категории больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:612-20.

3. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-65. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c10773
4. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
5. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 9;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
6. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):364-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209315
7. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191
8. Atzeni F, Dorea A, Nurmohamed M, Pauletto P. The Heart in Systemic Autoimmune Diseases. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. 2017. Vol. 14. ISBN: 978-0-12-803997-7
9. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality. A population-based study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409-16. doi: 10.7326/M14-2470
10. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:557-63. doi: 10.1002/acr.20364
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
12. Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am J Cardiol*. 2007;100:32-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.08.011
13. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:171-6. doi: 10.1042/CS20040326
14. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304. doi: 10.1002/art.30581
15. Maia DG, Augusto KL, Bezerra MC, Rodrigues CEM. Metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-TNFα therapy: association with predictors of cardiovascular risk. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2371-6. doi: 10.1007/s10067-017-3623-8
16. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: new data and metaanalysis of published studies. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2098-105. doi: 10.3899/jrheum.150316
17. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):723-9. doi: 10.3899/jrheum.100668
18. Yuan Y, Yang J, Zhang X, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:000-000. doi: 10.5551/jat.45294
19. Tam LS, Shang Q, Kun EW, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1065-74. doi: 10.1093/rheumatology/ket469
20. Van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:362-6. doi: 10.1136/ard.2007.086777
21. Van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJL, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:119-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203934
22. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-α antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010;55:333-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143982
23. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
24. Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1203-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken198
25. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, et al. Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:910-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker434
26. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:204-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes272
27. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(Прил. 2):64 с. [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(Suppl. 2): 64 p. (In Russ).].
28. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness if major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345-52.
29. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74-82 [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *Mir Izmerenii*. 2008;(6):74-82 (In Russ.)].
30. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritides. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
31. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4(4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
32. Чичасова НВ. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α. Современная ревматология. 2015;9(4):4-12 [Chichasova NV. Value of immunogenicity in the TNF-α inhibitor treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12
33. Каратеев ДЕ. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54-60 [Karateev DE. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60
34. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of plaque psoriasis under daily life conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:207-12. doi: 10.2340/00015555-2214
35. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244-79. doi: 10. 1016/j.pharmthera.2007.10.001

Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств

Лисицына Т.А.[1], Вельтищев Д.Ю.[2, 3], Лила А.М.[1], Насонов Е.Л.[1, 4]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; [4]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; [3]117997, Москва, ул. Островитянова, 1; [4]119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; [3]1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; [4]8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
Татьяна Андреевна Лисицына;
talisitsyna@rambler.ru

Contact:
Tatiana Lisitsyna;
talisitsyna@rambler.ru

Поступила 25.03.19

Лисицына Т.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук

Вельтищев Д.Ю. – руководитель отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», докт. мед. наук

Лила А.М. – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук, профессор

Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», академик РАН, докт. мед. наук, профессор

В обзоре обобщены современные представления о ключевой роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) и депрессивных расстройств. Подробно рассмотрены механизмы участия ИЛ6 в формировании клинико-лабораторных проявлений РЗ и депрессии; влияние провоцирующих и предрасполагающих стрессовых факторов, включая психические травмы в детском возрасте, повышающих риск развития РЗ и депрессии, на выработку ИЛ6. Особое внимание уделено рассмотрению перспектив использования ингибиторов ИЛ6 в терапии депрессии.
Ключевые слова: интерлейкин 6; воспаление; ревматические заболевания; ревматоидный артрит; психические расстройства; депрессия; антидепрессанты; ингибиторы интерлейкина 6.
Для ссылки: Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-327.

INTERLEUKIN 6 AS A PATHOGENIC FACTOR MEDIATING CLINICAL MANIFESTATIONS AND A THERAPEUTIC TARGET FOR RHEUMATIC DISEASES AND DEPRESSIVE DISORDERS

Lisitsyna T.A.[1], Veltishchev D.Yu.[2, 3], Lila A.M.[1], Nasonov E.L.[1, 4]

The review summarizes current idea on the key role of interleukin 6 (IL-6) in the pathogenesis of rheumatic diseases (RDs) and depressive disorders. It considers in detail the mechanisms by which IL6 induces the clinical and laboratory manifestations of RDs and depression; the influence of precipitating and predisposing stress factors, including childhood mental traumas, which increase the risk of RDs and depression, on IL-6 production. Particular attention is paid to the consideration of prospects for using IL-6 inhibitors in the therapy of depression.
Keywords: interleukin 6; inflammation; rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; mental disorders; depression; antidepressants; interleukin 6 inhibitors.
For reference: Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):318-327 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), прежде всего ревматоидный артрит (РА), существенно снижают повседневную активность и качество жизни пациентов, а также сокращают продолжительность их жизни. Несмотря на то что для боль-

шинства ИВРЗ характерно, в первую очередь, поражение костно-мышечной системы, системные симптомы и коморбидные расстройства также являются для них типичными. Такие наиболее частые проявления ИВРЗ, как боль и хроническая усталость, тесно связаны с психическим здоровьем пациентов. Они во многом определяют настроение больных при различных РЗ, прежде всего – РА. Именно эти симптомы оказывают наибольшее влияние на результат оценки статуса с помощью анкет, которые заполняются самим пациентом (patient-reported outcomes – PROs) и которым в последние годы придается особое значение при оценке эффективности новых лекарственных препаратов в клинических исследованиях. Эти опросники отражают не только активность РЗ, но и сохраняющуюся без адекватной психофармакологической помощи тревожно-депрессивную симптоматику [1]. Судя по результатам эпидемиологического исследования COMORA, в которое было включено 3920 больных РА, депрессия является самым частым коморбидным расстройством при этом заболевании [2]. В систематическом обзоре и метаанализе F. Matcham и соавт. [3], включившем более 13 тыс. пациентов с РА, депрессия встречалась в среднем в 38% случаев. По данным популяционного канадского исследования, частота и риск развития депрессивных, в том числе биполярных, а также тревожных расстройств среди больных РА почти в 2 раза выше, чем в популяции [4]. Помимо негативного влияния на результаты оценки активности РА самим пациентом (PROs), персистирующая депрессия не позволяет адекватно оценить эффективность терапии РА по динамике DAS28 и SDAI, так как субъективные компоненты этих индексов – общая оценка состояния здоровья пациентом и число болезненных суставов – у пациентов с депрессией остаются высокими, несмотря на снижение выраженности воспаления. Согласно последним данным, коморбидная депрессия снижает вероятность хорошего ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у больных РА на 30% именно за счет негативного влияния на динамику DAS28 [5].

К настоящему времени накоплены теоретические и практические обоснования, подтверждающие важную роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1β в развитии аутоиммунного хронического воспаления при большинстве ИВРЗ [3]. Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ6 – гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, состоящий из 212 аминокислот и четырех α-спиральных пучков, играющий ключевую роль в патогенезе таких РЗ, как РА, болезнь Стилла взрослых, псориатический артрит (ПсА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Бехчета (ББ), гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия [6, 7]. С другой стороны, существует множество работ, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии. У пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), биполярным расстройством и шизофренией определяются повышенные уровни многих провоспалительных маркеров, в первую очередь ИЛ6 [8–14]. При этом именно концентрация ИЛ6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [14].

ИЛ6 является плейотропным цитокином, действующим и на ткани, не относящиеся к иммунной системе. Помимо иммунного ответа, ИЛ6 участвует в патогенезе сосудистых нарушений, инсулинорезистентности, метаболизме липидов, активности митохондрий, нейроэндокринных взаимосвязях и нейропсихологических реакциях. ИЛ6 считается одним из наиболее важных цитокинов, обеспечивающих быстрое взаимодействие между иммунной и центральной нервной системой (ЦНС) и в норме, и при патологических состояниях [1].

Цель настоящего обзора – продемонстрировать интегрирующую роль ИЛ6 в развитии общих для РА и депрессии симптомов, в том числе боли и усталости, в механизмах стрессовой провокации этих заболеваний, включающих нейроэндокринную дизрегуляцию, а также рассмотреть ИЛ6 как общую мишень для терапии РА и депрессии.

Общие эффекты интерлейкина 6 в патогенезе ревматических заболеваний и депрессивных расстройств

ИЛ6 относят к семейству ИЛ6-цитокинов, другими представителями которого являются ИЛ11, ИЛ27, ИЛ31, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотрофин 1, кардиотрофин-подобный цитокин, лейкемический ингибиторный фактор, нейропоэтин и онкостатин М. Биологическая активность ИЛ6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ6 представляет собой малый мультифункциональный белок, синтезирующийся различными клетками организма, в том числе Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, адипоцитами, астроцитами, клетками микроглии, нейронами. Индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНОα, интерферон (ИФН) и колониестимулирующие факторы, ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. ИЛ6 обладает преимущественно провоспалительной активностью, однако описаны и его антивоспалительные свойства [6, 7, 9].

ИЛ6 участвует в передаче внутриклеточного сигнала двумя способами: классическая сигнализация осуществляется за счет связывания ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6-рецептором (Р), транс-сигнализация – за счет связывания комплекса ИЛ6 и растворимого рецептора к ИЛ6 (рИЛ6Р) с мембранным гликопротеином (gp) с молекулярной массой 130 кДа – gp130, что позволяет индуцировать передачу ИЛ6-зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ6Р. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов. Считается, что транс-сигнализация ИЛ6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе «патогенных» «провоспалительных» эффектов ИЛ6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая мИЛ6Р, в большей степени участвует в регуляции иммунного гомеостаза, в том числе в подавлении воспаления, гемопоэзе, метаболизме липидов, глюкозы и поддержании целостности эпителиального барьера. В то же время необходимо иметь в виду, что мИЛ6Р-зависимая классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании Th17- и Th22-клеток, пролиферации Th1-клеток

и подавлении образования Foxp3 Т-регуляторных клеток ($T_{рег}$) [6, 7, 9].

Эффекты ИЛ6 можно разделить на системные и локальные. Наиболее характерным системным «провоспалительным» эффектом ИЛ6 является стимуляция острофазового воспалительного ответа, связанного с увеличением экспрессии гена ИЛ6 в печени и проявляющегося в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А) при многих ИВРЗ и у больных с депрессией. Под действием ИЛ6 увеличивается синтез в печени другого острофазового белка – гепсидина, при связывании которого с транспортной молекулой ферропортином происходит ингибирование высвобождения железа макрофагами и уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, что ведет к развитию анемии хронического заболевания как у пациентов с ИВРЗ, так и у больных с депрессивными расстройствами [6, 15–17]. Важными проявлениями системного действия ИЛ6 являются лихорадка и утренняя скованность, характерные для больных РЗ, связанные с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которой приходится на ранние утренние часы. ИЛ6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной и для ИВРЗ, и для депрессии [16, 17]. ИЛ6 способствует созреванию остеокластов из гематопоэтических стволовых клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие ИЛ6 и рИЛ6Р активирует синтез простагландина Е2, индуцирующего экспрессию RANKL в остеобластах, что сопровождается снижением продукции остеопротегерина и стимуляцией процесса образования остеокластов. Это может способствовать развитию остеопении и остеопороза, характерных как для РА, так и для депрессии [18]. ИЛ6 способен подавлять рост волос и ингибировать пролиферацию матриксных клеток волосяных фолликулов, экспрессирующих ИЛ6Р, что приводит к выпадению волос и развитию алопеции, характерной для многих РЗ и депрессии [19]. Важную роль ИЛ6 в патогенезе ИВРЗ и депрессии связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ [9, 20, 21]. ИЛ6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор – РФ, антитела к цитруллинированным белкам, антиядерные и антинейрональные антитела, в том числе антитела к рецепторам N-метил-D-аспартата – NMDAP) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ21 в CD4+Th-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ6 совместно с трансформирующим фактором роста α (ТФРα), ИЛ1β и ИЛ23 индуцирует дифференцировку наивных CD4+Th-клеток в Th17-лимфоциты (вырабатывают ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22) и подавляет экспансию $T_{рег}$. Патологические изменения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при ИВРЗ и депрессии [6, 17, 18, 20–22].

Интерлейкин 6 в патогенезе усталости

Системный эффект ИЛ6 проявляется также хронической усталостью – одним из наиболее частых симптомов различных ИВРЗ и депрессии [1, 16, 17]. Хроническая усталость характерна для 80% пациентов с РА и практически для всех больных с различными депрессивными расстройствами (является диагностическим критерием депрессии). При анализе 42 исследований, посвященных поиску предикторов хронической усталости у больных РА, установлено, что именно депрессия, боль и снижение функциональных способностей являются факторами, наиболее сильно ассоциирующимися с усталостью [23]. Как известно, и РА, и депрессия характеризуются дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), регулирующей стрессовый и иммунный ответ, что связано с провоцирующим воздействием хронических стрессовых факторов, а также с персистирующим повышением уровня провоспалительных цитокинов, характерным для этих заболеваний. ИЛ6 играет ведущую роль среди всех провоспалительных цитокинов в иммунной стимуляции ГГНС, а по силе воздействия превышает эффект кортикотропного гормона [1]. Ключевую роль ИЛ6 в патогенезе усталости доказывает значимое ее уменьшение на фоне терапии больных РА ингибиторами ИЛ6 – тоцилизумабом (ТЦЗ), сарилумабом и сирукумабом, представляющими собой моноклональные антитела к растворимым и мембранным рецепторам ИЛ6, что обусловливает их влияние как на классическую, так и на транс-сигнализацию ИЛ6. В исследовании OPTION отмечено значительное снижение выраженности усталости у пациентов с РА, получавших ТЦЗ в дозе 4 и 8 мг/кг каждые 4 нед, в сочетании с метотрексатом (МТ), в отличие от больных, получавших плацебо в сочетании с МТ в течение 24 нед [24]. В исследовании TAMARA ТЦЗ значимо снижал выраженность усталости и этот эффект сохранялся более 24 нед [25]. Исследование MOBILITY продемонстрировало существенное уменьшение усталости по шкале FACIT-F уже после 2 нед лечения сарилумабом, и этот эффект сохранялся на протяжении 52 нед [26]. В исследовании SIRROUND-T на фоне терапии больных РА сирукумабом в дозе 50 мг каждые 4 нед и 100 мг каждые 2 нед по сравнению с плацебо также отмечено значимое уменьшение выраженности усталости по шкале FACIT-F к 24-й неделе наблюдения, сохранявшееся до 52-й недели [27].

Интерлейкин 6 в патогенезе боли

Боль – это основной симптом, заставляющий пациентов с РЗ обращаться к врачу. Именно избавление от боли – основной критерий эффективности терапии у больных РЗ. Воспаление считается основной причиной боли при РЗ, однако и в отсутствие признаков воспаления боль в суставах продолжают испытывать большинство пациентов с РА [1]. В то же время, по данным систематического обзора M.J. Bair и соавт. [28], от 15 до 100% (в среднем 65%) пациентов с депрессией испытывают хроническую боль различной локализации. Системные и локальные эффекты ИЛ6 обусловливают его ключевую роль в механизмах формирования хронической боли при РЗ и депрессивных расстройствах.

Локальные эффекты ИЛ6 определяются его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов при РА. В острую фазу воспаления лейкоцитарный инфильтрат в синовиальной ткани больных РА представлен, главным образом, нейтрофилами – важными медиаторами воспаления и костной деструкции, патогенный потенциал которых связан с секрецией протеолитических ферментов и активных форм кислорода. Активация и рекрутирование нейтрофилов являются следствием прямого взаимодействия ИЛ6 с мИЛ6Р данных клеток. Развитие хронического артрита характеризуется неоваскуляризацией синовиальной ткани, сопровождающейся лейко-

цитарной инфильтрацией и гиперплазией синовиоцитов, что в конечном итоге приводит к образованию паннуса. При прогрессировании РА транс-сигнализация ИЛ6, вызывающая активацию эндотелиальных клеток, инициирует переход острого воспаления в хроническое, в процессе которого клеточный состав рекрутируемых лейкоцитов изменяется с нейтрофильного на моноцитарный. Комплекс ИЛ6/рИЛ6Р активирует синтез эндотелиальными клетками, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1) и ИЛ8, усиливает экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 в эндотелии, что способствует миграции воспалительных клеток в полость сустава, а также индуцирует нейтрофильный апоптоз с последующим фагоцитозом нейтрофилов мононуклеарными клетками, активирует пролиферацию и гиперплазию синовиальных фибробластов. Среди факторов роста, участвующих в патогенезе РА, наибольшей ангиогенной активностью обладает сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), высокий уровень которого в крови больных РА коррелирует с активностью воспалительного и деструктивного поражения суставов. ИЛ6 в присутствии рИЛ6Р стимулирует выработку СЭФР синовиальными фибробластами больных РА. ИЛ6 в синергизме с ИЛ1 обладает способностью стимулировать выработку синовиальными клетками матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 13, играющих важную роль в деструкции хрящевой ткани при РА [6, 7, 9].

Помимо локального, ИЛ6 оказывает системный эффект в процессе формирования боли. Гипералгезия, характерная для больных РА и депрессивными расстройствами, связана с сенситизацией (повышенной чувствительностью) ноцицепторов, находящихся как на периферии, так и в ЦНС. Нейроны и глиальные клетки спинного мозга и ганглиев задних корешков экспрессируют gp130, что делает их чувствительными к транс-сигнализации ИЛ6/рИЛ6Р и лежит в основе гипералгезии в условиях гиперпродукции ИЛ6, характерной для РА и депрессии. В экспериментальных моделях показано, что инъекции ИЛ6 или комплекса ИЛ6/рИЛ6Р в здоровый коленный сустав вызывают длительную сенситизацию ноцицептивных С-волокон в ответ на механическое воздействие на сустав, а инъекции растворимого gp130 значительно уменьшают боль. Местное воздействие ИЛ6/рИЛ6Р на коленный сустав или спинной мозг усиливает реакцию нейронов спинного мозга на механическую стимуляцию в коленном суставе или других участках ноги, в том числе приводит к расширению размера рецепторного поля нейронов, а также демонстрирует способность ИЛ6 индуцировать центральную сенситизацию [1].

Ингибирование ИЛ6 приводит к снижению выраженности боли, что было продемонстрировано в клинических исследованиях III фазы различных антагонистов рецепторов ИЛ6 (ТЦЗ, сарилумаба, сирукумаба) у пациентов с РА умеренной и высокой степени активности. В исследованиях OPTION и LITHE пациенты с РА, получавшие ТЦЗ в дозе 4 и 8 мг/кг каждые 4 нед и МТ, отметили значительное уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 24 и 52 нед [24, 29]. В исследовании TAMARA у пациентов с РА, получавших ТЦЗ в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) уже после 4 нед лечения также отмечено значимое уменьшение выраженности боли по ВАШ, сохранившееся до 24-й недели наблюдения [25]. Однако сравнение монотерапии ТЦЗ с монотерапией МТ в исследовании AMBITION продемонстрировало лишь незначительное преимущество ТЦЗ в отношении уменьшения выраженности боли к 24-й неделе наблюдения [30]. В исследовании MOBILITY отмечено, что у больных РА комбинация МТ и сарилумаба в дозе 150 или 200 мг каждые 2 нед уже через 2 нед приводила к более значимому уменьшению выраженности боли, чем комбинация МТ с плацебо, и этот эффект сохранялся до 52-й недели наблюдения [26]. Сирукумаб продемонстрировал дозозависимое снижение выраженности боли по ВАШ в исследовании SIRROUND-T. К 24-й неделе наблюдения улучшение было достигнуто у 26,7% у пациентов с РА, получавших препарат в дозе 50 мг каждые 4 нед, у 30,5% – при использовании его в дозе 100 мг каждые 2 нед и у 1,5% пациентов, получавших плацебо [27].

Связь интерлейкина 6 с депрессией и нейродегенерацией

В ЦНС в условиях острого воспаления ИЛ6 совместно с рИЛ6Р оказывает нейротрофический эффект, усиливая нейрогенез, нейрорегенерацию, включая ремиелинизацию и выживание нейронов. Однако при хроническом воздействии стрессовых факторов, характерном для больных депрессией и приводящем к дисфункции ГГНС и симпатической нервной системы, нарушению стрессового и иммунного ответа, развивается хроническое аутоиммунное воспаление, в том числе в ЦНС, что приводит к нарушению нейротрансмиссии, нейрогенеза, прогрессированию клинических симптомов депрессии и нейродегенерации [1, 9, 20].

О связи депрессии с хроническим воспалением впервые было заявлено еще в начале 90-х годов прошлого века в работах R. Smith и M. Maes, которые, изучая взаимосвязь между иммунной системой и депрессией, предложили «макрофагальную» или «цитокиновую» теорию, согласно которой дизрегуляция иммунной системы способствует развитию поведенческих симптомов [8, 31]. К настоящему времени имеется огромное количество экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающих связь хронического воспаления и депрессии. M. Maes и соавт. [32] в 1993 г. впервые показали патогенетическую связь большой (умеренной и выраженной) депрессии с гиперпродукцией ИЛ6. Недавний метаанализ исследований, посвященных ИЛ6 и СРБ, показал надежную связь между повышенным уровнем этих биомаркеров и большой депрессией, в то время как ассоциация между ФНОα и большой депрессией не подтверждена вследствие значительной неоднородности изучаемых групп и эффектов [12]. Нет также убедительных доказательств связи ИЛ1β и депрессии (14 исследований), что частично может быть связано с очень низкой концентрацией этого цитокина в периферической крови и несовершенством методов его определения [22]. Многочисленные клинические исследования и метаанализы продемонстрировали не только повышение уровня ИЛ6 в крови пациентов с большой депрессией, но и его ассоциацию с выраженностью и длительностью депрессивных эпизодов, а также с уменьшением объема гиппокампа головного мозга и когнитивным дефицитом [33]. Кроме того, выявлена связь повышенного уровня ИЛ6 в спинномозговой жидкости и суицидального поведения пациентов с депрессией: уровень мРНК ИЛ6 был повышен в тканях мозга пациентов с депрессией, погибших в результате суицида [9, 10, 20, 32]. Помимо повышения уровня ИЛ6 в крови для больных депрессией характерно увеличение сывороточной концентрации рИЛ6Р. В то время как

уровни ИЛ6 и рИЛ6Р повышены у пациентов с депрессией, уровень растворимого gp130 – натурального антагониста транс-сигнализации ИЛ6 – остается неизменным. Это еще раз подчеркивает, что транс-сигнализация ИЛ6 – значимый механизм депрессии [34].

ИЛ6 имеет существенное значение для прогрессирования нейродегенерации, проявляющейся когнитивным дефицитом у пациентов с рекуррентной депрессией, а также заболеваниями, сопровождающимися развитием деменции [33]. P.J. Modrego и соавт. [35] показали, что относительный риск развития деменции у пациентов с депрессией и легкими когнитивными нарушениями в 2,6 раза выше (2,6; 95% доверительный интервал 1,8–3,6), чем при отсутствии депрессивного расстройства. Известно, что значительное увеличение экспрессии и секреции ИЛ6 отмечается при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Важно, что ИЛ6-зависимая нейродегенерация зависит от его транс-сигнализации в ЦНС, в то время как классическая сигнализация обусловливает нейрорегенерацию [34]. B.T. Baune и соавт. [36], изучая связь ИЛ1β, растворимых рецепторов ИЛ4 (рИЛ4Р), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12 и ФНОα с атрофией коры головного мозга, субкортикальным повреждением белого вещества головного мозга, лакунарными инфарктами, выявили значимую ассоциацию атрофии с уровнями рИЛ4Р, ИЛ6, ИЛ8 даже после поправки на возраст, пол, уровень образования, депрессию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальную гипертензию), индекс массы тела, курение и прием антиагрегантов.

ИЛ6 в присутствии рИЛ6Р стимулирует выработку СЭФР и других факторов роста – фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора (МНФ), участвующих в нейрогенезе [37, 38]. Высокий уровень СЭФР в крови больных депрессией коррелирует с ее выраженностью [37]. Особый интерес вызывает влияние гиперпродукции ИЛ6 на концентрацию МНФ, оказывающего существенное влияние на рост, дифференцировку и выживание новых нейронов и синапсов. Снижение концентрации МНФ под влиянием ИЛ6 является ключевым звеном нейродегенерации и атрофии структур головного мозга, ответственных за поведенческие реакции и когнитивные процессы [22]. ИЛ6 может снижать содержание МНФ, уменьшая экспрессию транспортных систем глутамата глиальными клетками и увеличивая его продукцию астроцитами. Избыток глутамата, воздействуя на экстрасинаптические NMDAP, приводит к снижению выработки нейротрофинов, в том числе МНФ [33, 39]. Интересно, что на модели адъювантного артрита у крыс было продемонстрировано значительное снижение концентрации кортикального и гиппокампального МНФ, что подтверждает патогенетическую общность РА и депрессии и интегрирующую роль ИЛ6 [40].

Гиперпродукция ИЛ6 приводит к снижению концентрации таких нейротрансмиттеров, как серотонин и дофамин, опосредующих развитие основных симптомов депрессии. Это связано с индуцирующим воздействием ИЛ6 на активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, способствующего распаду триптофана до кинуренина и, соответственно, снижению концентрации триптофана, а вместе с ним – серотонина. Кинуренин, в свою очередь, преобразуется в кинурениновую кислоту в астроцитах и квинолиновую кислоту в микроглии. Кинурениновая кислота ингибирует высвобождение глутамата, который может снижать синтез дофамина. Квинолиновая кислота оказывает нейродегенеративное действие на нейроны головного мозга, что способствует уменьшению объема ряда мозговых структур, прежде всего гиппокампа, и развитию когнитивного дефицита и деменции. Интересно, что снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией провоспалительных цитокинов [22].

Необходимо отметить, что именно хроническое воспаление является первичным в патогенезе как депрессии, так и ИВРЗ и предшествует клиническому прогрессированию этих заболеваний. В подтверждение данного тезиса G.M. Khandaker и соавт. [41] одними из первых показали, что хроническое неспецифическое воспаление предшествует возникновению депрессии – у детей с высоким уровнем ИЛ6 в крови в возрасте 9 лет риск развития БДР к 18 годам на 10% выше, по сравнению со здоровой популяцией и детьми с более низким уровнем ИЛ6.

Влияние интерлейкина 6 на повышение чувствительности к стрессовым факторам

В настоящее время подтверждена многофакторная природа как ИВРЗ, так и депрессивных расстройств. Помимо генетической предрасположенности, важное значение имеет воздействие окружающей среды, в первую очередь – хронических стрессовых факторов. По данным ряда авторов, стрессовые события предшествуют дебюту и обострениям РЗ и большой депрессии более чем в 80% случаев [42–44].

У здоровых людей, перенесших психосоциальный стресс, низкий уровень ИЛ6 в крови является показателем быстрого регресса плохого настроения. Индивидуальные различия в выработке ИЛ6 в ответ на неблагоприятные условия могут иметь генетическую природу. Полагают, что полиморфизм одиночного нуклеотида промотора гена *ИЛ6* (SNPrs1800795) повышает риск воспаления у лиц, подвергающихся воздействию неблагоприятных социально-экономических факторов. Этот эффект опосредуется β-адренергической активацией эритроидного фактора транскрипции (GATA1), посредника развития и созревания эритроцитов. Другой полиморфизм в гене рецептора *ИЛ6* (rs8192284) приводит к функциональным изменениям аминокислот, нарушая протеолитические реакции и влияя на уровень циркулирующих рИЛ6Р. Вероятно, эти генетические особенности способны обусловливать индивидуальную чувствительность к стрессу, что может послужить основой для разработки новых биологических тестов [9].

Связь ИЛ6 и депрессии подтверждена в экспериментальных исследованиях на моделях стресс-индуцированной депрессии. Доказательства связи депрессивно-подобного поведения и воспаления были получены при изучении реакции на введение животным липополисахарида (ЛПС), являющегося триггером провоспалительного цитокинового ответа. После однократного системного введения ЛПС грызуны меньше ухаживали за собой, меньше общались друг с другом, ели и двигались в течение 24 ч [45]. Кроме того, введение ЛПС самцам крыс приводило к появлению ангедонии (снижение или утрата способности получать удовольствие), проявляющейся в уменьшении желания есть сахар и снижении сексуального влечения [46].

Одновременно с развитием депрессивного поведения в крови отмечается увеличение концентрации ИЛ6. В условиях хронического стресса умеренной интенсивности у гры-

зунов развивается ангедония и повышается уровень провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, как в крови, так и в головном мозге [47, 48]. Периферический и гиппокампальный уровень ИЛ6 был повышен у грызунов в модели сезонного аффективного расстройства, в которой депрессивно-подобное поведение было индуцировано 4-недельной постоянной темнотой. В то же время ИЛ6-нокаутные мыши были устойчивы к развитию депрессивно-подобного поведения в ответ на пребывание в темноте, подтверждая роль ИЛ6 в повышении чувствительности к стрессу [49].

Хронический психосоциальный стресс у людей вызывает истощение стрессового ответа, дисфункцию ГГНС и снижение продукции кортизола, регулирующего иммунный ответ, приводя к усилению синтеза провоспалительных цитокинов – ИНФγ, ФНОα, ИЛ1β, активации Т-лимфоцитов, гиперпродукции иммуноглобулинов, В-клеточной пролиферации и значительным изменениям в системе ИЛ6, а также к снижению концентрации серотонина, норадреналина и дофамина, что сопровождается ухудшением настроения, тревогой, хронической усталостью, нарушениями сна, снижением аппетита и уменьшением уровня норэпинефрина, которое сопровождается потерей симпатических нервных волокон и слабым увеличением роста чувствительных нервных волокон, в том числе в синовии, увеличением выраженности хронического воспаления и боли [20, 39, 50].

Однако не у каждого индивида воздействие острого или хронического стресса приводит к развитию ИВРЗ или психического расстройства. Устойчивость к стрессу определяется способностью человека активно адаптироваться к стрессовой ситуации и избегать негативных социальных, биологических и психологических последствий ее воздействия [51].

Психические травмы в детстве и интерлейкин 6

Детские психотравмы (ДПТ) как эквивалент мощного раннего психосоциального стресса имеют принципиальное значение для последующей реакции организма на стресс и адаптации в целом. ДПТ ассоциируются с персистирующим высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ6), оказывающих нейротоксический эффект на формирующиеся структуры мозга, в частности на лимбическую систему, гиппокамп, приводя к уменьшению его объема и к дисфункции ГГНС, участвующей в нейроэндокринном регулировании стрессового и иммунного ответа. ДТП также связаны с повышением уровня таких воспалительных маркеров, как СРБ, и с более сильным воспалительным ответом на последующие стрессовые события [52].

В исследовании «Опыт неблагополучного детства» (Adverse Childhood Experiences – ACE), проведенном правительственным Центром по профилактике и контролю заболеваемости США, охватившем более 9 тыс. человек, обнаружены корреляции между пережитым насилием или отсутствием заботы в детстве и повышенным уровнем заболеваемости хроническими соматическими и психическими болезнями, рискованным поведением и меньшей продолжительностью жизни [53]. A. Danese и соавт. [54] показали, что жестокое обращение с детьми является независимым фактором риска повышения уровня СРБ, фибриногена и числа лейкоцитов спустя 20 лет и что более 10% всех случаев хронического неспецифического воспаления (low-grade inflammation) в популяции обусловлено именно ДПТ. L.L. Carpenter и соавт. [55] показали, что у лиц, перенесших ДПТ, отмечается более значимое и стойкое повышение уровня ИЛ6 в ответ на острый стресс во взрослом возрасте. G.E. Miller и соавт. [56] в 2 раза чаще выявляли депрессивные расстройства у женщин, перенесших ДПТ. У них было отмечено стойкое повышение уровней СРБ и ИЛ6, даже после успешной терапии депрессии. По данным K. de Punder и соавт. [57], уровень ИЛ6 и количество лейкоцитов в крови у пациентов с БДР, перенесших ДПТ, были значимо выше по сравнению с больными БДР без ДПТ и здоровыми. Связь между ДПТ и развитием РЗ также прослежена. В частности, C. Spitzer и соавт. [58] показали, что вероятность выявления ДПТ у больных РА была выше в 2,0 (для эмоционального пренебрежения) – 2,6 (для эмоционального насилия) раза, и в большей степени это касалось женщин. В отечественной работе Е.Н. Дрождиной и соавт. [59] ДПТ, преимущественно родительская депривация, были выявлены у 81% пациентов с ювенильным артритом. Таким образом, ДПТ можно считать фактором риска хронического неспецифического воспаления, а также развития ИВРЗ и депрессии, и ключевым параметром, опосредующим связь между ДПТ, хроническим стрессом, депрессией и РЗ является ИЛ6.

Интерлейкин 6 как потенциальная мишень для терапии депрессии

Поскольку ИЛ6 играет важную роль в патогенезе ИВРЗ и депрессии, его ингибирование потенциально должно оказывать эффект на клинико-иммунологические проявления этих заболеваний. Принимая во внимание механизм его действия, можно предположить, что оптимальными антивоспалительными свойствами должны обладать препараты, ингибирующие транс-сигнализацию ИЛ6 или повышающие концентрацию растворимого (р) gp130, что с успехом продемонстрировано в ревматологии при лечении ингибиторами ИЛ6 ИВРЗ [1, 6, 7].

Интересно, что терапевтический эффект традиционных антидепрессантов в какой-то степени связан с их ингибирующим влиянием на системное воспаление. Их влияние на цитокины, в первую очередь на ИЛ6, зависит от типа антидепрессанта и его дозы, пола пациента, его индивидуальной чувствительности к препарату, активности воспаления, коморбидных расстройств и длительности депрессии [20].

Еще в 1995 г. A. Sluzewska и соавт. [60] показали, что 8-недельная терапия селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетином приводит к снижению концентрации ИЛ6. U.H. Frommberger и соавт. [61] также обнаружили, что изначально повышенный уровень ИЛ6 у больных депрессией нормализуется на фоне терапии антидепрессантами. В первом исследовании *in vitro*, посвященном изучению противовоспалительных свойств антидепрессантов, Z. Xia и соавт. [62] сообщают, что трициклические антидепрессанты (ТЦА) способны ингибировать продукцию ИЛ6 в культуре клеток моноцитов человека. Позднее было установлено, что СИОЗС способны снижать уровень ИЛ6 в циркуляции. В работе N. Vogelzangs и соавт. [63] СИОЗС значительно снижали уровень ИЛ6, особенно у мужчин с депрессией. Снижение сывороточного уровня ИЛ6 на фоне терапии эсциталопрамом (СИОЗС) и нортриптилином (ТЦА) сопровождалось уменьшением клинических проявлений депрессии [64]. В метаанализе S.A. Hiles и соавт. [65] показано, что уровень ИЛ6 снижают различные классы антидепрессантов, хотя другой метаанализ, J. Hannestad и соавт. [66], продемонстрировал, что только

СИОЗС, но не ТЦА снижают уровень циркулирующих в крови ИЛ6 и ИЛ1β. По данным S. Hashioka [67], различные классы антидепрессантов снижают стимулированную ИНФγ выработку ИЛ6 в клетках микроглии мозга за счет индукции циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы А (цАМФ/ПКА), ингибирующей активность воспалительного транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB). В работе K. Manikowska и соавт. [68] на животных моделях стресс-индуцированной депрессии продемонстрирован ингибирующий эффект четырехциклического антидепрессанта миансерина на продукцию ИЛ6.

Однако существуют и другие работы, демонстрирующие способность некоторых антидепрессантов увеличивать продукцию ИЛ6. В частности, M. Kubera и соавт. [69] сообщают, что имипрамин (ТЦА) и венлафаксин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОСиН) в высоких дозах, 5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина) и комбинация флуоксетина (СИОЗС) и 5-гидрокситриптофана увеличивают стимулированную продукцию ИЛ6 *ex-vivo*, в то время как флуоксетин в течение 48 ч после приема существенно не влиял на уровень ИЛ6. M. Fornaro и соавт. [70] наблюдали увеличение концентрации ИЛ6 при назначении дулоксетина (СИОЗСиН) особенно у мужчин с депрессией, что коррелирует с лучшей эффективностью препарата.

Проведено несколько исследований, в которых изучался эффект антидепрессантов не только на уровень ИЛ6, но и на концентрацию рИЛ6Р. В одном из них показано, что длительная терапия депрессии антидепрессантами приводит к значительному снижению уровня рИЛ6Р, но существенно не влияет на сывороточный ИЛ6 [71].

Терапевтическая резистентность к антидепрессантам у больных депрессией также связана с влиянием на уровень цитокинов. В ряде исследований повышенный периферический уровень ИЛ6 является предиктором плохого ответа на антидепрессанты [72, 73]. A. Cattaneo и соавт. [64] отметили, что у ответивших на антидепрессанты снижается уровень мРНК ИЛ6. Есть работы, в которых высокий базальный уровень СРБ ассоциировался с положительным ответом на антидепрессанты [74]. C.L. Raison и соавт. [75] показали, что пациенты с резистентной к терапии антидепрессантами депрессией и уровнем СРБ >5 мг/л лучше отвечают на ингибитор ФНОα инфликсимаб, чем те, у кого базальный уровень СРБ <5 мг/л. Некоторые авторы даже предлагают определять уровень цитокинов и СРБ, прежде чем назначить антидепрессант, а пациентам с высокими уровнями воспалительных биомаркеров сразу добавлять к терапии антидепрессантом противовоспалительные и антицитокиновые препараты [39].

Для изучения роли цитокинов в формировании резистентности к лечению антидепрессантами в последние годы с успехом используют экспериментальные модели депрессии. Трансгенная гиперэкспрессия ИЛ6 в лобной коре и гиппокампе мышей снижает ответ на флуоксетин, и этот эффект воспроизводится при интракраниальном введении ИЛ6. В то же время введение антител к ИЛ6 нивелирует депрессогенный эффект интракраниального введения ИЛ6 и улучшает эффективность флуоксетина [76]. Другая модель устойчивости к антидепрессантам – это крысы, хронически получающие адренокортикотропный гормон перед антидепрессивной терапией кетамином. Ответ на кетамин ассоциировался с повышением уровня ФНОα и СРБ, но не ИЛ6 [77]. Кроме того, в клинических исследованиях назначение кетамина приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов [78].

Значимая роль ИЛ6 в патогенезе депрессии позволяет предположить, что моноклональные антитела к ИЛ6 (силтуксимаб, сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб) или его рецепторам (ТЦЗ/сарилумаб), которые с успехом используют для лечения таких ИВРЗ, как РА, болезнь Стилла взрослых и болезнь Кастлемана, могут быть эффективны у пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление.

Исследование OPTION продемонстрировало значимое улучшение ментального компонента опросника качества жизни SF-36 (Short Form-36) у больных РА, которым проводилось лечение ТЦЗ в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 нед в сочетании с МТ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в сочетании с МТ, к 24-й неделе наблюдения [24]. В исследовании MOBILITY пациенты с РА, которым вводился сарилумаб по 150 или 200 мг каждые 2 нед в сочетании с МТ, также отметили значимое улучшение ментального компонента SF-36 к 24-й и 52-й неделе наблюдения [26]. Подобный результат был достигнут к 12-й и 24-й неделе наблюдения в исследовании TARGET, в котором сравнивалась эффективность сарилумаба и плацебо в сочетании с БПВП [79]. В исследовании SIRROUND-T у пациентов с РА, получавших сирукумаб 50 мг каждые 4 нед или 100 мг каждые 2 нед, также отмечалось значимое улучшение ментального компонента SF-36 к 24-й и 52-й неделе наблюдения по сравнению с группой плацебо [27]. J.S. Smolen и соавт. [80] на фоне терапии сирукумабом продемонстрировали значимое улучшение как физической, так и психической составляющей у пациентов с РА по опроснику HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Результаты клинических исследований сирукумаба на популяции пациентов с кожной красной волчанкой и СКВ также показали, что ингибирование ИЛ6 обеспечивает существенную положительную динамику ментального компонента SF-36 [81]. Метаанализ 2018 г. F. Matcham и соавт. [82], посвященный изучению влияния известных синтетических БПВП и ГИБП, использующихся для лечения РА, на психическое здоровье, продемонстрировал, что ГИБП более существенно улучшают психическое здоровье, чем БПВП, причем ингибиторы ИЛ6 (клазакизумаб, сарилумаб, сирукумаб и ТЦЗ) с 90% вероятностью способны позитивно влиять на показатели, характеризующие психическое здоровье пациентов. Некоторые авторы считают, что ингибиторы ИЛ6 могут быть эффективны в отношении биполярного аффективного расстройства [83], БДР [84] и шизофрении [85]. В настоящее время инициированы рандомизированные контролирумые двойные слепые клинические исследования II фазы, посвященные изучению эффективности и переносимости сирукумаба (NCT02473289), а также ТЦЗ (NCT02660528) как дополнительного к антидепрессантам препарата для лечения БДР у взрослых [83], силтуксимаба (NCT02796859) и ТЦЗ (NCT02034474 и NCT02874573) для лечения шизофрении [86].

В последние годы большие надежды в плане ингибирования провоспалительных эффектов ИЛ6 возлагаются исследователями на разработку препаратов, увеличивающих концентрацию gp130 – натурального антагониста ИЛ6, подавляющего «провоспалительную» ИЛ6 транс-сигнализацию и существенно не влияющего на его классическую сигнализацию, необходимую для реализации «анти-

воспалительных» свойств цитокина. На животных моделях было показано, что введение pgp130, связанного с Fc-фрагментом IgG (pgp130Fc), эффективно при артрите, перитоните, воспалительных заболеваниях кишечника, раке кишечника [87, 88]. По данным S.J. Sukoff Rizzo и соавт. [76], блокада ИЛ6 транс-сигнализации с помощью pgp130Fc или моноклональных антител к ИЛ6 предотвращала депрессивно-подобное поведение мышей на фоне введения ИЛ6. Интересно, что pgp130Fc избирательно блокирует ИЛ6 транс-сигнализацию только в низких терапевтических дозах, высокие дозы могут подавлять и его классическую сигнализацию [89].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные, позволяющие предположить, что ингибиторы ИЛ6 могут быть эффективны в отношении ряда психических расстройств, в первую очередь – большой депрессии, однако клинические доказательства их стойкого антидепрессивного эффекта пока не получены.

Заключение

ИВРЗ и депрессию объединяют многофакторная природа, сходные звенья патогенеза, в основе которых лежит влияние стрессовых факторов и хроническое воспаление, а также общая симптоматика – боль, усталость, потеря массы тела, нарушения сна. Многочисленные данные подтверждают участие ИЛ6 в патогенезе не только ИВРЗ, но и депрессии, опосредуя метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринные нарушения (дисфункция симпатической нервной системы и ГГНС), синаптическую пластичность, нейровоспаление и нейродегенерацию. Понимание этих механизмов влечет за собой разработку фармакологических препаратов, направленных на лечение не только ИВРЗ, но и психических расстройств, прежде всего депрессии. Опыт применения ингибиторов ИЛ6 у больных РЗ способствует развитию этого направления междисциплинарных исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57:1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
2. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
3. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):578-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket439
4. Marrie RA, Hitchon CA, Walld R. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jul;70(7): 970-8. doi: 10.1002/acr.23539
5. Matcham F, Davies R, Hotopf M, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2018;57:835-43. doi: 10.1093/rheumatology/kex528
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибиция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4): 416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
7. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
8. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:25-46.
9. Hodes GE, Menard C, Russo SJ. Integrating Interleikin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 2016;4:15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
10. Gananc L, Oquendo MA, Tyrka AR, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:296-310. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008
11. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
12. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
13. Sun Y, Wang D, Salvadore G, et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun*. 2017 Nov;66:156-64. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.014
14. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1696-709. doi: 10.1038/mp.2016.3
15. Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Banas-Lezanska P, et al. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radic Biol Med*. 2013;63:187-94. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.019
16. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology*. 2011;50:1009-18. doi: 10.1093/rheumatology/keq454
17. Ohsugi Y. Recent Advances in Immunopathophysiology of Interleukin-6: An Innovative Therapeutic Drug, Tocilizumab (Recombinant Humanized Anti-human Interleukin-6 Receptor Antibody), Unveils The Mysterious Etiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(11):2001-6. doi: 10.1248/bpb.30.2001

18. Rosenblat JD, Gregory JM, Carvalho AF, McIntyre RS. Depression and Disturbed Bone Metabolism: A Narrative Review of the Epidemiological Findings and Postulated Mechanisms. *Curr Mol Med*. 2016;16(2):165-78. doi: 10.2174/1566524016666160126144303
19. Kwack MH, Ahn JS, Kim MK, et al. Dihydrotestosterone-Inducible IL-6 Inhibits Elongation of Human Hair Shafts by Suppressing Matrix Cell Proliferation and Promotes Regression of Hair Follicles in Mice. *J Investigat Dermatol*. 2012;132:43-9. doi: 10.1038/jid.2011.274
20. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targ*. 2014;18(5):495-512. doi: 10.1517/14728222.2014.888417
21. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. 2017;47:2229-37. doi: 10.1017/S0033291717000745
22. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2016;66:63-72. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.012
23. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1128-46. doi: 10.1002/acr.21949
24. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a doubleblind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
25. Burmester GR, Feist E, Kellner H, et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:755-9. doi: 10.1136/ard.2010.139725
26. Strand V, Kosinski M, Chen C-I, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
27. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:1206-17. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
28. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45. doi: 10.1001/archinte.163.20.2433
29. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63:609-21. doi: 10.1002/art.30158
30. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
31. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298-306. doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-Z
32. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res*. 1993;49:11-27. doi: 10.1016/0165-1781(93)90027-E
33. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009 Mar;39(3):413-23. doi: 10.1017/S0033291708003723
34. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863:1218-27. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018
35. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2004;61:1290-3. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290
36. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, et al. Association between cytokines and cerebral MRI changes in the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22(1):23-34. doi: 10.1177/0891988708328216
37. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, et al. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord*. 2016 June;197:9-20. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.067
38. Audet MC, Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:68. doi: 10.3389/fncel.2013.00068
39. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacol Rev*. 2012;37:137-62. doi: 10.1038/npp.2011.205
40. Pedard M, Demougeot C, Prati C, Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:249-54. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.006
41. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
42. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008 Jan;7(3):209-13. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.007
43. Prete C, Briano F, Pizzorni C, et al. Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo*. 2001;53(3):204-9. doi: 10.4081/reumatismo.2001.204
44. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull*. 2014 May;140(3):774-815. doi: 10.1037/a0035302
45. Bluthe RM, Dantzer R, Kelley KW. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Res*. 1992:573:318-20. doi: 10.1016/0006-8993(92)90779-9
46. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res*. 1996;711:163-74. doi: 10.1016/0006-8993(95)01415-2
47. Mutlu O, Gumuslu E, Ulak G, et al. Effects of fluoxetine, tianeptine and olanzapine on unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behavior in mice. *Life Sci*. 2012;91:1252-62. doi: 10.1016/j.lfs.2012.09.023
48. Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, et al. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res*. 2012;231:130-7. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.020
49. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, et al. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. *J Neurosci*. 2011;31:9075-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1537-11.2011
50. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34 (1):4-20.
51. Pfau ML, Russo SJ. Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiol Stress*. 2015;1:66-79. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004
52. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun*. 2013;27:8-12. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.014
53. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prevent Med*. 1998;14(4):245-58. doi: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8
54. Danese A, Pariante CM, Caspi A, et al. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Jan 23;104(4):1319-24. doi: 10.1073/pnas.0610362104

55. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec;35(13):2617-23. doi: 10.1038/npp.2010.159
56. Miller GE, Cole SW. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biol Psychiatry*. 2012 July 1;72(1):34-40. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034
57. De Punder K, Entringer S, Heim C, et al. Inflammatory Measures in Depressed Patients With and Without a History of Adverse Childhood Experiences. *Front Psychiatry*. 2018;9:610. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00610
58. Spitzer C, Wegert S, Wollenhaupt J, et al. Gender-specific association between childhood trauma and rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Psychosomat Res*. 2013;74:296-300. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.10.007
59. Дрождина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2012;22(1):44-50 [Drozhdina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. The role of traumatic factors in maladaptation of children and adolescents suffering from juvenile arthritis. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhiatriya*. 2012;22(1):44-50 (In Russ.)].
60. Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, et al. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci*. 1995;762:474-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32372.x
61. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, et al. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247:228-33. doi: 10.1007/BF02900219
62. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology*. 1996;34:27-37. doi: 10.1016/0162-3109(96)00111-7
63. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman AT, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e79. doi: 10.1038/tp.2012.8
64. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:377-85. doi: 10.1038/npp.2012.191
65. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2012;42:2015-26. doi: 10.1017/S0033291712000128
66. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2452-9. doi: 10.1038/npp.2011.132
67. Hashioka S. Antidepressants and neuroinflammation: can antidepressants calm glial rage down? *Mini Rev Med Chem*. 2011;11:555-64. doi: 10.2174/138955711795906888
68. Manikowska K, Mikolajczyk M, Mikolajczak P, Bobkiewicz-Kozlowska T. The influence of mianserin on TNF-α, IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. *Pharmacological Rep*. 2014;66:22-7. doi: 10.1016/j.pharep.2013.06.003
69. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, et al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4:185-92. doi: 10.1016/j.intimp.2003.11.006
70. Fornaro M, Martino M, Battaglia F, et al. Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: a preliminary observation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:51-6. doi: 10.2147/NDT.S16382
71. Maes M, Bosmans E, de Jongh R, et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997;9:853-8. doi: 10.1006/cyto.1997.0238
72. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:370-9. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00134-7
73. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007;41:326-31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.013
74. Harley J, Luty S, Carter J, et al. Elevated C-reactive protein in depression: a predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. *J Psychopharmacol*. 2010;24:625-6. doi: 10.1177/0269881109102770
75. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
76. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e199. doi: 10.1038/tp.2012.120
77. Walker AJ, Foley BM, Sutor SL, et al. Peripheral proinflammatory markers associated with ketamine response in a preclinical model of antidepressant-resistance. *Behav Brain Res*. 2015;293:198-202. doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.026
78. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:403-10. doi: 10.1111/cns.12104
79. Strand V, Reaney M, Chen C-I, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2017;3:e000416. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000416
80. Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, et al. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1616-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205137
81. Szepietowski JC, Nilganuwong S, Wozniacka A, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2661-71. doi: 10.1002/art.38091
82. Matcham F, James G, Hotopf M, et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacological treatment on mental health: a systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2018;70(9):1377-91. doi: 10.1002/art.40565
83. Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Med Hypoth*. 2011;76(1):21-3. doi: 10.1016/j.mehy.2010.08.021
84. Zhou AJ, Lee Y, Salvadore G, et al. Sirukumab: A Potential Treatment for Mood Disorders? *Adv Ther*. 2017;34:78-90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
85. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:275-6. doi: 10.4088/JCP.15l09920
86. Miller BJ, Buckley PF. Monoclonal antibody immunotherapy in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):13-5. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30366-2
87. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375-83. doi: 10.1172/JCI57158
88. Waetzig GH, Rose-John S. Hitting a complex target: an update on interleukin6 trans-signalling. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(2):225-36. doi: 10.1517/14728222.2012.660307
89. Garbers C, Thaiss W, Jones GW, et al. Inhibition of classic signaling is a novel function of soluble glycoprotein 130 (sgp130), which is controlled by the ratio of interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor. *J Biol Chem*. 2011;286:42959-70. doi: 10.1074/jbc.M111.295758

Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом

Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Полина Олеговна Кожевникова;
Pko31@list.ru

Contact:
Polina Kozhevnikova;
Pko31@list.ru

Поступила 11.02.19

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) сопровождается локальной (периартикулярный остеопороз) и генерализованной потерей минеральной плотности костной ткани осевого и периферического скелета. В статье обсуждается взаимосвязь между локальной и генерализованной потерей костной ткани и вклад различных факторов в костные изменения. Сведения о вкладе возраста на момент начала РА в прогрессирование деструктивных изменений кистей и стоп и скорость генерализованной потери костной ткани осевого и периферического скелета противоречивы.
Ключевые слова: ревматоидный артрит; деструктивные изменения суставов; минеральная плотность кости; локальная и генерализованная потеря костной ткани; возраст на момент начала ревматоидного артрита.
Для ссылки: Дыдыкина ИС, Кожевникова ПО. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):328-332.

STUDY OF LOCAL AND GENERALIZED BONE LOSS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O.

Chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is accompanied by local (periarticular osteoporosis) and generalized loss of bone mineral density in the axial and peripheral skeleton. The paper discusses the relationship between local and generalized bone loss and the contribution of various factors to bone changes. Information about the contribution of age at the onset of RA to the progression of destructive changes in the hands and feet and the rate of generalized bone loss in the axial and peripheral skeleton are contradictory.
Keywords: rheumatoid arthritis; destructive joint changes; bone mineral density; local and generalized bone loss; age at the onset of rheumatoid arthritis.
For reference: Dydykina PS, Kozhevnikova PO. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):328-332 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-328-332

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление при РА индуцирует также патологические изменения в костной ткани. Одним из наиболее ранних рентгенологических признаков РА является периартикулярный остеопороз (ОП), возникающий вследствие активации и избыточной продукции остеокластов (ОК). Гиперостеокластогенез и ингибирование костеобразования при РА – результат активации Т-лимфоцитов и выработки провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНОα). Эти продукты приводят к разобщению процессов костного формирования и резорбции, усилению остеокластогенеза, локальной и генерализованной потере костной ткани, которая сопровождается снижением минеральной плотности кости (МПК), изменением ее качества, микроархитектоники, возникновением вторичного ОП и переломов костей скелета [1–5]. Длительное (>3 мес) использование глюкокортикоидов (ГК) для подавления аутоиммунного воспаления при РА вносит дополнительный негативный вклад в ремоделирование кости и снижает ее качество. Начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая – с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние ГК на кость включает снижение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой, гипогонадизм и многое другое [6].

Учитывая драматические последствия локальной и генерализованной потери костной ткани (переломы, снижение качества и продолжительности жизни), все больше и больше внимания уделяется поиску доказательств взаимосвязи между ними и методов контроля. Одним из первых проанализировал связь между МПК и эрозиями в когорте женщин в постменопаузе, страдающих РА, D.H. Solomon, установивший, что изменение МПК в шейке бедра (ШБ) коррелировало с числом эрозий (r=-0,33; p<0,0001). Однако эта связь по мере учета других факторов, таких как возраст, продолжительность РА, индекс массы тела (ИМТ), суммарная доза ГК, отсутствовала. Автор установил выраженную взаимосвязь между количеством эрозий и МПК ШБ в группе более молодых пациентов (моложе 62 лет), в группе пациентов с меньшей длительностью болезни (<5 лет), с более высоким ИМТ (>28 кг/м^2) и с меньшей кумулятивной дозой ГК (<960 мг). При этом ассоциация числа эрозий с МПК ШБ была сильнее (r=-0,33; p<0,0001), чем с МПК поясничного отдела по-

звоночника ($L_{I–IV}$) (r=-0,09, p=0,27) [7]. Можно предположить, что на взаимосвязь между числом эрозий и МПК оказывают влияние не только традиционные факторы риска ОП, но и факторы, связанные с РА. В исследовании BEST также установлена связь между количеством эрозий и МПК у пациентов с продолжительностью болезни <2 лет [8], что подтверждает общность патогенетических механизмов локальной и генерализованной потери костной ткани.

L. Sinigaglia и соавт. [9] также установили ассоциацию между распространенностью ОП и эрозиями у женщин с РА. Достоверная положительная корреляция между МПК и эрозиями в суставах кистей и стоп была зарегистрирована в ряде других исследований [10, 11]. Например, K. Forslind и соавт. [12] обследовали 204 больных РА (134 женщины и 70 мужчин со средним возрастом 55 лет и 61 год соответственно) и установили корреляцию между количеством эрозий в кистях и стопах и МПК. Значимые различия были обнаружены только у женщин. Так, у женщин с низкой МПК и ОП было больше эрозий, чем у остальных пациентов. Положительную корреляцию наблюдали M. Rossini и соавт. [13]. В исследование был включен 1191 больной РА (1014 женщин, 177 мужчин, средний возраст – 58,9±11,1 года). На рентгенограммах кистей и стоп эрозии были выявлены у 64,1% пациентов. Средние значения МПК (по Т-критерию) у пациентов с эрозиями были значительно ниже, чем у пациентов без эрозий, как в $L_{I–IV}$ (-0,74±1,19 и -0,46±1,31 соответственно; p=0,05), так и в ШБ (-0,72±1,07 и -0,15±1,23 соответственно; p<0,001).

Результаты исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016 г., подтвердили взаимосвязь между локальной и генерализованной потерей костной ткани. Было установлено, что деструктивные изменения в кистях и стопах коррелируют с длительностью болезни, а деформации позвонков и периферические переломы – с возрастом. Однако у заболевших в более позднем возрасте, при меньшей длительности болезни, деструктивные изменения сопоставимы с аналогичными показателями длительно болеющих пациентов молодого возраста. В то же время МПК у заболевших в возрасте до 30 лет (длительно болеющих) сопоставима с МПК пациентов, заболевших в более старшем возрасте, в том числе после наступления менопаузы. Установлена взаимосвязь увеличения числа эрозий в кистях и стопах со снижением индекса деформаций позвонков в грудном отделе позвоночника, уменьшением МПК осевого и периферического скелета больных РА [14, 15]. Исследователи сделали вывод, что не только длительность болезни, но и возраст на момент начала заболевания определяют выраженность деструктивных изменений в кистях и стопах, снижение МПК осевого и периферического скелета. В исследование по изучению локальной и генерализованной потери костной ткани было включено 164 женщины, страдающих РА, в возрасте от 20 до 65 лет. Средний возраст больных составил 47,9±12,9 года, длительность РА – 12,1±9,3 года. Всем больным была проведена рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника по Genant, дана оценка эрозивно-деструктивных изменений по Sharp/van der Heijde, определена МПК в трех областях скелета: в $L_{I–IV}$, в ШБ, в дистальном отделе предплечья (ДОП) недоминантной руки. Исследование МПК проводилось на аппарате Discovery A (Hologic Inc., США). Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Больные были распределены в три группы в зависимости от возраста на момент дебюта РА: в 1-й (n=63; 38,4%) он варьировал от 18 до 30 лет, во 2-й (n=78; 47,6%) был ⩾31 года, но ⩽50 лет, в 3-й (n=23; 14,0%) был >51 года.

Средний возраст больных 1-й группы составил 37,8±12,7 года, 2-й группы – 51,9±7,8 лет, 3-й – 62,1±2,6 года (p<0,05), длительность болезни – 15,1±12,3; 11,0±6,6 и 7,1±3,1 года соответственно (p<0,05). Менопауза была у 30% больных 1-й, у 60% – 2-й, у 100% – 3-й группы; периферические переломы в анамнезе имели 19 (30%), 28 (36%) и 11 (49%) больных соответственно (p>0,05), половина переломов произошли до возникновения РА. Группы были сопоставимы по числу больных, получавших базисные противовоспалительные препараты (БПВП), позитивных по ревматоидному фактору (РФ), по длительности гормональной терапии и кумулятивной дозе ГК. Активность болезни по DAS28, число больных с внесуставными проявлениями и получавших ГК на момент обследования в 1-й группе были меньше, чем во 2-й (p<0,05). Индекс деформаций позвонков (ИДП) поясничного отдела, МПК $L_{I–IV}$, ШБ, ДОП, счет сужения суставных щелей и суммарный индекс Шарпа были сопоставимы во всех группах (p>0,05). Показатель числа эрозий в 1-й группе составил 46,3±59,7 балла, во 2-й – 30,8±38,5 балла, в 3-й – 19,3±27,4 балла, и в 1-й группе показатель числа эрозий было достоверно выше, чем в 3-й. Деформации позвонков выявлены у 19% больных как в 1-й, так и во 2-й группе, у 39% больных 3-й группы, причем в 3-й группе они встречались достоверно чаще, чем во 2-й. ИДП грудного отдела составил 0,78±0,08 в 1-й, 0,78±0,07 во 2-й и 0,73±0,13 в 3-й группе, где он был достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й. Сделан вывод о том, что начало РА в период формирования пика костной массы и длительное течение заболевания негативно отразились на состоянии осевого и периферического скелета. Несмотря на более молодой возраст и отсутствие менопаузы у большинства больных 1-й группы, частота ОП и периферических переломов, средние значения МПК изучаемых отделов скелета, ИДП поясничного отдела были сопоставимы с таковыми у заболевших в более старшем возрасте. Начало болезни после менопаузы, при меньшей длительности заболевания, характеризуется сопоставимыми значениями показателей сужения суставных щелей и суммарного индекса Шарпа, но не числа эрозий, с пациентами, дебют болезни которых пришелся на более молодой возраст [16] (см. таблицу).

РА возникает у пациентов всех возрастных групп, включая детей и лиц пожилого возраста, однако за последнее десятилетие средний возраст на момент начала заболевания увеличился [17]. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни и доли пожилых людей в структуре населения, особое значение приобретает изучение вклада возраста на момент начала РА в прогрессирование локальной и генерализованной потери костной ткани и возможности ее коррекции [18]. По классификации, представленной Всемирной организацией здравоохранения, возраст до 45 лет считается молодым, от 45 до 59 лет – зрелым, 60–74 года – пожилым, 75–89 лет – старческим, а люди старше 90 лет являются долгожителями [19]. РА с началом заболевания в возрасте 60–65 лет и старше описывается в литературе как РА пожилого возраста [20, 21]. Ряд исследователей, в зависимости от возраста на момент начала заболевания, выделяют три подгруппы пациентов: заболевших до 45 лет относят к РА молодого возраста, 45–60 лет – «промежуточная» (intermediate onset) возрастная подгруппа, при начале заболевания после 60 лет говорят о РА с поздним началом [22]. Определение частоты новых случаев РА среди лиц пожилого возраста проводится на основании данных

крупных национальных регистров. Согласно базе данных Норфолкского регистра раннего артрита (NOAR), в Великобритании по мере увеличения возраста заболеваемость РА увеличивается [23]. По данным Шведского национального регистра, заболеваемость РА достигает пика в возрасте 70–79 лет [24]. Распространенность РА среди лиц в возрасте 60 лет и старше в США составляет приблизительно 2% [17].

Для дебюта РА в пожилом возрасте характерны более острое начало заболевания, быстро развивающийся полиартрит, выраженные конституциональные симптомы (лихорадка, потеря массы тела, быстрая утомляемость, слабость) [22]. Клиническое течение РА у этих больных зависит, в первую очередь, от влияния генетических, иммунологических и гормональных факторов [25].

Старение – физиологический процесс, характеризующийся нарушением эффективности функционирования иммунной системы: снижаются пролиферация Т-клеток и защитный иммунный ответ, тогда как реакция на аутоантигены возрастает, а процесс распознавания собственных и чужеродных антигенов становится менее точным. Выявляется дисбаланс между Т-регуляторными клетками и повышением уровня провоспалительных цитокинов [26]. При исследовании сыворотки крови больных РА с дебютом заболевания в пожилом и молодом возрасте уровни ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα положительно коррелировали со скоростью формирования деструктивных изменений костной ткани независимо от возраста на момент начала РА [27–29]. Высокий уровень ИЛ1 в сыворотке крови был связан с повышением секреции антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), в то время как высокие уровни ФНОα были связаны с конституциональными симптомами у пациентов с поздним началом РА [30]. Повышение уровня АЦЦП является предиктором ускоренного прогрессирования эрозивных изменений и генерализованной потери костной ткани у больных РА [31]. В ряде исследований были отмечены более высокие показатели активности заболевания, включая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ) в популяции больных РА после 60 лет [32]. Однако в исследовании, проведенном D.-Y. Chen и соавт. [25], не выявлено статистически значимых различий по Das28, числу эрозий в кистях и стопах, уровню СРБ в сыворотке крови в группах больных с ранним и поздним началом РА. В работе других авторов выявлен более высокий уровень ИЛ6 в синовиальной жидкости у пациентов с началом РА в пожилом возрасте по сравнению с больными молодого возраста [33]. Как уже отмечалось выше, ИЛ6 принимает участие в дифференцировке и активации ОК [34, 35]. Увеличение синтеза ИЛ6 сопровождается гиперпродукцией ОК, усилением системной резорбции костной ткани [35] и повышением риска развития ОП [36]. Уровень ИЛ6 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с Т-критерием МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра при РА [37, 38]. Сравнивая уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с началом РА в пожилом и молодом возрасте, D.-Y. Chen и соавт. [25] обнаружили у пожилых более высокие уровни ИЛ6, но более низкие уровни ФНОα. Следует особо подчеркнуть, что ФНОα активирует остеокластогенез и способствует резорбции хряща и кости. Кроме того, он стимулирует выработку макрофагального колониестимулирующего фактора (МКФ) стромальными клетками костного мозга и секрецию RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) лимфоцитами. RANKL является членом надсемейства ФНОα провоспалительных цитокинов, он связывается с трансмембранным рецептором RANK, стимулирует остеокласты и обеспечивает их резорбирующую активность [39]. Низкий уровень ФНОα в сыворотке крови пациентов с поздним началом РА, возможно, следует рассматривать как предиктор более низкой скорости прогрессирования резорбции кости и более доброкачественного течения РА у пожилых людей [25].

Пока точно не установлено, является ли начало болезни в пожилом возрасте предиктором плохого прогноза течения РА, влияет ли позднее начало на выраженность клинических проявлений и скорость рентгенологических изменений. В ряде исследований показано, что при позднем начале РА отмечаются более высокая степень функциональной недостаточности и большая выраженность деструктивных изменений в суставах по сравнению с молодыми пациентами [22, 40]. Эти данные не согласуются с результатами работ, в которых у пациентов с поздним дебютом прогноз оценивался как более благоприятный [41–43]. В работах последних лет отсутствуют сведения о статистически значимых различиях по DAS28, HAQ и степени деструктивных изменений суставов кистей и стоп, которая оценивалась по методу Шарпа, у больных с поздним и ранним началом РА [44]. В проспективном трехлетнем исследовании, наблюдая за пациентами разных возрастных подгрупп и используя этот метод для оценки эрозивных изменений в динамике, T. Krams и соавт. [22] выявили достоверно более высокую скорость рентгенологического прогрессирования в группе пациентов, заболевших в пожилом и среднем возрасте, по сравнению с за-

Влияние возраста на момент установления диагноза РА на основные клинические, рентгенологические показатели и МПК

Характеристика	Возраст на момент начала РА, годы			p
	<30 (n=63)	31–50 (n=78)	>51 (n=23)	
Возраст, годы, M±δ	37,8±12,7	51,9±7,8	62,1±2,6	<0,05
Длительность болезни, годы, M±δ	15,1±12,3	11,0±6,6	7,1±3,1	<0,05
Внесуставные проявления, n (%)	12 (19)	28 (35,9)	8 (34,8)	0,02*
DAS28, M±δ	3,99±1,15	4,45±1,39	4,14±1,31	0,037*
Менопауза, n (%)	19 (30,2)	47 (60,3)	23 (100)	<0,05
Терапия БПВП, n (%)	46 (73,0)	64 (82,1)	17 (73,9)	>0,05
Прием ГК >3 мес в анамнезе, n (%)	19 (30,2)	46 (58,9)	13 (56,5)	0,000* 0,02***
Кумулятивная доза ГК, мг, M±δ	13 260,4± 15 154,5	10 056,1± 12 179,3	10 611,4± 13 857,4	>0,05
Показатель числа эрозий, баллы, M±δ	46,3±59,7	30,8±38,5	19,3±27,4	<0,05***
Деформации позвонков, n (%)	12 (19,0)	15 (19,2)	9 (39,1)	<0,05**
МПК $L_{I–IV}$, г/см^2, M±δ	0,917±0,153	0,928±0,164	0,897±0,135	>0,05
МПК ШБ, г/см^2, M±δ	0,703±0,126	0,736±0,141	0,714±0,120	>0,05
МПК ДОП г/см^2, M±δ	0,459±0,086	0,468±0,099	0,459±0,083	>0,05
ОП, n (%)	35 (55,6)	40 (54,8)	14 (60,9)	>0,05

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами; ** – различия между 2-й и 3-й группами; *** – различия между 1-й и 3-й группами.

болевшими в молодом возрасте. Авторы отмечали более высокие уровни острофазовых показателей воспаления у пожилых пациентов в дебюте заболевания и возможность корреляции этих показателей со скоростью прогрессирования деструктивных изменений до начала проведения противовоспалительной терапии [22]. Одно из объяснений ускоренного формирования эрозивных изменений в суставах пациентов с началом РА в пожилом возрасте связано с высокой распространенностью остеоартрита. Ряд авторов считают, что, несмотря на патогномоничность возникновения эрозий при РА, они могут чаще встречаться и быстрее прогрессировать у пожилых в связи с более высокой восприимчивостью хряща к синовиальному воспалению [20]. По данным J. Calvo-Alen и соавт. [40], при равной длительности заболевания эрозивные изменения в суставах кистей и стоп имели 71% пациентов с дебютом РА в пожилом возрасте и 52% заболевших в возрасте до 45 лет. В группе пожилых пациентов были отмечены достоверно более высокие показатели общего счета Шарпа, числа поврежденных суставов и числа суженных суставных щелей, чем у молодых пациентов.

По мнению R.B. Mueller и соавт. [44], скорость рентгенологического прогрессирования в дебюте заболевания, до назначения терапии, у пожилых пациентов выше, чем у пациентов с началом болезни до 60 лет. При этом в отношении клинического прогноза и рентгенологического прогрессирования РА между пациентами, заболевшими в пожилом и молодом возрасте, по итогам 5 лет наблюдения различий не было. Однако L. Innala и соавт. [32] не выявили различий в динамике рентгенологического прогрессирования повреждения суставов у пациентов, заболевших в молодом и пожилом возрасте, за 24 мес наблюдения. Они также отметили, что позднее начало РА значительно чаще ассоциировалось с наличием эрозий и более высоким индексом Ларсена, как на момент установления диагноза, так и через 24 мес.

Согласно опубликованным исследованиям, пожилые пациенты, страдающие РА, несмотря на большую либо эквивалентную активность болезни, по сравнению с заболевшими в молодом возрасте, значительно реже получают БПВП, в том числе метотрексат в адекватных дозах. При этом назначение ГК в данной группе пациентов отмечается чаще, что является негативным фактором и оказывает отрицательное влияние на качество костной ткани. Неадекватный терапевтический подход может способствовать быстрому прогрессированию деструктивных изменений суставов и снижению функциональной активности пожилых пациентов. Многофакторный анализ показывает, что возраст на момент начала заболевания является независимым фактором, влияющим на исходы РА [32].

Таким образом, сведения о вкладе возраста на момент начала РА в прогрессирование деструктивных изменений кистей и стоп и скорость генерализованной потери костной ткани осевого и периферического скелета противоречивы. Особый теоретический и практический интерес представляет изучение влияния возраста на момент начала заболевания на исходы РА при длительном наблюдении. Проспективное, длительное наблюдение и изучение клинико-рентгенологических показателей в динамике в группах больных РА, сформированных в зависимости от возраста на момент дебюта болезни, позволит решить целый ряд вопросов, направленных на выявление и предупреждение прогрессирования деструктивных изменений суставов, потерю МПК у больных РА, а также разработать мероприятия по персонализированному выбору лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p. (In Russ.)].
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.; 2009. Chapter 59.
3. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: СТИН; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporoza v revmatologii* [The problem of osteoporosis in rheumatology]. Moscow: STIN; 1997. 429 p. (In Russ.)].
4. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol.* 1996;35:309-22. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.309
5. Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва: Медицина; 2001. 272 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Izbrannye lektsii po klinicheskoi revmatologii* [Selected lectures in clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 2001. 272 p. (In Russ.)].
6. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12. doi: 10.1002/art.22117
7. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624-31. doi: 10.1002/art.24551
8. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):126-35. doi: 10.1002/art.23364
9. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(11):2582-9.
10. Jensen T, Hansen M, Jensen KE, et al. Comparison of dual X-ray absorptiometry (DXA), digital X-ray radiogrammetry (DXR), and conventional radiographs in the evaluation of osteoporosis and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):27-33. doi: 10.1080/03009740510017986
11. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, et al. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudenal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(12):1561-4. doi: 10.1093/rheumatology/keh385
12. Forslind K, Keller C, Svensson B, et al. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2590-6.

13. Rossini MG, Bagnato G, Frediani B, et al. Relationship of focal erosions, bone mineral density, and parathyroid hormone in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(6):997-1002. doi: 10.3899/jrheum
14. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС. Взаимосвязь между минеральной плотностью кости и клинико-рентгенологическими изменениями при ревматоидном артрите. Практическая медицина. 2015;(3-2 88):119-22 [Petrova EV, Dydikina IS. Interrelation between the bone mineral density and clinicoradiologic changes in case of rheumatoid arthritis. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine.* 2015;(3-2 88):119-22 (In Russ.)].
15. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2014;86(5):10-7 [Petrova EV, Dydikina IS, Smirnov AV, et al. Association between bone mineral density and erosive and destructive changes in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Terapevticheskij Arkhiv.* 2014;86(5):10-7 (In Russ.)].
16. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Изменения в осевом и дистальном отделе скелета у больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста на момент начала болезни. В кн.: VII Научно-образовательная конференция с международным участием. Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. Москва, 16–17 февраля 2018 г.: Сборник тезисов. Воронеж: Научная книга; 2018. С. 75 [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Changes in the axial and distal skeleton in patients with rheumatoid arthritis, depending on age at the time of onset of the disease. In: *VII Nauchno-obrazovatel'naya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem. Problema osteoporoza v travmatologii i ortopedii* [VII Scientific and educational conference with international participation. The problem of osteoporosis in traumatology and orthopedics]. Moscow, 16–17 Feb 2018: Collection of Theses. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2018. P. 75 (In Russ.)].
17. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):917-26. doi: 10.1002/art.10897
18. Tan TC, Gao X, Thong BY, et al. Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(6):737-45. doi: 10.1111/1756-185X.12861
19. Balabanova RM, Kaptaeva AK. Clinical features and treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum.* 2006;8(12):12-8.
20. Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, et al. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype? A prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(3):228-34. doi: 10.1093/rheumatology/38.3.228
21. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(9):1285-9.
22. Krams T, Ruyssen-Witrand A, Nigon D, et al. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2016 Oct;83(5):511-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010
23. Symmonds DPM, Barrett EM, Bankhead CR, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol.* 1994;33:735-9. doi: 10.1093/rheumatology/33.8.735
24. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden – a nationwide populationbased assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res.* 2013;65:870-8. doi: 10.1002/acr.21900
25. Chen D-Y, Hsieh TY, Chen YM, et al. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology.* 2009;55(3):250-8. doi: 10.1159/000164393
26. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol.* 1980;29:287-330. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60047-4
27. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43. doi: 10.1093/rheumatology/keh201
28. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;10;104(28):11742-7. doi: 10.1073/pnas.0610812104
29. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008;29(4):403-40. doi: 10.1210/er.2007-0038
30. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):120-6. doi: 10.1136/ard.62.2.120
31. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1333-7. doi: 10.1136/ard.2009.121160
32. Innala L, Berglin E, Mü ller B, et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 14;16(2):R94. doi: 10.1186/ar4540
33. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Synovial fluid levels of proiflammatory interleukins and their inter-relationships in elderly vs younger onset rheumatoid arthritis. *Aging (Milano).* 1996 Aug;8(4):277-81. doi: 10.1007/BF03339579
34. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, et al. The balance between soluble receptors regulating IL-6 trans-signaling is predictive for the RANKL/osteoprotegerin ratio in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Jan;32(1):199-206. doi: 10.1007/s00296-010-1606-z
35. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004 Feb;15(1):49-60. doi: 10.1016/j.cytogfr.2003.10.005
36. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2032-42. doi: 10.1210/jcem.86.5.7445
37. Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, et al. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):697-703. doi: 10.1007/s00296-012-2375-7
38. Chen YM, Chen HH, Huang WN, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated proteinantibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2017 Nov 20;12(11):e0188454. doi: 10.1371/journal.pone.0188454
39. Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669-77 [Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):669-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-669-677
40. Calvo-Alen J, Corrales A, Sanchez-Andrada S. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2005 Sep;24(5):485-9. doi: 10.1007/s10067-004-1067-4
41. Oka M, Kytila J. Rheumatoid arthritis with the onset in old age. *Acta Rheumatol Scand.* 1957;3:249-58. doi: 10.3109/rhe1.1957.3.issue-1-4.28
42. Ehrlich GE, Katz WA, Cohen SH. Rheumatoid arthritis in the aged. *Geriatrics.* 1970;25:103-13.
43. Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR, et al. Benign rheumatoid arthritis of the aged. *Br Med J.* 1974;1:444-6. doi: 10.1136/bmj.1.5905.444
44. Mueller RB, Kaegi T, Finckh A, et al. Is radiographic progression of late-onset rheumatoid arthritis different from young-onset rheumatoid arthritis? Results from the Swiss prospective observational cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Apr;53(4):671-7. doi: 10.1093/rheumatology/ket399

Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:
Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 20.03.19

В современной ревматологии проблема дифференциальной диагностики бактериальной инфекции и активного ревматического процесса по-прежнему сохраняет свою актуальность. При этом весьма важен вопрос поиска биомаркера – «золотого стандарта» диагностики инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в целях быстрого определения тактики лечения. В настоящем обзоре проанализированы диагностическая значимость и возможность применения некоторых лабораторных маркеров бактериальных инфекций в современной ревматологии. Подчеркивается важность мультимаркерного подхода, позволяющего увеличить значимость отдельных параметров в диагностике инфекций при РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания; инфекции; биологические маркеры; прокальцитонин; пресепсин; С-реактивный белок.
Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):333-338.

ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

In modern rheumatology, the problem of differential diagnosis of bacterial infection and active rheumatic process still retains its relevance. At the same time, it is very important to search for a biomarker - the gold standard for the diagnosis of an infection in patients with rheumatic diseases (RDs) in order to rapidly determine a treatment policy. This review analyzes the diagnostic significance and possibility of using some laboratory markers for bacterial infections in modern rheumatology. It emphasizes the importance of a multimarker approach that allows increasing the significance of individual parameters in the diagnosis of infections in RD.

Keywords: rheumatic diseases; infections; biological markers; procalcitonin; presepsin; C-reactive protein.
For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):333-338 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338

Ведение больных с системными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), протекающими с выраженным лихорадочным синдромом и высокими показателями лабораторной активности, является серьезной проблемой для ревматологов и врачей других специальностей. При этом очень важно не пропустить сопутствующий инфекционный процесс, что имеет принципиальное значение для адекватного лечения и прогноза. Дифференциальная диагностика обострений РЗ и инфекционных осложнений (особенно частых при проведении активной иммуносупрессивной терапии) нередко крайне сложна. Это обусловлено сходством клинической картины (лихорадка, инфильтраты в легких, изменения в моче, которые могут встречаться как при обострении РЗ, так и при системной инфекции), неспецифичностью широко используемых лабораторных показателей (СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ, которые могут повышаться в обоих случаях) и инструментальных методов. Бактериологическое подтверждение инфекции также обладает недостаточной чувствительностью, а кроме того, требует длительного времени. При этом крайне важно, что тактика ведения больных будет различной. Так, при инфекции необходимо назначать антибиотики и по мере возможности ослаблять иммуносупрессию. При обострении РЗ нередко показано усиление иммуносупрессивной терапии с применением глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Таким образом, на сегодняшний день актуален вопрос поиска биомаркера, который смог бы стать «золотым стандартом» диагностики инфекции у пациента с РЗ в целях наиболее быстрого определения тактики лечения. При этом искомый показатель должен максимально соответствовать свойствам «идеального» биомаркера, наиболее важными из которых являются специфичность, воспроизводимость и быстрота получения результата, стабильность *in vitro*, а также приемлемая стоимость [1].

Цель настоящего обзора – оценка диагностической значимости и целесообразности применения некоторых лабораторных маркеров бактериальных инфекций в современной ревматологии.

Прокальцитониновый тест

Прокальцитонин (ПК) – полипептид с молекулярной массой 12 793 Да, открытый в 1975 г. Он образуется в нейроэндокринных клетках человека (С-клетки щитовидной железы, легкие, печень), в нормальных условиях подвергается расщеплению на три молекулы, в том числе гормон кальцитонин. Практически весь ПК в щитовидной железе превращается в кальцитонин и полностью выделяется в кровоток. Его содержание у здоровых людей не превышает 0,05–0,1 нг/мл (см. таблицу). При наличии инфекционного процесса в кровоток попадает нерасщепленная молекула ПК. Уровень ПК возрастает в крови уже через 2–4 ч от возникновения инфекции, достигает пиковых значений через 6–24 ч и быстро снижается с ее разрешением. При этом прокальцитониновый тест (ПКТ) высокоспецифичен по отношению к бактериальным инфекциям. К достоинствам этого теста относится его пригодность для экстренных клинических ситуаций («у постели больного»), при мониторинге состояния пациентов в палатах интенсивной терапии и в качестве прогностического маркера при прогрессировании инфекционного процесса.

В ряде работ показана значимость ПКТ в дифференциальной диагностике септических (СА) и асептических артритов. S. Paosong и соавт. [3] в проспективное перекрестное исследование включили 78 больных с острым артритом. Уровень ПК при СА значимо превышал таковой у больных с асептическим артритом (1,48±2,30 и 0,44±0,92 нг/мл соответственно; p=0,032). При пороговом значении 0,5 нг/мл чувствительность ПКТ для диагностики СА составила 59,3%, специфичность – 86%. По данным ROC-анализа эффективность ПКТ при СА расценена как «хорошая», т. е. площадь под ROC-кривой (area under curve – AUC) составила 0,78. Сочетание ПКТ с другими маркерами (количество лейкоцитов, уровень СРБ) не вело к значимому повышению чувствительности и специфичности [3].

В метаанализе, включавшем 7 исследований, показано, что для диагностики СА или остеомиелита суммарная чувствительность ПКТ составила 67%, специфичность – 90%. Уровень ПК >0,5 нг/мл считается признаком бактериальной инфекции костей и суставов. Содержание ПК <0,3 нг/мл позволяет исключить наличие инфекции [4].

Оценка значимости ПКТ при микрокристаллических артритах представляется в определенной степени противоречивой. Так, уровень ПК при остром подагрическом артрите был значимо ниже, чем у больных с бактериальной инфекцией (0,096±0,105 и 4,94±13,8 нг/мл соответственно; p=0,001). При этом значения СОЭ и СРБ существенно не различались. При пороговой концентрации 0,095 нг/мл чувствительность и специфичность ПКТ были максимальными (81 и 80,6% соответственно) [5]. С другой стороны, в исследовании J. Zhang и соавт. [6] показаны низкие чувствительность и специфичность ПКТ в диагностике бактериальной инфекции у лихорадящих пациентов с хроническим подагрическим артритом (22,2 и 61,5% соответственно). AUC для ПКТ, СОЭ, СРБ, количества лейкоцитов и нейтрофильного сдвига составила 0,526; 0,530; 0,635; 0,577 и 0,712 соответственно. Авторы делают вывод о низкой дифференциально-диагностической значимости ПКТ у этих больных.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ПКТ как маркер бактериальной инфекции обладал более высокой суммарной специфичностью по сравнению с СРБ (0,90 и 0,56 соответственно), но меньшей суммарной чувствительностью (0,75 и 0,77 соответственно). Отмечается высокая позитивная прогностическая значимость ПКТ – 7,28, что позволяет рассматривать данный метод как один из важнейших в комплексной диагностике инфекционных осложнений. Однако низкая отрицательная прогностическая значимость (0,28) не позволяет рассматривать ПКТ в качестве единственного метода для исключения инфекции у этих больных [7].

Значимость ПКТ при РЗ также изучалась российскими исследователями. По данным С.В. Лапина и соавт. [8], при пороговом значении ПК >0,5 нг/мл чувствительность и специфичность теста для диагностики бактериальной инфекции составили 58 и 94% соответственно. При этом СРБ и СОЭ обладали меньшей диагностической ценностью. В ходе ретроспективного исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показано, что у пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПК в 77% случаев превышал 2,0 нг/мл, в 46,2% случаев – 10,0 нг/мл. Медиана уровня ПК в группе с генерализованной инфекцией составила 3,6 нг/мл. В случае локальной инфекции тяжелого течения медиана уровня ПК превышала пороговые значения и составила 0,49 нг/мл, при локальной инфекции легкого течения содержание ПК достоверно не отличалось от такового в группе без инфекции (медиана составила 0,13 и 0,09 нг/мл соответственно; p>0,05). По данным ROC-анализа, эффективность ПКТ при выявлении системной инфекции была «отличной» (0,95), локальной – «хорошей» (0,7), при дифференциации системной инфекции от локальной – «очень хорошей» (0,87) [9].

Прокальцитониновый тест при отдельных ревматических заболеваниях.

Для системной красной волчанки (СКВ) имеются различные данные, нередко противоречащие друг другу. Так, W.-L. Ho и соавт. [10] и K.C. Shin и соавт. [11] отметили значимое увеличение уровня ПКТ у пациентов с СКВ только в присутствии бактериальной инфекции. В первом исследовании отмечалось статистически значимое повышение уровня ПК у 19 пациентов с лихорадкой и бактериальной инфекцией (медиана – 7,11 нг/мл), тогда как среди 30 пациентов с фебрильной лихорадкой в отсутствие ин-

Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПК в сыворотке крови [2]

Уровень ПК, нг/мл	Интерпретация
⩽0,05 (0,1)	Здоровые люди. Бактериальная инфекция отсутствует
0,1–0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25–0,5	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5–2,0	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Рекомендуются повторные определения ПК через 6–24 ч
2,0–10,0	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПК
>10,0	Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПК

фекции данный показатель составил 0,06 нг/мл. При этом уровень СРБ в этих группах значимо не различался, но был выше у пациентов с серозитами. В то же время на результат ПКТ наличие серозита не влияло. Во второй работе значимое повышение уровня ПК отмечали только у больных СКВ с сопутствующей бактериальной или микотической (но не вирусной) инфекцией. В метаанализе C. Liu и соавт. [12] значимое повышение уровня ПК при СКВ в сочетании с инфекцией наблюдали только среди больных – выходцев из стран Азии. В проспективном исследовании египетских авторов [13] у больных СКВ в сочетании с инфекционным процессом отмечено значимое повышение уровня СРБ ($p<0,01$), в то время как результаты ПКТ не отличались от таковых у пациентов без инфекции. По мнению F. Ospina и соавт. [14], определения только одного биомаркера недостаточно для подтверждения или исключения инфекции у больных СКВ.

В нескольких работах отмечено повышение уровня ПК при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой активностью в отсутствие бактериальной инфекции. O. Eberhard и соавт. [15] отмечали повышение содержания ПК до 0,5–0,7 нг/мл в 3 из 35 случаев активного гранулематоза с полиангиитом, при этом корреляция активности болезни и изучаемого показателя отсутствовала. В исследовании V. Schvenger и соавт. [16], включавшем 17 больных с активным гранулематозом с полиангиитом и 39 – с неактивным процессом, медиана уровня ПК составляла 0,19 нг/мл в обеих группах. Авторы предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ [16].

Показано, что уровень ПК у 80% пациентов с болезнью Стилла взрослых (БСВ) даже при отсутствии инфекции превышал пороговые показатели (среднее значение составило 19,7 нг/мл) [17]. Однако среди всех исследованных параметров ПК остается единственным диагностически значимым биомаркером в поиске инфекции у больных БСВ, но с более высоким, по сравнению с другими РЗ, пороговым значением – 1,4 нг/мл [18].

Таким образом, до сих пор остается дискуссионным вопрос о пороговом значении ПКТ, при котором этот тест обладал бы оптимальными показателями чувствительности и специфичности с дифференцированным подходом для каждого РЗ.

Пресепсин

Пресепсин (ПСП) представляет собой белок (молекулярная масса 13 кДа), являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. CD14 – это белок, существующий в двух формах: 1) связанной с мембраной (мCD14) и присутствующей на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов; 2) растворимой (рCD14), циркулирующей в кровотоке. мCD14 – рецептор, ответственный за трансдукцию эндотоксинового сигнала внутрь клеток. Выход мCD14 в кровоток и образование рCD14 связаны с инфекцией и с некоторыми другими патологическими состояниями. При активации бактериального фагоцитоза рCD14 и мCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в ПСП. Показано, что содержание ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых, но практически не повышается при вирусных инфекциях [19]. При сепсисе оно значительно выше, чем у больных с системным воспалением или здоровых лиц.

Несомненный интерес представляют данные по оценке значимости ПСП при РЗ. В исследование S.Tsuji и соавт. [20] были включены 103 больных ревматоидным артритом (РА), в том числе 48 – с сопутствующей верифицированной бактериальной инфекцией, и 34 здоровых лица (контрольная группа). У больных РА с инфекцией среднее значение ПСП составило 1514±3475 пг/мл и было значимо выше, чем при РА без инфекции (268±397 пг/мл) и в контроле (136±60 пг/мл; $p<0,001$ в обоих случаях). В группе больных РА с инфекцией наблюдали значимую корреляцию ПСП с уровнем СРБ ($p<0,05$), а также существенное снижение содержания ПСП в результате антибактериальной терапии ($p<0,001$). Показатели ПСП не имели значимых ассоциаций с сопутствующей терапией низкими дозами ГК или метотрексатом, а также с определенным микроорганизмом – инфектогеном, но были более высокими при сепсисе по сравнению с локальной инфекцией. При ROC-анализе с пороговым значением 278 пг/мл показатель AUC составил 0,82, чувствительность – 79,2%, специфичность – 80,6%.

E. Oguro и соавт. [21] изучали возможность применения ПСП в качестве биомаркера бактериальной инфекции у больных РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ). В группе пациентов, у которых терапия ТЦЗ осложнилась инфекцией, содержание ПСП более чем в 3 раза превышало таковое у больных без инфекции ($p<0,001$). При этом уровни СРБ и ПК оставались нормальными в обеих группах. Отмечена четкая положительная динамика концентрации ПСП в группе больных РА с инфекцией после курса антибактериальной терапии ($p=0,016$). ПСП в меньшей степени был подвержен влиянию ТЦЗ, чем ПК и СРБ. Авторы полагают, что ПСП можно применять в качестве маркера бактериальной инфекции у больных РА, получающих ТЦЗ.

С целью оценки ПСП и ПК в качестве маркеров бактериальной инфекции K.Tsuimoto и соавт. [22] обследовали 4 группы испытуемых: 1) РА с бактериальной инфекцией ($n=26$); 2) РА без инфекции с уровнем СРБ >0,3 мг/дл ($n=45$); 3) РА без инфекции с уровнем СРБ <0,3 мг/дл ($n=55$); 4) 25 здоровых лиц – контроль. Оба показателя были максимальными в 1-й группе и значимо превышали таковые во 2-й и 3-й группах ($p<0,0001$). У этих же больных выявлена значимая корреляция концентрации ПСП и показателей шкалы SOFA ($p=0,033$). Между больными 2-й и 3-й групп значимых различий по изучаемым параметрам не было. Чувствительность ПСП как маркера бактериальной инфекции при пограничной концентрации 221,5 пг/мл составила 92,31%, специфичность – 77,78%, позитивная прогностическая значимость – 0,706, негативная прогностическая значимость – 0,946. Для ПК при пограничной концентрации 0,5 нг/мл упомянутые показатели составили 97,67%; 53,85%; 0,933 и 0,786 соответственно.

В то же время значимость ПСП как отдельно взятого маркера инфекции при СКВ не определена. S. Tanimura и соавт. [23] определяли ПСП у 35 больных СКВ (в том числе 13 – с инфекциями различной локализации) и 72 – с иными системными РЗ (РА, васкулиты, синдром Шегрена, системная склеродермия и др., включая 40 больных с инфекциями). Отмечено более высокое содержание ПСП при СКВ, РА и васкулитах по сравнению с другими нозологиями, однако различия были статистически не значимы. При анализе подгрупп больных

без инфекции выявлена значимо большая концентрация ПСП при СКВ по сравнению с другими системными РЗ (511 и 195 пг/мл соответственно; p=0,0008). Если среди больных СКВ уровень ПСП был сходным при наличии или отсутствии инфекции, то при прочих РЗ он значимо различался (436 и 202 пг/мл соответственно; p=0,0196). При отсутствии инфекции содержание ПСП у больных СКВ имело значимую положительную корреляцию с индексом SLEDAI-2K (p=0,0237), а также с числом лейкоцитов, уровнем СРБ и ПК. В то же время значимая корреляция трех последних показателей с индексом SLEDAI-2K отсутствовала.

В целом представленные результаты позволяют рассматривать ПСП в качестве перспективного маркера бактериальных инфекций у больных РА. В то же время повышение ПСП при СКВ и в ряде иных клинических ситуаций (сердечная и/или почечная недостаточность), а также отсутствие четко установленных диагностических пороговых уровней могут вызвать затруднения в правильной интерпретации полученных результатов. С целью уточнения клинического потенциала ПСП в ревматологии необходимы дальнейшие исследования.

CD64

CD64 – это мембранный гликопротеин, экспрессия которого на нейтрофилах достаточно рано повышается у пациентов с сепсисом и другими серьезными бактериальными инфекциями. По данным систематического обзора и метаанализа, чувствительность и специфичность CD64 в диагностике инфекций у взрослых больных с сепсисом составили 0,87 и 0,89 соответственно. При ROC-анализе эффективность определения CD64 в диагностике инфекций значимо превышала таковую для СРБ и ПКТ [24].

A. Echeverry и соавт. [25] исследовали возможность применения ряда маркеров (CD64, ПКТ, ПСП) у 27 больных активной СКВ, включая 12 случаев, осложненных инфекцией. Показатели СОЭ и СРБ в обеих группах были аналогичными. В то же время у больных СКВ с коморбидной инфекцией наблюдали значимое повышение уровня CD64 (p=0,037), ПК (p=0,047) и ПСП (p=0,037). Чувствительность каждого из перечисленных маркеров в диагностике инфекции при СКВ составила 58,3; 83,8 и 58,3, специфичность – 86,67; 60 и 86,67 соответственно. Авторами подчеркивается необходимость определения трех указанных маркеров в комплексе, что позволит более чем в 90% случаев диагностировать инфекцию, развившуюся у больных СКВ.

Комплексный подход также был применен тайваньскими исследователями. С целью проведения дифференциальной диагностики между бактериальной инфекцией у больных СКВ и обострением основного заболевания были выбраны 6 маркеров. У пациентов с СКВ и коморбидной инфекцией наблюдали значимое повышение уровня СРБ (p=0,049), числа лейкоцитов (p=0,028), индекса CD64 (p=0,034), а также снижение содержания C3- (p=0,049), C4- (p=0,016) компонентов комплемента и числа В-клеток (p=0,01). При использовании специально разработанной биологической шкалы, включавшей 6 перечисленных маркеров, частота бактериальной инфекции у пациентов с наличием ⩽2, 3, 4, 5 и 6 пунктов составила 0; 39,3; 59,1; 61,5 и 100% соответственно. Авторы настоятельно рекомендуют использовать комбинацию указанных маркеров в диагностике инфекций у больных СКВ [26].

sTREM1

Рецепторный белок TREM1 (triggering receptor expresses on myelod cells 1 – триггерный рецептор 1, экспрессируемый на миелоидных клетках) является одним из иммуноглобулинов, участвующих в реализации моноцитарно-макрофагального воспалительного ответа на стимуляцию бактериальными или грибковыми агентами. При его связывании с лигандом происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов, преимущественно фактора некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкина 6 (ИЛ6). При этом внеклеточная фракция TREM1 высвобождается в кровоток в растворимой форме sTREM1. При воспалении неинфекционной природы данный механизм не срабатывает. Указанные свойства sTREM1 побудили к его изучению в качестве диагностического и прогностического маркера сепсиса. По данным метаанализа J. Zhang и соавт. [27], чувствительность и специфичность sTREM1 для диагностики бактериальной инфекции составляют 82 и 86% соответственно. В ходе проспективного исследования показано, что уровни sTREM-1 были значимыми у пациентов с тяжелым угрожающим жизни сепсисом [28].

Данные, касающиеся роли sTREM1 как маркера бактериальной инфекции при РЗ, противоречивы. В работе J. Kim и соавт. [29] отмечались значимые различия содержания sTREM1 у больных СКВ с инфекцией и пациентов с обострением заболевания (в среднем 109 и 48 пг/мл соответственно; p=0,002). С другой стороны, в исследовании Y. Molad и соавт. [30] содержание sTREM1 было повышено у больных СКВ в целом по сравнению с контролем (p<0,0001). В то же время значимых различий этого показателя среди больных СКВ в зависимости от наличия или отсутствия инфекции не наблюдали. Отсутствие значимых ассоциаций содержания sTREM1 с коморбидной инфекцией у больных СКВ и иными аутоиммунными заболеваниями констатируют и другие авторы [31, 32].

Таким образом, в настоящее время эффективность sTREM1 как биомаркера инфекции в ревматологии остается весьма спорной, поскольку его повышение может быть обусловлено аутоиммунным заболеванием.

Растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена

Растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена (soluble urokinase-tipe plasminogen activator receptor – suPAR) – растворимая форма поверхностного сигнального рецептора, экспрессированного на большинстве лейкоцитов. Повышение уровня suPAR в плазме происходит при иммунной активации в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию, а также при других заболеваниях, включая РЗ. Показано нарастание уровня suPAR у больных с выраженным деструктивным процессом в рамках активного РА [33]. Повышенные концентрации suPAR при СКВ ассоциировались с высокой активностью болезни [34]. Имеются данные о нарастании уровней suPAR при псориазе и тяжелых формах системной склеродермии [35, 36]. В то же время при диагностике инфекций у больных идиопатическими воспалительными миопатиями сочетание повышения концентрации suPAR и СРБ имело высокие показатели чувствительности, специфичности и позитивной прогностической значимости – 97,4; 90,9 и 96% соответственно [37]. Таким обра-

зом, определения suPAR в качестве единственного параметра недостаточно для диагностики инфекции у больных РЗ, однако в сочетании с СРБ его значимость существенно повышается.

С-реактивный белок

СРБ – классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. Его определение полезно для оценки активности патологического процесса при РЗ и других хронических воспалительных заболеваниях, мониторирования и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, включая интеркуррентные инфекции при СКВ и других заболеваниях с минимальным или отсутствующим острофазовым ответом, дифференциальной диагностики хронических воспалительных заболеваний (СКВ и РА, болезни Крона и язвенного колита). Определение базального уровня СРБ высокочувствительным методом имеет большое значение для стратификации больных РЗ по степени кардиоваскулярного риска [38].

Как показывают вышеприведенные данные, определения СРБ в качестве единственного показателя в диагностике инфекции при РЗ явно недостаточно, однако его роль существенно повышается при оценке в комплексе с другими биомаркерами.

Провоспалительные цитокины

Основные цитокины – медиаторы воспалительного ответа и воздействия инфекционных и неинфекционных факторов – это ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6. ФНОα и ИЛ1β активируют эндотелиальные клетки и выступают как хемоаттрактанты для полиморфонуклеаров. Попадая в системный кровоток, они вызывают лихорадку и прочие системные симптомы воспаления. Под воздействием ИЛ6 активируется синтез белков острой фазы в печени, а также происходит стимуляция образования полиморфонуклеаров в костном мозге [39]. ИЛ6 в наибольшей степени исследован в качестве биомаркера сепсиса [40–42]. Однако, учитывая неспецифичность и повышение концентрации при системных аутоиммунных заболеваниях, ИЛ6, как и другие указанные цитокины, определяемые в отдельности, не дает возможности дифференцировать инфекцию от воспаления в рамках РЗ.

Заключение

Таким образом, в современных условиях поиск и изучение маркеров для диагностики и мониторинга инфекций по-прежнему остаются актуальными проблемами ревматологии и клинической медицины в целом. Как свидетельствуют представленные выше данные, ряд параметров не всегда отвечает предъявляемым требованиям в связи с их недостаточными чувствительностью и специфичностью. Несомненно, перспективным представляется изучение мультимаркерного подхода, который позволит усилить положительные и снизить отрицательные характеристики отдельных параметров и тем самым увеличить их ценность в диагностике инфекций при РЗ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова НВ, Попов ДА. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Пособие для врачей. Москва; 2008. 74 с. [Beloborodova NV, Popov DA. *Test na prokal'citonin: algoritmy primeneniya i novye vozmozhnosti. Posobie dlya vrachey* [Procalcitonin test: application algorithms and new features. Manual for doctors]. Moscow; 2008.74 p. (In Russ.)].
2. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2002;323(1-2):17-29. doi: 10.1016/S0009-8981(02)00101-8
3. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(3):352-9. doi: 10.1111/1756-185X.12496
4. Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(6):807-14. doi: 10.1007/s10096-012-1812-6
5. Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1139-44. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1139
6. Zhang J, Zhao C, Wu T, et al. Procalcitonin may not be a differential diagnostic marker for bacterial infection in febrile patients with chronic gouty arthritis. *J Int Med Res.* 2018;46(10):4197-206. doi: 10.1177/0300060518791093
7. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512
8. Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28-33 [Lapin SV, Maslyanskiy AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative analysis of procalcitonine in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013;(1):28-33 (In Russ.)].
9. Тарасова ГМ, Белов Б.С, Дилбарян АГ, и др. Значение определения сывороточного прокальцитонина в дифференциальной диагностике инфекций и ревматических заболеваний. Медицинский совет. 2018;18:86-91 [Tarasova GM, Belov BS, Dilbaryan AG, et al. The value of determining serum procalcitonin in the differential diagnosis of infections and rheumatic diseases. *Medicinskiy Sovet.* 2018;18:86-91 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-86-91
10. Ho W-L, Lan J-L, Chen D-Y, et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Formosan J Rheumatol.* 2009;23:52-8. doi: 10.1007/s10067-015-3020-0
11. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(10):988-9. doi: 10.1136/ard.60.10.988

12. Liu LN, Wang P, Guan SY, et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1991-8. doi: 10.1007/s00296-017-3827-x
13. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, Maged LA. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus*. 2018 Jan 1:961203318777101. doi: 10.1177/096120331877710
14. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(Suppl 1):i46-i54. doi: 10.1093/rheumatology/kew340
15. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1250-6. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1250::AID-ART9>3.0.CO;2-A
16. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26(5):274-6. doi: 10.1007/BF02962246
17. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123-8.
18. Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335
19. Вельков ВВ. Пресепсин — эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016;1(64):4-21 [Vel'kov VV. Presepsin is an effective biological marker for diagnosing sepsis and monitoring systemic infections. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka*. 2016;1(64):4-21 (In Russ.)].
20. Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, et al. Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection. *Mod Rheumatol*. 2017;27(4):718-20. doi: 10.1080/14397595.2016.1246119
21. Oguro E, Tsuji S, Kuzuya K, et al. Serum presepsin as a novel biomarker for bacterial infection in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):296. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3914
22. Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1406-13. doi: 10.1111/1756-185X.12899
23. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol*. 2018;28(5):865-71. doi: 10.1080/14397595.2017
24. Yeh CF, Wu CC, Liu SH, Chen KF. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2019 Jan 8;9(1):5. doi: 10.1186/s13613-018-0479-2
25. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus*. 2018;27(7):1130-9. doi: 10.1177/0961203318763740
26. Feng M, Zhang SL, Liang ZJ, et al. Peripheral neutrophil CD64 index combined with complement, CRP, WBC count and B cells improves the ability of diagnosing bacterial infection in SLE. *Lupus*. 2019 Feb 2:961203319827646. doi: 10.1177/0961203319827646
27. Zhang J, She D, Feng D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:53. doi: 10.1186/1471-2334-11-53
28. Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(6):R229. doi: 10.1186/cc11884
29. Kim J, Koh JK, Lee EY, et al. Serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and pentraxin 3 (PTX3) as markers of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):773-8.
30. Molad Y, Pokroy-Shapira E, Kaptzan T, et al. Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. *Inflammation*. 2013;36(6):1519-24. doi: 10.1007/s10753-013-9694-z
31. Ajmani S, Singh H, Chaturvedi S, et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov 16. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5
32. Lin CH, Hsieh SC, Keng LT, et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and C-Reactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153938. doi: 10.1371/journal.pone.0153938
33. Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2010;33(1):1-9. doi: 10.1007/s10753-009-9152-0
34. Zaitoon YA, Shehab AA, Mohamed NA. Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Egypt J Immunol*. 2018 Jan;25(1):35-43.
35. Kurtipek GS, Kesli R, Tuncez Akyü rek F, et al. Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in psoriasis patients and correlation with disease severity. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(4):73-5. doi: 10.15570/actaapa.2015.19
36. Legany N, Toldi G, Distler JH, et al. Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Oct;53(11):1799-805. doi: 10.1515/cclm-2015-0079
37. Xiao Y, Luo H, Zhou B, et al. Comparison of soluble urokinase plasminogen activator receptor, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, procalcitonin and C-reactive protein in distinguishing concurrent bacterial infection from idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int*. 2017 Apr;37(4):585-92. doi: 10.1007/s00296-016-3609-x
38. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва; 2012. 63 с. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennye standarty laboratornoy diagnostiki revmaticheskih zabolevaniy* [Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. Moscow; 2012. 63 p. (In Russ.)].
39. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
40. Holub M, Dzupova O, Ruzkova M, et al. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2018 Mar 27;2018:7028267. doi: 10.1155/2018/7028267
41. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res*. 2019;47(1):44-58. doi: 10.1177/0300060518793791
42. Iwase S, Nakada TA, Hattori N, et al. Interleukin-6 as a diagnostic marker for infection in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):260-5. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.040

Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания

Жогова О.В.[1, 2], Лагунова Н.В.[1, 2], Ивановский С.В.[1, 2], Салугина С.О.[3], Костик М.М.[4]

[1]ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; [2]ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», Симферополь, Россия; [3]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия
[1]295007, Республика Крым, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; [2]295034, Республика Крым, Симферополь, ул. Титова, 71; [3]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [4]194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[1]V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; [2]Republican Children's Clinical Hospital, Simferopol, Russia; [3]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [4]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
[1]4, Academician Vernadsky Prospect, Simferopol, Republic of Crimea 295006; [2]71, Titov St., Simferopol, Republic of Crimea 295034; [3]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [4]2, Litovskaya, Saint Petersburg 194100

Контакты:
Михаил Михайлович Костик;
kost-mikhail@yandex.ru

Contact:
Mikhail Kostik;
kost-mikhail@yandex.ru

Поступила 27.03.19

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – это моногенное аутовоспалительное заболевание с высокой распространенностью в некоторых странах. Носителями гена *MEFV*, вызывающего ССЛ, являются евреи, армяне, турки, арабы и представители других национальности со средиземноморским происхождением. Крымские татары – одна из наций, населяющих полуостров Крым, которые формально не относятся к популяциям средиземноморского происхождения. До 2016 г. не было данных о наличии ССЛ в Крыму среди крымско-татарского населения, однако за последние 2 года в Республике Крым были диагностированы 15 новых случаев ССЛ. В статье приводятся данные о пациентах с ССЛ, а также сведения об этническом происхождении крымских татар, объясняющие возможную природу мутантных аллелей в популяции.
Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; периодическая болезнь; лихорадка неясного генеза; блокатор интерлейкина 1.
Для ссылки: Жогова ОВ, Лагунова НВ, Ивановский СВ и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):339-344.

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN THE REPUBLIC OF CRIMEA: A DESCRIPTION OF A SERIES OF CASES WITH AN ANALYSIS OF HISTORICAL AND ETHNOGRAPHIC ASPECTS OF THE DISEASE

Zhogova O.V.[1, 2], Lagunova N.V.[1, 2], Ivanovsky S.V.[1, 2], Salugina S.O.[3], Kostik M.M.[4]

Familial Mediterranean fever (FMF) is a monogenic autoinflammatory disease with a high prevalence in some countries. The carriers of the MEFV gene causing FML are Jews, Armenians, Turks, Arabs and other nationalities of Mediterranean origin. Crimean Tatars are one of the nations that inhabit the Crimean peninsula, who do not formally belong to Mediterranean populations. Until 2016, there were no data on FMF in Crimea among the Crimean Tatar population; however, 15 new cases of FMF have been diagnosed in the Republic of Crimea in the past 2 years. The paper provides data on FML patients and information about the ethnic origin of the Crimean Tatars, explaining the possible origin of mutant alleles in the population.
Keywords: familial Mediterranean fever; periodic disease; fever of unknown origin; interleukin-1 blocker.
For reference: Zhogova OV, Lagunova NV, Ivanovsky SV, et al. Familial Mediterranean fever in the Republic of Crimea: a description of a series of cases with an analysis of historical and ethnographic aspects of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):339-344 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-339-344

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является самым распространенным вариантом наследственного аутовоспалительного заболевания [1]. Она связана с мутациями в гене пирина (*MEFV* – **ME**diterranean **FeV**er), что приводит к появлению эпизодов циклического воспаления, представленных лихорадкой, артритом, серозитом, или персистирующего воспаления [2, 3]. Диагностика заболевания основывается на диагностических критериях, таких как критерии Ter-Hashomer и их упрощенный вариант – критерии A. Livneh и соавт. [4]. Позже были предложены педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. [5], однако в реальной клинической практике для диагностики ССЛ у взрослых и детей используют критерии Tel-Hashomer, модифицированные M. Pras [4–6]. При этом учитываются клиническая картина, этническая принадлежность и семейный анамнез [7]. Генетическая диагностика проводится для подтверждения заболевания, а также в сомнительных или нетипичных случаях, таких как атипичные фебрильные приступы, наличие АА-амилоидоза без приступов ССЛ (так называемый II тип ССЛ) [8].

Несмотря на большое число мутаций, описанных в *MEFV*, в настоящее время причинно-значимыми считают мутации, расположенные в 10-м (p.M694V, p.M680I, p.V726A, p.M694I) и 2-м (p.E148Q) экзонах данного гена [9, 10]. Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако известны как случаи его развития у гетерозигот с высокопенетрантными мутациями, так и отсутствие клинической картины у гомозигот – носителей высокопенетрантных мутаций (так называемый III тип ССЛ) [11]. У пациентов – носителей гетерозиготных высокопенетрантных мутаций гена *MEFV* при наличии типичных фебрильных эпизодов либо атипичных приступов рекомендуется 3–6-месячный курс терапии колхицином. Если на фоне такого лечения клиническая симтоматика купируется, может быть установлен диагноз ССЛ [8, 12].

Заболевание носит этнический характер. Мутации встречаются преимущественно среди турок, евреев, армян, а также коренных жителей Средиземноморского региона, который включает страны Ближнего Востока, Северной Африки, юга Европы [1]. В Российской Федерации заболевание распространено в основном среди лиц армянской и азербайджанской национальностей [13, 14].

Учитывая этнические особенности, в реальной клинической практике ССЛ может быть заподозрена прежде всего у пациентов, относящихся к вышеперечисленным национальностям [4]. ССЛ у пациента, не относящегося к соответствующей национальности, может остаться нераспознанной или диагностируется с существенным опозданием.

В данной статье представлена информация о 15 пациентах с ССЛ крымско-татарской национальности, проживающих на территории Республики Крым. По нашим сведениям, ранее в данной национальной группе не описывалось случаев ССЛ. Приводим описание серии случаев.

В 2016 г. в соматическое отделение Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя поступила девочка (пробанд 1 – П1; 8 лет), по национальности крымская татарка, с жалобами на периодические боли и отечность в коленных и голеностопных суставах, утреннюю скованность продолжительностью до 1 ч, на фоне повышения температуры до субфебрильных значений. Эти симптомы появляются в течение полугода с периодичностью 1 раз в месяц. Объективно: отечность коленных и голеностопных суставов, местно над суставами температура повышена, движения ограничены из-за боли, температура тела 38,3 °С, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). По данным ультразвукового исследования имелись признаки незначительного синовита коленных суставов. Диагностирован ювенильный идиопатический артрит, суставная форма, олигоартрит. Назначена терапия диклофенаком, метотрексатом и фолиевой кислотой. Через 4 дня температура тела нормализовалась, суставной синдром купирован, острофазовые показатели (СОЭ, СРБ) снизились. Девочка продолжала назначенную терапию.

Через 4 мес в хирургическое отделение Республиканской детской больницы г. Симферополя поступает брат (П2; 1,5 года) вышеуказанной пациентки с острой болью в животе, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью на высоте лихорадки (рис. 1, а, б), болями в мышцах нижних конечностей, повышением СОЭ и содержания СРБ. Заподозрен острый аппендицит, выполнена аппендэктомия, при гистологическом исследовании удаленного отростка – признаки асептического воспаления. В течение 3 дней температура тела нормализовалась, острофазовые показатели снизились. Через 2 нед у ребенка вновь появляется острая боль в животе, сопровождающаяся рвотой на высоте лихорадки, отечность и боль в обоих голеностопных суставах, отечность и гиперемия мошонки (рис. 2).

Через 6 мес пациентка П1 повторно обращается с жалобами на лихорадку до фебрильных значений, сыпь на разгибательной поверхности обеих верхних конечностей (рис. 3, а, б) отечность и боль в правом коленном и правом голеностопном суставах, боль в животе, повторяющиеся в течение 6 мес каждые 2 нед. Учитывая семейный анамнез (похожая симптоматика у брата и сестры), заподозрена ССЛ, девочке отменен метотрексат. Обнаружена мутация c.2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии у П1 и ее брата – П2. Начата терапия колхицином 0,5 мг 2 раза в день (П1) и 0,5 мг 1 раз в день (П2). В мае 2017 г. к ревматологу обратились остальные четверо детей из этой семьи с похожими жалобами.

У брата пробанда (П3; 3 года) отмечались эпизоды повышения температуры до 39,5 °С, повторяющиеся примерно через неделю, плохо купирующиеся антипиретиками, транзиторный синовит с локальной гиперемией обоих коленных и правого голеностопного сустава во время приступа лихорадки, эпизодически – мелкоточечная сыпь (на высоте лихорадки), утренняя скованность более часа. В момент эпизода лихорадки отмечается повышение СОЭ и уровня СРБ, в межприступный период лабораторные показатели нормализуются. В связи со стереотипной клинической картиной установлен диагноз ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694 в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 1 раз в сутки.

У брата пробанда (П4; 6 лет) отмечались эпизоды лихорадки до 39–40 °С, сопровождающиеся болью в животе, рвотой, болями в голеностопном суставе, эпизодами крупнопятнистой зудящей сыпи на теле, отечностью и гиперемией правого уха (рис. 4). Данные изменения возникали с рождения, однако за последние месяцы их интенсивность увеличилась, а частота возросла до 1 раза в неделю. Диагностирована ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 1,5 мг/сут.

Сестра пробанда (П5; 11 лет) – жалобы на головные боли в течение 4 лет, повышение температуры до фебрильных значений 2 раза в неделю, на высоте лихорадки – крупно-

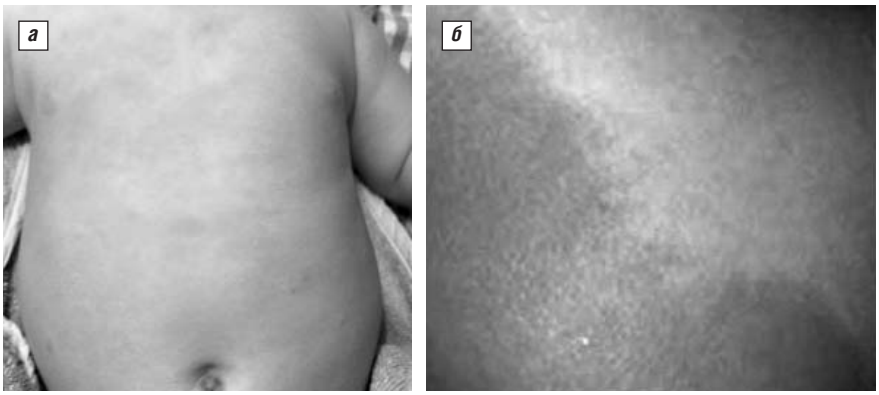


Рис. 1. Пятнисто-папулезные высыпания у пациента П2 с ССЛ на высоте лихорадки *(а, б)*

Рис. 2. Отечность и гиперемия мошонки, геморрагические высыпания в области мошонки и крайней плоти у пациента П2 с ССЛ в момент приступа

Рис. 3. Пятнисто-папулезные высыпания у пациентки П1 с ССЛ на высоте лихорадки *(а, б)*

Рис. 4. Отечность и гиперемия ушной раковины у пациента П4 с ССЛ в момент приступа

пятнистая розовая сыпь по всему телу, зудящая. Около 6 мес назад появились боли в правом коленном суставе, около 3 нед назад – периодическая боль в правом тазобедренном суставе с резким ограничением движений. Движения резко ограничены в правом тазобедренном суставе, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого тазобедренного сустава – признаков синовита нет. Учитывая семейный анамнез, диагностирована ССЛ, выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. Назначен колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки.

Сестра пробанда (П6; 8 лет) – жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, плохо купируемое антипиретиками, крупнопятнистую розовую сыпь на высоте лихорадки, боль в икроножных мышцах, голеностопных суставах, боли в животе, сопровождающиеся рвотой. Эти изменения появились около 6 мес назад. Проведена генетическая диагностика – выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии, была назначена терапия колхицином по 0,5 мг 2 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы до 2 мг/сут с недостаточной эффективностью.

Родители (Р): отец (Р1; 43 года) – жалобы на повышение температуры до фебрильных значений, плохо купируемое антипиретиками, появление розовой крупнопятнистой зудящей сыпи на высоте лихорадки по всему телу, боли в животе, сопровождаемые рвотой и жидким стулом, боли в суставах верхних и нижних конечностей, пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Эти симптомы возникают 1 раз в неделю с раннего детства. Выявлена мутация c.2080A>G/G, p.M694V в 10-м экзоне гена MEFV в гомозиготном состоянии. Диагностирована ССЛ. Назначен колхицин 0,5 мг 3 раза в сутки, который частично улучшил состояние пациента, при увеличении дозы колхицина до 3 мг/сут, лихорадка и другие проявления ССЛ купировались, но появлялись боли в животе, спазмы, диарея, в связи с чем больной самостоятельно уменьшил дозу колхицина до переносимой.

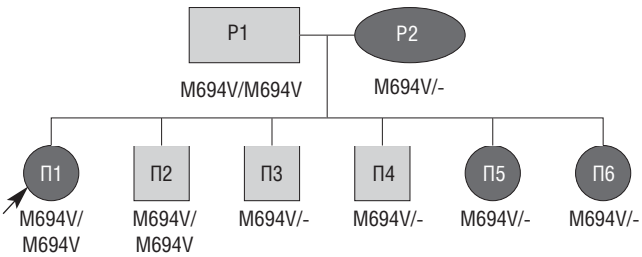


Рис. 7. Родословная двух поколений семьи с ССЛ

При обследовании у него также обнаружены двусторонний сакроилиит и антиген HLA-B27, что позволило поставить второй диагноз – анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Дед и прадед по отцовской линии предъявляли те же жалобы с ранних лет, умерли в возрасте 40–45 лет от неизвестной болезни почек, что позволяет думать о наличии амилоидоза как типичного осложнения ССЛ, учитывая семейный анамнез.

Мать (Р2; 35 лет) – жалобы на периодические боли в животе, сопровождаемые субфебрилитетом, которые беспокоят 1 раз в 2–3 мес, как правило, во время месячных, чем и объясняла свое состояние. Выявлена мутация c.2080A>G, p.M694V в гене MEFV в гетерозиготном состоянии. От терапии колхицином мать оказалась. Родословная двух поколений семьи представлена на рис. 7. С января 2018 г. П1 и П2 получают терапию ингибитором интерлейкина 1 (канакинумаб) в дозе 2 мг/кг подкожно 1 раз в месяц. Положительный эффект отмечен уже после первой инъекции: так, у П1 приступы стали реже (1 раз в месяц), с меньшей выраженностью и продолжительностью, у П2 частота приступов сохраняется (1 раз в неделю), однако интенсивность их значительно уменьшилась. У П6 инициирована терапия канакинумабом в марте 2018 г. в дозе 2 мг/кг 1 раз в 4 нед в связи с недостаточной эффективностью терапии колхицином.

У отца (Р1) также инициирована терапия канакинумабом в дозе 150 мг 1 раз в месяц.

Девочка (П7; 11 лет) – из семьи крымских татар, впервые обратилась к ревматологу в 2012 г., когда на фоне лихорадки до фебрильных значений появилась отечность коленных суставов. Лихорадка и отечность суставов самостоятельно купировались через 6 дней. До 2016 г. у ребенка жалоб не было. В ноябре 2016 г. появились боль и отечность обоих коленных суставов на фоне лихорадки до 39 °С, сохранявшейся в течение 1 дня, через 3 дня появилась боль в мышцах бедер, затем – в правом плече. Температура нормализовалась через 3 дня, сохранялись выраженная бледность и мышечная слабость. Отмечались боли в животе 1 раз в месяц. Исключены инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, гемобластозы, системные ревматические заболевания. Заподозрена ССЛ. Обнаружена мутация гена MEFV (генотип c.2080A>G, p.M694V/N) в гетерозиготном состоянии – подтвержден диагноз ССЛ. Назначен колхицин 1 мг в сутки. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П8; 9 лет), родная сестра (П7), также из крымско-татарской семьи, обратилась в 2016 г. с жалобами на боль и отечность в коленных и голеностопных суставах,

которые беспокоят периодически с 2009 г. (1 раз в 6 мес). В 2012 г. возникла острая боль в животе на фоне лихорадки — выполнена аппендэктомия (диагностирован асептический аппендицит). На тот момент у младшей сестры была подтверждена ССЛ. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии, генотип c.2080A>G, p.M694V/N. Назначен колхицин 1 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П9; 1,5 года) из крымско-татарской семьи — жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, периодически (1 раз в 1–2 нед) боль и ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Эти изменения появились 4 мес назад (в декабре 2016 г.). При повышении температуры повышаются острофазовые показатели. Исключены инфекционные заболевания, туберкулез, нефрологические заболевания, гемобластозы, системные ревматические заболевания. Заподозрено аутовоспалительное заболевание. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (обнаружена мутация гена в 10-м экзоне c.2080A>G в гомозиготном состоянии), назначен тоцилизумаб 12 мг/кг 1 раз в 4 нед. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Девочка (П10; 7 лет) из крымско-татарской семьи, обратилась в июне 2017 г. с жалобами на субфебрилитет до 37,2–37,3 °С, боль в коленных суставах без отечности, крупнопятнистую розовую сыпь на коже живота, груди, спины, верхних и нижних конечностей, исчезающую через день. Эти симптомы возникают в течение 2–3 лет 1 раз в 2 мес, в последние 2 нед участились до 1 раза в неделю. Отмечалось повышение острофазовых показателей на фоне отечности суставов. Заподозрена ССЛ. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии), назначен тоцилизумаб 10 мг/кг 1 раз в 4 нед. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Мальчик (П11; 4 года, папа армянин, мама русская) обратился впервые в июле 2016 г. с жалобами на повышение температуры до фебрильных значений, сопровождающееся повышением острофазовых показателей, которое самостоятельно купируется через 3 дня. Эпизоды лихорадки возникают 1 раз в 1–2 мес в течение 3 лет и сопровождаются афтозным стоматитом. Исключены инфекционные заболевания, туберкулез, глистные инвазии, гемобластозы, системные заболевания. Заподозрена ССЛ. Для диагностики и назначения терапии ребенок был направлен в ФГАУ НМИЦ здоровья детей, где была подтверждена генетически ССЛ (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии). Назначен колхицин 0,5 мг/сут. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Девочка (П12; 10 лет), крымская татарка, обратилась в октябре 2018 г. с жалобами на повышение температуры до 40 °С, сопровождающееся болью в грудной клетке с затруднением дыхания, острой болью в животе, болью в правом плечевом суставе, болями в икроножных мышцах, головной болью. Лихорадка, плохо купируемая антипиретиками, длится 2–3 дня, затем температура самостоятельно нормализуется. Во время приступа лихорадки отмечаются высокие острофазовые показатели. Эти симптомы появлялись с 3-месячного возраста каждые 2 нед. В последние полгода приступы беспокоят еженедельно. Исключены инфекционные заболевания, глистные инвазии, туберкулез, гемобластоз. Положительный эффект на преднизолоновую пробу. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии (генотип c.2080A>G, p.M694V/N). Назначен колхицин 1,5 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Девочка (П13; 3 года), крымская татарка, наблюдается с июля 2018 г. С рождения еженедельно отмечалась периодическая лихорадка, сопровождаемая острыми болями в животе на высоте лихорадки, повышением острофазовых показателей. Исключены инфекционные заболевания, глистные инвазии, туберкулез, гемобластоз, системные заболевания соединительной ткани. Обнаружена мутация гена MEFV в гетерозиготном состоянии (генотип c.2080A>G, p.Met694Val/N). Назначен колхицин 1 мг/сут. Достигнута клиническая и лабораторная ремиссия.

Сводная характеристика пациентов представлена в таблице.

У троих детей (П3, П4, П5), имеющих мутацию гена MEFV (генотип c.2080A>G, p.M694V/N, обнаружена мутация в гетерозиготном состоянии), интенсивность приступов уменьшилась, а их частота снизилась до 1 раза в месяц. В феврале 2018 г. увеличена доза колхицина до 0,5 мг 3 раза в день. Дети находятся под динамическим наблюдением ревматолога.

Критерии диагностики Tel-Hashomer

Критерии	П1	П2	П3	П4	П5	П6	Р1	Р2	П7	П8	П9	П10	П11	П12	П13
Большие критерии															
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки, сопровождающиеся перитонитом, синовитом или плевритом	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2. АА-амилоидоз без указания на другую возможную причину															
3. Хороший ответ на терапию колхицином			+	+	+				+	+			+	+	+
Малые критерии															
1. Рецидивирующие эпизоды лихорадки	+							+			+	+	+	+	
2. Рожеподобная экзантема		+		+	+	+	+					+			
3. ССЛ у родственников первой линии родства	+	+	+	+	+	+	+	+							
	+														
Соответствие критериям	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	В	+	+	+	+

Примечание. Согласно критериям Tel-Hashomer диагноз ССЛ может быть установлен на основании двух больших и одного малого критерия или одного большого и двух малых (определенный диагноз); одного большого и одного малого критерия (вероятный диагноз – В) [5].

У двоих детей (П1 и П2) и отца (Р1), имеющих мутацию в гене MEFV в 10-м экзоне c.2080A>G/G, p.M694V (в гомозиготном состоянии), а также у ребенка, не имеющего мутации в гене MEFV, сохранялась прежняя интенсивность и частота приступов. Постепенно была увеличена доза колхицина до 2 мг/сут, однако без эффекта.

С января 2018 г. детям П1 и П2 инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг в месяц, однако в течение 6 мес не было полной ремиссии, доза канакинумаба была увеличена до 3 и 4 мг/кг в месяц соответственно, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. У ребенка П6 терапия колхицином была неэффективна. При увеличении дозы до 2 мг/сут развился токсический гепатит. С марта 2018 г. инициирована терапия канакинумабом 2 мг/кг в месяц, достигнута клинико-лабораторная ремиссия. У папы (Р1) непереносимость и неэффективность терапии колхицином 2 мг/сут. С января 2019 г. инициирована терапия канакинумабом 150 мг/мес.

Особенностью данного исследования является факт выявления ССЛ среди крымских татар, о чем ранее не было известно. Как уже было упомянуто выше, диагноз ССЛ устанавливается на основании характерных клинических проявлений заболевания, семейного анамнеза и этнической принадлежности. На последнем факте хотелось бы остановиться подробнее. Крымские татары не заявлены в литературе как популяция, в которой следует искать ССЛ, и это долгое время приводило к отсутствию правильного диагноза и поздней диагностике, поскольку врачи не учитывали возможность возникновения ССЛ у пациентов данной национальности. Нами был проведен исторический анализ возможного попадания мутантных аллелей гена *FMF* в популяцию крымских татар. Учитывая пути миграции населения в древние времена, а также факт наибольшей распространенности ССЛ среди арабов, турок и евреев, можно предположить, что заболевание пришло в Средиземноморский регион со стороны Ближнего Востока, в особенности его распространению способствовала миграция евреев-сефардов и турок вдоль побережья Средиземного моря (Северная Африка и Южная Европа). В настоящее время существует мнение о приспособительной роли мутации в гене пирина, поскольку гетерозиготы не имеют клинических проявлений ССЛ, зато имеют сильный и мощный иммунный ответ на инфекционные возбудители, особенно грамотрицательные бактерии, вирус натуральной оспы, микобактерии. Наличие такой мутации повышало вероятность выжить в случае заболевания чумой, натуральной оспой, туберкулезом, что не только позволяло выживать индивидуумам с мутантными аллелями, но и повышало их популяционную частоту от эпидемии до эпидемии. Накопление среди выживших во время эпидемии чумы, натуральной оспы числа мутантных аллелей приводило к увеличению вероятности появления гомозигот на территориях, где доля гетерозигот была более высокой. Близкородственные браки, входившие в образ жизни и культуры многих ближневосточных народов в древние времена и в Средневековье, также способствовали увеличению числа гомозигот и, как следствие, гетерозигот [15, 16].

На территории Крыма постоянно происходило смешение культур и народностей. Уже в VI в. до н. э. на территории Крымского полуострова появились первые представители Средиземноморского региона – древние греки (эллины). Древнегреческие колонисты, постепенно заселяя побережье, основали целый ряд городов и поселений, включая Пантикапей (Керчь), Феодосию, Херсонес (Севастополь), Керкинитиду (Евпатория) и др. Позднее греческие города объединились в Херсонесское государство и Боспорское царство. Следующими представителями Средиземноморского региона были римляне (Римская империя). Римские войска впервые появились на полуострове (в Боспорском царстве) в I веке до н. э. Римский гарнизон и эскадра находились в Херсонесе с перерывами около двух столетий. На протяжении IV–V вв. в Крым неоднократно вторгались полчища гуннов, среди которых были в том числе тюркские племена, которые как раз могли занести в популяцию жителей Крыма мутантный ген, т. е. сработал так называемый «эффект основателя». После распада союза гуннских племен в 453 г. Крым находился под властью Византии. Византийцами принято называть грекоязычное православное население Восточной Римской (Византийской) империи, занимавшей восточную часть побережья Средиземного моря, в том числе полуостров Малая Азия, на территории которого находится современная Турция. В V–IX вв. в юго-восточном и юго-западном Крыму из потомков античных греков, тавроскифов, готоалан, части тюрок формируется новый этнос, впоследствии получивший название «крымские греки». В конце VII в. представители Хазарского каганата – хазары (тюркские племена) – вторглись в Крым, захватив его южную часть, кроме Херсонеса. По одной из версий («хазарская теория»), именно исповедовавшие иудаизм хазары дали начало евреям-ашкенази. В X–XI вв. на территорию Крыма вновь стали вливаться тюркоязычные племена – печенеги, половцы. Впоследствии половцы практически слились с пришлыми татаро-монголами и стали этнической основой будущего крымско-татарского этноса.

Армяне переселяются в Крым в XI–XIII вв., спасаясь от набегов турок-сельджуков и арабов. В XII в. в Крыму вновь оказываются представители Средиземноморского региона – венецианские купцы, а XIII в. – генуэзские. Постепенно вытеснив венецианцев, генуэзцы расширили свои крымские колонии от Кафы (Феодосия) до Херсонеса (Севастополь). В XIII в. на территории Крыма также появляются татары – одно из тюркских племен, покоренных монголами. Татары преимущественно оседали в северном и юго-восточном Крыму. Татары, тесно контактируя с крымскими греками и половцами (кипчаками), постепенно переходят к оседлости, став одним из этнических ядер для крымско-татарского этноса. В 1475 г. Крым был захвачен турками-османами. Вторгшись в Крым, они завладели прежде всего генуэзскими колониями и княжеством Феодоро. Турки организованно расселяли на крымском побережье выходцев из турецкой Анатолии вплоть до конца XVIII в., до победы России в русско-турецких войнах. Со временем, изрядно перемешавшись с местным населением, все они стали одной из этнических групп крымско-татарского народа и получили название «южнобережные татары». Еще одной национальностью, которая могла привнести мутантный ген, были евреи, которые стали обосновываться в Крыму еще с начала нашей эры, быстро адаптируясь в среде местного населения. Их численность здесь значительно увеличивается в V–IX вв., когда они подвергаются гонениям в Византии. К XVIII в. часть из них сильно отуречи-

вается, став основой для крымчаков – тюркоязычного этноса, исповедующего иудаизм. После присоединения Крыма к России евреи всегда составляли значительную долю населения полуострова (до 8% к началу XX в.), поскольку Крым входил в так называемую «черту оседлости», где евреям разрешалось селиться. С конца XVIII по начало XX в. шло активное переселение крымских татар в Турцию, где их население составляет порядка 5–6 млн человек [17].

Заключение

В Республике Крым в настоящее время зарегистрировано 15 случаев генетически подтвержденной ССЛ. Необходимо обязательное генетическое обследование лиц крымско-татарской национальности, обращающихся с жалобами, характерными для ССЛ (критерии Tel-Hashomer), либо при наличии периодической лихорадки, сопровождающейся повышением уровней острофазовых показателей при исключении инфекционной, гематологической, ревматологической патологии. Необходимы более масштабные эпидемиологические исследования, касающиеся ССЛ и других видов периодических лихорадок в Республике Крым, учитывая более высокую вероятность инбридинга в популяции, а также исследования, касающиеся изучения частоты мутантных аллелей гена пирина *(MEFV)* в крымско-татарской популяции здоровых взрослых.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aksentijevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):469-78. doi: 10.1038/nrrheum. 2011.94
2. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90(4):797-807. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80539-5
3. French FMFC. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17(1):25-31. doi: 10.1038/ng0997-25
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
5. Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):92-7. doi: 10.1080/030097498440949
6. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
7. Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):387-91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011
8. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):635-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206844
9. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(7):553-5. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200674
10. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clin Chem*. 2003;49(11):1781-2. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791
11. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003;30(1):185-90.
12. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690
13. Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (переодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61-9 [Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):61-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
14. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(5):120-32 [Salugina SO, Kuz'mina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes – the «new» multidisciplinary problem of pediatrics and rheumatology. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(5):120-32 (In Russ.)].
15. Cattan D. Familial Mediterranean fever: Is low mortality from tuberculosis a specific advantage for MEFV mutation carriers? Mortality from tuberculosis among Muslims, Jewish, French, Italian and Maltese patients in Tunis (Tunisia) in the first half of the 20th century. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(Suppl. 30):S53-4.
16. Gü l A. Selective pressures for the high prevalence of MEFV variants induced by smallpox infection in the «Old World»: A hypothesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):213.
17. Дюличев ВП. Крым. История в очерках. Симферополь: Рубин; 2005. С. 496 [Dyulichev VP. *Krym. Istoriya v ocherkakh* [Crimea. History in essays]. Simferopol': Rubin; 2005. P. 496 (In Russ.)].

Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча

Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Бялик Е.И., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик В.Е., Нурмухаметов М.Р., Федотов И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Вадим Андреевич Нестеренко;
Swimguy91@mail.ru

Contact:
Vadim Nesterenko;
Swimguy91@mail.ru

Поступила 21.01.19

Хроническая боль в плече, связанная с синдромом сдавления ротаторов плеча (ССРП), – распространенная патология, вызывающая страдания и потерю трудоспособности. Одним из методов лечения ССРП является локальное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК).
Цель исследования – оценить эффективность субакромиального введения ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.
Материал и методы. Исследуемую группу составил 31 больной (48,4% женщин и 51,6% мужчин, возраст 53,8±15,2 года) с хронической болью в плече (>3 мес), возникшей после перенесенного повреждения сухожилий ротаторов плеча, подтвержденного данными ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии. Всем больным проводилось субакромиальное введение ГлК 2 мл (40 мг) по две инъекции с интервалом 7 дней. Критериями эффективности была динамика боли при движении (100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала – ВАШ) и функциональная способность по опросникам ASES и CSC через 1, 3 и 6 мес.
Результаты и обсуждение. На фоне лечения отмечалось значительное улучшение по всем показателям. Средняя выраженность боли исходно и через 1, 3 и 6 мес составила 60,0±20,0; 40,0±25,4; 31,6±26,0; 32,2±26,5 мм ВАШ (p<0,001). Средние значения показателя ASES составили 53,64±16,43; 70,08±17,70; 86,13±12,86; 82,69±27,88 (p<0,001), CSC – 52,38±21,1; 66,26±20,83; 73,9±24,14; 76,1±25,02 (p<0,001). Серьезных нежелательных реакций не отмечено.
Выводы. Субакромиальное введение ГлК является эффективным и безопасным методом лечения хронической боли в плече, связанной с ССРП.
Ключевые слова: гиалуроновая кислота; боль в плече; синдром сдавления ротаторов плеча; периартикулярная инъекция.
Для ссылки: Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Бялик ЕИ и др. Эффективность локальных инъекций гиалуроновой кислоты при синдроме сдавления ротаторов плеча. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):345-348.

EFFICIENCY OF LOCAL HYALURONIC ACID INJECTIONS IN SUBACROMIAL IMPINGEMENT SYNDROME

Nesterenko V.A., Karateev A.E., Byalik E.I., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik V.E., Nurmukhametov M.R., Fedotov I.A.

Chronic shoulder pain associated with subacromial impingement syndrome (SIS) is a common pathology that causes suffering and disability. One of the treatments for SIS is the local injection of hyaluronic acid (HA) preparations.
Objective: to evaluate the efficiency of subacromial injection of HA in chronic shoulder pain associated with SIS.
Subjects and methods. A study group consisted of 31 patients (48.4% of women and 51.6% of men; mean age 53.8±15.2 years) with chronic shoulder pain (>3 months) that had occurred after rotator tendon injury confirmed by ultrasound and/or magnetic resonance imaging. All the patients received two subacromial injections of 40 mg HA in 2 ml at a 7-day interval. The efficacy criteria were the changes of pain during movement (100-mm visual analogue scale (VAS)) and functional ability according to the ASES and CSC questionnaires at 1, 3 and 6 months.
Results and discussion. During the treatment, there was a considerable improvement in all measures. At baseline and 1, 3, and 6 months, the mean pain severity measured on VAS was 60.0±20.0, 40.0±25.4, 31.6±26.0, and 32.2±26.5 mm (p<0.001), the mean ASES scores were 53.64±16.43, 70.08±17.70, 86.13±12.86, and 82.69±27.88 (p<0.001); the mean CSC scores were 52.38±21.1, 66.26±20.83, 73.9±24.14, and 76.1±25.02 (p<0.001) respectively. No serious adverse events were noted.
Conclusion. Subacromial injection of HA is an effective and safe treatment for chronic shoulder pain associated with SIS.
Keywords: hyaluronic acid; shoulder pain; subacromial impingement syndrome; periarticular injection.
For reference: Nesterenko VA, Karateev AE, Byalik EI, et al. Efficiency of local hyaluronic acid injections in subacromial impingement syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):345-348 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-345-348

Боль в плече, связанная с патологией периартикулярных тканей плечевого сустава, – одна из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью, временной и стойкой потери трудоспособности, а также значительного снижения качества жизни [1]. Наиболее часто развитие острой и хронической боли в области плечевого сустава (до 80% всех случаев) связано с поражением сухожилий мышц, которое развивается в рамках синдрома сдавления ротаторов плеча (ССРП) [2, 3].

Наиболее «уязвимой» областью сухожилия является место его прикрепления к надкостнице и суставному хрящу (энтезис), где сосредоточены болевые рецепторы и проприорецепторы, а также лимфоидная ткань. При микротравматизации энтезиса развивается локальная воспалительная реакция, сопровождающаяся продукцией провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1, 6 и 17, медиаторов воспаления, таких как простагландины, про-

исходит активация матриксных металлопротеиназ. Повреждение сухожилия приводит к стойкому повышению тонуса вовлеченной мышцы. Воспаление и гипертонус мышц приводит к активации и сенситизации болевых рецепторов, впоследствии – к аллодинии механорецепторов, что на фоне дегенеративных изменений ткани сухожилия (развития фиброза и неоангиогенеза) создает предпосылки для хронизации боли и стойких функциональных нарушений [4–6].

Лечение ССРП основывается на комплексном подходе: использовании противовоспалительных, обезболивающих средств локально и системно, совместно с немедикаментозными подходами – физиотерапией, лечебной физкультурой и реабилитацией [7–9].

Наиболее широко при ССРП применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [10–12]. Однако эти препараты оказывают значительный эффект лишь в остром периоде и гораздо менее эффективны при хронической боли в плече. Кроме того, НПВП и ГК могут вызывать серьезные нежелательные реакции [7]. Так, прием НПВП ассоциируется с опасностью поражения желудочно-кишечного тракта и развитием кардиоваскулярных катастроф, ГК могут вызывать метаболические нарушения, дестабилизацию артериальной гипертензии и др. Помимо этого, инъекции ГК в область сухожилия (особенно многократные) вызывают дегенерацию последнего, что может приводить к такому серьезному осложнению, как его частичный или полный разрыв [11, 12].

Эти обстоятельства стимулировали активный поиск альтернативных препаратов для локальной фармакотерапии ССРП. Большой интерес представляет применение препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК), которые доказали свою эффективность при энтезопатиях и тендинитах [13–15]. ГлК оказывает многоплановое биологическое действие, связываясь с рецепторами CD44, CD168, TNFIP6, что стимулирует синтез эндогенных протеогликанов, гиалуроната, синтез факторов роста. ГлК подавляют активность матриксных металлопротеиназ, оказывают противовоспалительное действие и улучшают биомеханические свойства сухожилия, что значительно снижает механический стресс [16, 17].

По данным серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), введение ГлК в область энтезисов мышц вращающей манжеты плеча и субакромиальную сумку демонстрировало выраженное и долговременное (до 6 мес) уменьшение боли и улучшение функции [13–15].

До настоящего времени в нашей стране были проведены лишь единичные исследования эффективности ГлК при хронической боли в плече. Поскольку эта тема представляет большой интерес для практикующих врачей, мы провели собственное исследование эффективности ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность субакромиального введения ГлК при хронической боли в плече, связанной с ССРП.

Материал и методы

Исследуемую группу составил 31 пациент (48,4% женщин и 51,6% мужчин, средний возраст – 53,8±15,2 года) с хронической болью в области плеча, связанной с ССРП.

Критериями включения были:

- возраст ⩾18 лет;
- выраженная боль в области плеча (⩾40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ);
- положительный тест Нира;
- продолжительность боли в области плеча ⩾3 мес;
- наличие признаков тендинита и/или дегенеративных изменений сухожилия мышцы – ротатора плеча (надостной, подостной, надлопаточной и малой круглой), выявленных при проведении ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии;
- отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии (предшествующие локальные инъекции ГК, прием НПВП).

Критериями исключения являлись наличие других заболеваний, способных вызвать боль в области плеча: клинически выраженного остеоартрита гленохумерального и акромиально-ключичного суставов, артрита плечевого сустава в рамках системного ревматического заболевания, адгезивного капсулита, кальцифицирующего тендинита и др., а также наличие противопоказаний для локального введения препарата ГлК.

Для локального введения использовался препарат, содержащий в 2 мл 2% раствора 40 мг нативной ГлК, полученной методом бактериальной ферментации. ГлК вводилась субакромиально дважды с интервалом в 1 нед.

Результат лечения оценивался через 1, 3 и 6 мес. Критерием эффективности было уменьшение интенсивности боли (по ВАШ), а также динамика показателей по опросникам CSS (Constant Shoulder Score, плечевой счет Констант) и ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons Assessment, американская хирургическая система оценки плеча и локтя).

Результаты

На фоне проводимой терапии было отмечено существенное уменьшение боли в области плечевого сустава (рис. 1). Так, если исходно в среднем ее выраженность составила 60,0±20,0 мм, то через 6 мес – 32,2±26,5 мм ВАШ (снижение на 46,3±27,8%; p<0,001). При этом значительное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 1 мес после начала лечения (на 33,3±19,2%; p<0,001).

Аналогично, положительная выраженная динамика определялась по опросникам ASES и CSS (рис. 2 и 3). В начале исследования показатель ASES составлял в среднем 53,64±16,43, CSS – 52,38±21,1. Уже через 4 нед с момента последнего введения ГлК оба показателя в среднем увели-

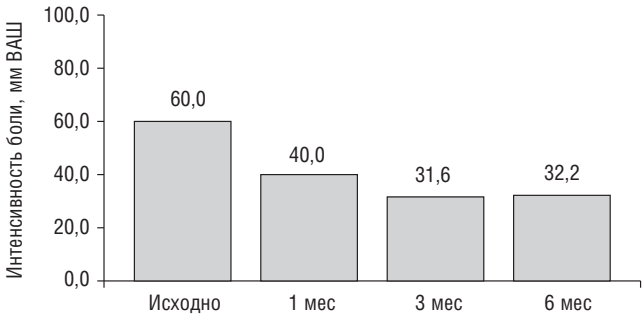


Рис. 1. Динамика интенсивности боли (ВАШ) в ходе исследования

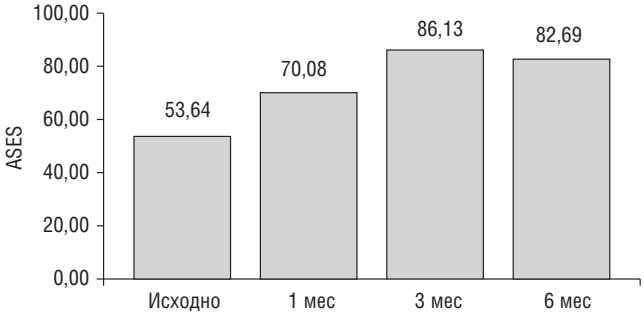


Рис. 2. Динамика показателя ASES в ходе исследования

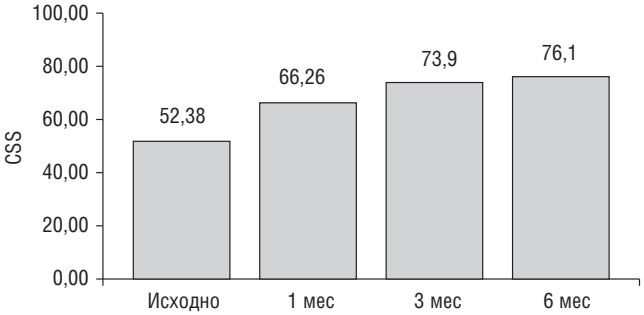


Рис. 3. Динамика показателя CSS в ходе исследования

чились на 30,1±18,1 и 26,5±15,4% соответственно (p<0,001). К моменту завершения периода наблюдения (24 нед) уровень ASES увеличился на 54,6±29,2%, CSS – на 45,3±28,7% (p<0,001).

Переносимость лечения была хорошей. Ни у кого из больных при проведении инъекций ГлК не было отмечено нежелательных реакций (НР).

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о хорошей эффективности локальных инъекций ГлК при боли в области плечевого сустава, связанной с ССРП. К концу периода наблюдения выраженность боли и функциональных нарушений (в соответствии с динамикой ASES и CSS) снизилась почти в 2 раза. При этом значительное улучшение было отмечено уже через 4 нед после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативную терапию (НПВП, локальные инъекции ГК), которая не позволила добиться существенного улучшения состояния.

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности ГлК при ССРП, проведенных отечественными и зарубежными исследователями. S. Saito и соавт. [18] провели метаанализ 19 работ, в которых оценивалась эффективность ГлК при различных состояниях, сопровождающихся хронической болью в плече (в том числе при ССРП). Было показано, что использование этого препарата существенно уменьшает боль и улучшает функциональную способность плечевого сустава. В сравнении с ГК, ГлК была несколько более эффективна. При этом частота НР была минимальной (относительный риск – 1,1; 95% доверительный интервал 0,57–1,77). Недавно L. Osti и соавт. [19] представили метаанализ 11 работ (n=1102), в которых результаты применения ГлК при повреждении сухожилий мышц вращающей манжеты плеча сравнивались с действием ГК, физиотерапии и плацебо. Согласно полученным данным, локальное введение ГлК обеспечивало выраженный эффект, сопоставимый с ГК, но существенно более длительный (до 6–12 мес). ГлК по влиянию на боль и функцию плечевого сустава достоверно превосходила плацебо (локальное введение физиологического раствора) и различные реабилитационные мероприятия.

В качестве примера сравнения ГлК и плацебо при ССРП можно привести работу W. Chou и соавт. [20]. Эти исследователи оценили действие ГлК и физиологического раствора у 50 больных, причем субакромиальные инъекции проводились еженедельно в течение 5 нед. Было показано, что ГлК достоверно превосходит плацебо в отношении как уменьшения выраженности боли по ВАШ, так и индекса CSS.

Y. Kim и соавт. [21] сравнили результат субакромиального введения ГлК и ГК у 105 больных с ССРП. Оба препарата обеспечили значимое снижение выраженности боли: через 12 нед она уменьшилась с 58,6±19,3 до 24,6±23,1 в группе ГлК и с 57,2±19,9 до 36,9±26,5 мм ВАШ в группе ГК. При этом динамика болевых ощущений была достоверно выше при использовании ГлК (p=0,0180).

В работе C. Flores и соавт. [22] сравнивался эффект субакромиального введения ГлК в комбинации с физиотерапией и только физиотерапии у 84 больных с тендопатией ротаторов плеча. Согласно полученным данным, применение ГлК достоверно сокращало время реабилитации и восстановления функции, а также более высоко оценивалось больными и врачами.

Хорошие результаты применения ГлК были показаны в российском многоцентровом исследовании, проведенном М.И. Удовика и соавт. [23]. В ходе этой работы 300 больных с локальной патологией околосуставных мягких тканей, в том числе 39 с ССРП, прошли курс из двух локальных инъекций ГлК или одной инъекции ГК. Было показано существенное преимущество ГлК, особенно в длительности эффекта, который сохранялся через 3 и 6 мес после лечения, и отличной переносимости. Как и в нашем исследовании, у М.И. Удовика и соавт. не было отмечено НР при использовании ГлК.

Следует отметить, что не все исследования показывают преимущества ГлК при ССРП. Например, в работе L. Penning и соавт. [24], которые сравнили действие трех последовательных (через 3 нед) субакромиальных инъекций ГлК, ГК и плацебо у 159 пациентов с ССРП, наилучший результат был показан для ГК. Однако в этой работе речь шла об оценке непосредственного эффекта лечения и не рассматривались его результаты спустя длительное время.

Тем не менее, как было отмечено выше, многие другие работы показывают хорошие результаты при использовании ГлК, причем важнейшими достоинствами этих препаратов являются длительность эффекта и низкий риск НР.

Заключение

Локальные инъекции ГлК – эффективный и безопасный метод лечения хронической боли в плече, связанной с ССРП. Для уточнения преимуществ этого метода лечения требуется проведение более масштабных, контролируемых исследований, позволяющих наблюдать отдаленные результаты лечения (⩾12 мес).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6
2. Garving C, Jakob S, Bauer I, et al. Impingement Syndrome of the Shoulder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Nov 10;114(45):765-76. doi: 10.3238/arztebl.2017.0765
3. Cunningham G, Lädermann A. Redefining anterior shoulder impingement: a literature review. *Int Orthop*. 2018 Feb;42(2):359-66. doi: 10.1007/s00264-017-3515-1. Epub 2017 Jun 6.
4. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085-91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
5. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365-71.
6. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1-1076.e9.
7. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: Междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
8. Codsi M, Howe CR. Shoulder Conditions: Diagnosis and Treatment Guideline. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015 Aug;26(3):467-89. doi: 10.1016/j.pmr.2015.04.007
9. Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10):e510. doi: 10.1097/MD.0000000000000510
10. Wittich CM, Ficalora RD, Mason TG, et al. Musculoskeletal Injection. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(9):831-6.
11. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751-67.
12. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):570-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
13. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with sopraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol*. 2008 Oct;68(1):170-3.
14. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010;(2):2-4. doi: 10.1186/1758-2555-2-4
15. Byun SD, Park DH, Hong YH, et al. The additive effects of hyaluronidase in subacromial bursa injections administered to patientswith peri-articular shoulder disorder. *Ann Rehabil Med*. 2012 Feb;36(1):105-11. doi: 10.5535/arm.2012.36.1.105
16. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jan;91(1):221-64. doi: 10.1152/physrev.00052.2009
17. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z
18. Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1009-18. doi: 10.1002/acr.20174
19. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
20. Chou WY, Ko JY, Wang FS, et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010 Jun;19(4):557-63. doi: 10.1016/j.jse.2009.08.006. Epub 2009 Dec 5.
21. Kim YS, Park JY, Lee CS, Lee SJ. Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012 Jun;21(6):722-7. doi: 10.1016/j.jse.2011.11.009. Epub 2012 Feb 25.
22. Flores C, Balius R, Alvarez G, et al. Efficacy and Tolerability of Peritendinous Hyaluronic Acid in Patients with Supraspinatus Tendinopathy: a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Sports Med Open*. 2017 Dec;3(1):22. doi: 10.1186/s40798-017-0089-9. Epub 2017 Jun 5.
23. Удовика МИ, Жиляев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. Поликлиника. 2017;(2):98-104 [Udovika MI, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. Efficiency of local injections of sodium hyaluronate in the treatment of diseases of the soft periarticular tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98-104 (In Russ.)].
24. Penning LI, de Bie RA, Walenkamp GH. Subacromial triamcinolone acetonide, hyaluronic acid and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Oct 23;15:352. doi: 10.1186/1471-2474-15-352

Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите

Сатыбалдыев А.М., Ананьева Л.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Азамат Махмудович Сатыбалдыев;
azamatsat@yandex.ru

Contact:
Azamat Satybaldyev;
azamatsat@yandex.ru

Поступила 14.01.19

Ревматоидные узелки (РУ) относятся к числу наиболее частых внесуставных проявлений ревматоидного артрита (РА), но редко локализуются в легочной ткани. Развитие внесуставных (системных) проявлений РА ассоциируется с присутствием высоких концентраций ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Особенностью течения РУ в легочной ткани является нередкое их возникновение при минимально выраженных воспалительных изменениях в суставах или ремиссии. В редких случаях РУ подвергаются распаду и нагноению, которые могут осложниться образованием небольших каверн, кровохарканьем, а при субплевральной локализации – пневмотораксом. Кроме того, имеются публикации о возможной связи образования и ускорения развития РУ с приемом иммуносупрессивных препаратов (метотрексата, тоцилизумаба, D-пеницилламина, солей золота, лефлуномида, инфликсимаба и других ингибиторов фактора некроза опухоли α) и о связи РУ легочной локализации с лечением метотрексатом. Представлено клиническое наблюдение больной с overlap-синдромом – сочетанием РА и системной склеродермии, с развитием РУ в легочной ткани в ранние сроки от начала заболевания, когда уже был достигнут целевой уровень активности РА (по DAS28). Атипичная конфигурация узла в легком потребовала дифференциально-диагностического поиска. Демонстрируются результаты визуализации РУ в легких и их динамика. Обсуждаются представленные данные.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; overlap-синдром; системная склеродермия; внесуставные проявления; ревматоидные узелки; метотрексат; лефлуномид; сульфасалазин; узлы в легких.
Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Ананьева ЛП. Ревматоидные узлы в паренхиме легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):349-355.

RHEUMATOID NODULES IN THE LUNG PARENCHYMA IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Satybaldyev A.M., Ananyeva L.P.

Rheumatoid nodules (RNs) are one of the most common extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), but are rarely located in lung tissue. The development of extra-articular (systemic) manifestations of RA is associated with the high levels of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies. The specific features of the course of RNs in lung tissue are their frequent occurrence with minimally pronounced joint inflammatory changes or remission. In rare cases, RNs are prone to disintegration and suppuration, which may be complicated by the formation of small caverns, hemoptysis, and, if located subpleurally, pneumothorax. In addition, there are publications on the possible relationship of the formation of RNs and their accelerated development to the administration of immunosuppressive drugs (methotrexate, tocilizumab, D-penicillamine, gold salts, leflunomide, infliximab, and other TNF-α inhibitors) and on the association of pulmonary RNs with methotrexate treatment. The paper describes a clinical case of a female patient with RA-systemic sclerosis overlap syndrome and RN formation in lung tissue early at disease onset when the DAS28 target level for RA has been achieved. The atypical outline of a pulmonary nodule has required a differential diagnostic search. The results of imaging RNs in the lung and their dynamics are shown. The given data are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis; overlap syndrome; systemic sclerosis; extra-articular manifestations; rheumatoid nodules; methotrexate; leflunomide; sulfasalazine; pulmonary nodules.
For reference: Satybaldyev AM, Ananyeva LP. Rheumatoid nodules in the lung parenchyma in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):349-355 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-349-355

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное системное заболевание, при котором в синовиальных суставах персистирует хроническое воспаление, способствуя развитию их деструктивных изменений. Примерно у 30–40% больных развиваются внесуставные (системные) проявления (ВП), наиболее частые из которых – ревматоидные узелки (РУ) и сухой кератоконъюнктивит [1–3]. РУ обычно формируются периартикулярно в подкожной клетчатке, но могут встречаться и в паренхиматозных органах. Частота серьезных ВП, к которым относят плеврит, перикардит, интерстициальное поражение легких, васкулит мелких и средних артерий, гломерулонефрит, эписклерит, в настоящее время точно не известна и зависит от особенностей обследованных когорт. Респираторная система при РА – одна из самых характерных локализаций ВП, которые включают развитие РУ, поражение паренхимы легких и плевры [4].

Известно, что ВП могут возникать на любом этапе, свидетельствуя о более тяжелом течении болезни, и ассоциируются с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, серьезных вторичных инфекций и остеопороза. У таких больных ухудшается выживаемость [5–8].

Развитие ВП ассоциируется с высоким содержанием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [9, 10].

Полагают, что в последние годы на фоне внедрения новых методов терапии ВП РА развиваются значительно реже. Показано, что при эффективном контроле активности болезни частота их развития уменьшается [11]. По-видимому, меняется и спектр частоты ВП.

Так, по данным M. Ziemer и соавт. [12], они наблюдались у 27,5% пациентов и в 98% случаев были представлены подкожными РУ. Еще реже – в 10% – РУ встречались в исследовании L. Gonzalez-Lopez и соавт. [10].

Локализация РУ в легких является одним из наиболее редких ВП РА. РУ в легких, как правило, не сочетаются с другими проявлениями легочной патологии. Единичные или множественные узелки могут образовываться в паренхиме легких или плевре. Размеры РУ варьируют от 0,5 мм до 7 см, форма их обычно круглая с ровными четкими контурами [13]. Наиболее типичное расположение – субплевральное, нередко в верхних отделах. Как правило, РУ в легких ассоциируются с подкожными РУ и высоким уровнем РФ и АЦЦП [14], но могут встречаться и у серонегативных по РФ больных [15].

В более ранних исследованиях было показано, что при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки РУ в легких выявлялись с частотой <0,4%, при этом у больных РА с легочными узлами гистологическое подтверждение последних было получено только в трети случаев [16], свидетельствуя, в частности, и о возможных различиях генеза узловатых образований в паренхиме легких при РА. В более поздних работах РУ в легких при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявляются в 1–6% случаев, а при компьютерной томографии (КТ) – в 10–20% [13, 17, 18]. По данным разных авторов, частота выявления ревматоидного поражения легких колеблется в пределах 20–40% [13, 15], а по сообщению Z.X. Yunt и соавт. она может достигать 67% [19]. T.E.J. King и соавт. [20] сообщают о более высокой частоте РУ в легких у больных с развернутыми стадиями болезни, подчеркивая, что они не всегда отражают активность артрита. В то же время, по данным других авторов, расположение узлов в паренхиме легких достоверно чаще выявляется на ранней стадии РА (в 15% случаев), чем у больных с длительно текущим заболеванием (7,7%) [14]. В редких случаях узелки в легких развиваются еще до появления артрита.

Нередко РУ в легких могут существовать бессимптомно в течение длительного времени, без динамических изменений и в типичных случаях не требуют диагностической биопсии или специальной терапии. Если узлы в легких кальцинируются, это может указывать на ассоциацию с синдромом Каплана [21].

В редких случаях происходит распад или нагноение РУ, что сопровождается образованием небольших каверн и кровохарканьем, а при субплевральной локализации – развитием пневмоторакса. Эти ситуации представляют большие трудности для диагностики и лечения. При возникновении единичного узла в легких проводится дифференциальная диагностика с опухолями, туберкулезом и инфекцией (септические эмболы).

При изучении литературы мы не встретили описания развития РУ в легких при overlap-синдроме (сочетании РА и системной склеродермии – ССД), в связи с чем представляем описание больной с overlap-синдромом – сочетанием РА и ССД с развитием узелковых образований (РУ) в легких.

***Больная Р.**, 60 лет, заболела остро в возрасте 55 лет, начало заболевания с боли в коленном суставе, появления отека голени, припухания суставов кистей за 2 мес до первой госпитализации. Лечение нестероидными противовоспалительными препаратами без заметного эффекта. При первой госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (в 2013 г.) предъявляла жалобы на боли в мелких суставах кистей и стоп, коленных суставах, утреннюю скованность до обеда, отечность стоп. В этот же период стала отмечать повышенную зябкость пальцев рук. Заболевание прогрессировало с тенденцией к генерализации поражения суставов. Были выявлены 13 болезненных и 12 припухших суставов (из 28), а также слабо выраженная плотная индурация кожи пальцев кистей. Со стороны внутренних органов – без особых клинических изменений. Индекс HAQ – 1,625. При обследовании в анализе крови умеренная анемия (эр. – $3,89 \cdot 10^{12}$/л; Hb – 118 г/л; гематокрит – 34,6%), тромбоцитоз (тр. – $454 \cdot 10^{9}$/л); л. – $8,9 \cdot 10^{9}$/л, формула не изменена; СОЭ (по Вестергрену) 70 мм рт. ст., относительная диспротеинемия с гипогаммаглобулинемией (глобулины: $\alpha 1$ – 6,63% при норме 2,00–5,50%; $\alpha 2$ – 13,3% при норме 6,00–12,00%; γ – 11,74% при норме 13,00–22,00%). В анализах мочи – без отклонений от нормы. РФ – 227 ед/мл, АЦЦП – 182 ед/мл. До назначения метотрексата (МТ) отмечались нормальные значения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), после назначения МТ – гиперферментемия: АЛТ – 105 ед/л, АСТ – 46,7 ед/л.*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей: синовиты лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, эрозии трехгранной и крючковидной костей справа, головчатой, трехгранной, крючковидной костей запястья слева и головок III, IV и V пястных костей левой кисти.

Кожные пробы: реакция Манту – отрицательная (папулы нет).

Рентгенография ОГК: легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок не изменен. Корни легких не расширены, структурны. Синусы свободны. Сердце в размерах не увеличено. Аорта не расширена

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: околосуставной остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани. Щели суставов не расширены.

Рентгеновская денситометрия выявила в шейке левой бедренной кости явления остеопении (Т-критерий = -1,7), в остальных отделах минеральная плотность кости в пределах возрастной нормы.

Синовиальная жидкость – прозрачная, светло-желтая, мутная, вязкость крайне низкая. Муциновый сгусток рыхлый. Цитоз – 6500↑, рагоциты – 35%↑, нейтрофилы – 84%↑, синовиоциты – 3%↓. Кристаллы не обнаружены. Общий белок – 46,3 г/л↑, глюкоза – 2,12 ммоль/л↓, РФ – 151,72 ед/мл↑, СРБ – 18,69 мг/мл↑.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) кистей, стоп, коленного сустава: признаки активного синовита лучезапястных, межзапястных суставов, III проксимального межфалангового сустава, II–IV плюснефаланговых суставов. Признаки неактивного синовита в правом коленном суставе. Деструктивных изменений нет.

Согласно классификационным критериям РА Европейской антиревматической лиги / Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR) 2010 г. больной был установлен диагноз: РА серопозитивный (РФ+), очень ранняя клиническая стадия, эрозивный (МРТ), рентгенологичекая стадия II, АЦЦП (+), активность III ст (DAS28 – 6,94), функциональный класс II.

После назначения МТ отмечалось преходящее повышение уровней трансаминаз, в связи с чем лечение было прервано

и возобновлено после нормализации их содержания. В связи с высокой воспалительной активностью больной назначены глюкокортикоиды в низких дозах.

Лечение: МТ (подкожная форма) 15 мг/нед с эскалацией дозы до 20, затем до 25 мг/нед. Фолиевая кислота 1 мг/сут вне дней приема метотрексата. Метилпреднизолон 4 мг/сут. Кальций Д3 никомед форте по 1 таблетке 2 раза в день.

После 6 инъекций МТ наблюдалось повышение концентрации АЛТ до 391 ед/л, АСТ – до 214 ед/л с последующей нормализацией этих показателей после отмены МТ и назначения гепатопротекторов. Повторные попытки введения МТ в меньших дозах (15 мг/нед) также приводили к повышению уровней печеночных ферментов и отмене МТ. Больная продолжала принимать метилпреднизолон по 4 мг/сут.

При повторной госпитализации в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2014 г. сохранялась низкая активность РА (DAS28 – 2,78). Тест на антинуклеарный фактор (АНФ) и антицентромерные антитела (АЦА) оказались положительными.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): картина поверхностного антрального гастрита.

Протокол КТ ОГК: легкие воздушны и прилежат к грудной стенке. Легочная структура носит сосудистый характер. В субплевральных отделах 4 сегментов определяются немногочисленные узлы в S_{IV}, S_{VI} слева и в S_V и S_{II} справа размером 4–4,5 мм, тяжисто связанные с окружающей тканью, и узел в S_{VIII} левого легкого размером 7,5 мм, многочисленные плевральные спайки. Свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не обнаружено. Органы средостения расположены срединно, камеры сердца не расширены, калибр сосудов сохранен, частично обызвествлены стенки коронарных артерий, просвет трахеи и главных бронхов свободный. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: при КТ ОГК выявлены немногочисленные узлы в субплевральных отделах легких в рамках изменений при РА, плевральные сращения, коронарокальциноз.

Функциональное исследование легких: функция внешнего дыхания в пределах нормы. Снижение диффузионной способности легких средней степени тяжести, снижение удельной диффузии.

Кожные пробы: реакция Манту 25.02.2014 – отрицательная (папулы нет).

Заключение консилиума ревматологов: у больной перекрестный (overlap) синдром: РА серопозитивный (РФ+), развернутая клиническая стадия, эрозивный (МРТ), рентгенологическая стадия II, АЦЦП(+), активность I степени, ФК II. ВП – РУ в легких. ССД: синдром Рейно, плотный отек пальцев кистей (склеродерма), склеродермический тип изменений капилляров (капилляроскопия), АЦА(+), АНФ(+), базальный пневмосклероз (начальный) с нарушением диффузионной способности легких средней степени тяжести, сниженной удельной диффузией. В то же время необходимо отметить, что некоторые изменения, выявленные при КТ ОГК (узел в S_{VIII}) и функциональных пробах имеют неспецифический характер и могут быть обусловлены как РА, так и другим, ранее протекавшим воспалительным процессом и подлежат дальнейшему наблюдению.

Назначен лефлуномид 20 мг/сут, плаквенил 0,2 г/сут, метипред 4 мг/сут (которые принимала постоянно до настоящего времени).

В связи с хорошим общим самочувствием, загруженностью по работе больная не обращалась в Институт, периодически предъявляя электронные варианты клинического и биохимического анализов крови (без отклонений от нормы). В 2016 г. больной проводилась флюорография ОГК (без получения ответа) – на дополнительное обследование больную не вызывали. 30.08.2017 при флюорографии ОГК были выявлены очаговые изменения в обоих легких, узел в S_{VIII} левого легкого, который по своим размерам и конфигурации отличался от РУ, характерных для РА. В связи с этим больной проводилась дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, в частности с онкологическим и туберкулезным процессами. Больная обследовалась в противотуберкулезном диспансере (ПТД) по месту жительства. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – диаскинтест – отрицательная. В мокроте по данным микроскопии микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены.

Рентгенограмма легких представлена на рис. 1, компьютерная томограмма – на рис. 2.

Фибробронхоскопия от 16.10.2017 без патологии. В мокроте и бронхиальном смыве МБТ не обнаружены. В бронхиальном смыве данных, свидетельствующих о наличии опухоли и туберкулеза, не получено.

Цитологическое исследование материала чрезбронхоскопической биопсии легких (ЧББЛ) – признаки воспаления.

Рис. 1. Рентгенограмма ОГК от 05.10.2017: средостение расположено срединно. В нижней доле левого легкого на фоне сетчатого пневмофиброза определяются субплеврально расположенные округлые тени диаметром в S_{IV} – 20 мм, в S_{VIII} – 12 мм, в S_{VI} – 15 мм. В S_V и S_{II} справа подобные тени диаметром около 8,5 мм. Корни структурны. Сердце – возрастная норма. Синусы свободны

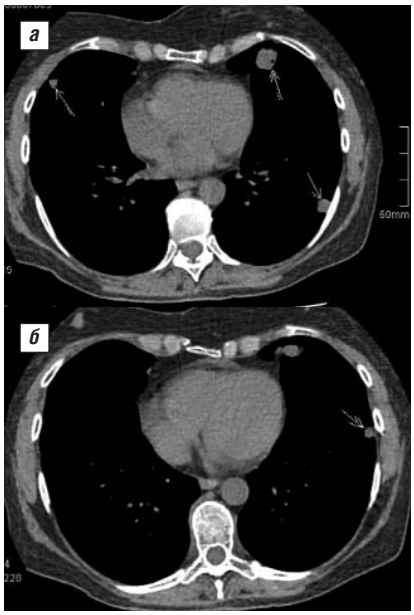


Рис. 2. КТ ОГК от 05.10.2017. *а* – в S_{IV}, S_{VI}, S_{VIII} слева и S_{IV} справа единичные и фокусные образования с относительно четкими контурами диаметром от 8 до 20 мм, самый большой фокус в S_{IV} справа с участком просветления; *б* – единичное фокусное образование в S_{IV} слева

Гистологическое исследование – хронический бронхит вне обострения.

16.10.2017 госпитализирована в ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ для обследования и лечения в условиях хирургического отделения с подозрением на диссеминацию в легких неизвестного характера (Туберкулез? Опухоль? Ревматоидное легкое?) и сопутствующими РА (клиническая ремиссия), ССД (клиническая стабилизация). В клиническом анализе крови Hb – 134 г/л, л. – 7,5 • 10⁹/мл, СОЭ (по Вестергрену) – 11 мм/ч, лейкоцитарная формула без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови от 17.10.2017: общий белок – 64 г/л, мочевина – 4,5 ммоль/л, креатинин – 82 ммоль/л, общий билирубин – 11,5 мкмоль/л, мочевая кислота – 242 мкмоль/л, АЛТ – 29 ед/л, АСТ – 18 ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 48 ед/л, сахар – 4,6 ммоль/л, холестерин – 5,0 ммоль/л. Общий анализ мочи – без отклонений от нормы. В анализе крови от 17.10.2017 RW – отрицательная, ВИЧ, Hbs-антиген не обнаружены. T-spot 18.10.2018 – пограничный результат. РФ – 60 МЕ/мл.

Электрокардиография от 18.10.2018: частота сердечных сокращений – 79 в 1 мин, ритм синусовый, нарушение реполяризации миокарда желудочков диффузного характера. Эхокардиография от 18.10.2018: фракция выброса – 71%, глобальная сократимость миокарда не определяется.

Больной проведен онкопоиск (заключение гинеколога, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ молочных желез, ЭГДС, колоноскопия) – онкологической патологии не выявлено.

Рентгенография ОГК: средостение расположено срединно, в нижней доле левого легкого на фоне сетчатого пневмофиброза субплевральные округлые тени в S_{IV} – 20 мм, в S_{VIII} – 12 мм, в S_{VI} – 15 мм, в S_V и S_{II} справа подобные тени диаметром около 8,5 мм. Корни структурны. Сердце – возрастная норма. Синусы свободны.

Проведено предоперационное лечение (изониазид 0,3, этамбутол – 1,2, витамин B_6, плаквенил, метипред).

***Операция 01.11.2017:** комбинированная видеоторакоскопическая резекция S_{IV}, S_V, S_{VI}, S_{VIII} слева. На разрезе очаги в S_{IV}, S_V – полость с неоднородными стенками. При срочном гистологическом исследовании – признаки хронического воспаления. На разрезе фокусы в S_{VI}, S_{VIII} – два образования серого цвета, одно из которых – с распадом, заполненное гноем.*

Гистологическое заключение: S_{VI}, S_{VIII} слева №50213-26 – картина поражения легких возможна при системном васкулите.

Гистологическое заключение: S_{IV}, S_V слева №500-07–№ 53353-67 – микроскопическая картина соответствует васкулиту с развитием некрозов, более характерному для ревматоидного поражения легких (РУ?).

Молекулярно-генетический метод (МГМ): из гистологических препаратов резектатов ДНК МБТ не выявлена.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением.

В послеоперационном периоде продолжено лечение: лефлуномид 20 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут.

Рентгенография ОГК от 29.11.2017: легкое слева расправлено, газа, жидкости в плевральной полости нет. Дальнейшее рассасывание послеоперационных изменений в зонах резекций.

КТ ОГК от 12.03.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017.

Заключение консилиума фтизиатров-пульмонологов от 11.12.2017: в результате клинического обследования, включая исследование резектатов S_{IV}, S_V, S_{VI}, S_{VIII} слева, данных анамнеза (наличие системных заболеваний соединительной ткани), отсутствие МБТ и ДНК МБТ по данным полимеразной цепной реакции в мокроте, бронхиальном смыве и операционном материале, иммунологические данные (проба с АТР и T-spot отрицательные), все предположения о туберкулезе в настоящий момент могут быть исключены. Имеет место васкулит с поражением органов дыхания (ревматоидное легкое, РУ) на фоне РА и ССД.

Биопсийный материал легочной ткани (из блоков) был повторно исследован гистологически патологоанатомом д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок, которая представила приведенные на рис. 3 микрофотографии.

В связи с наличием высокоактивного воспалительного процесса в легочной ткани с формированием множественных

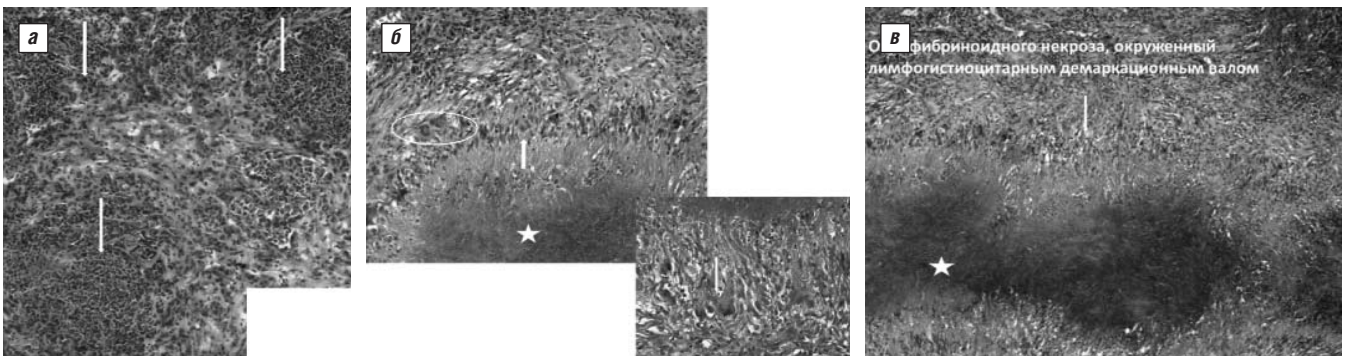


Рис. 3. Гистологическое исследование РУ. Материал представлен тканью легкого. Имеются множество различного размера очагов некроза. Видны кариорексис и лимфолейкоцитарная инфильтрация по периферии некрозов. Некрозы неправильной формы, местами сливаются друг с другом. *а* – множественные скопления лимфоцитов, формируются фолликулоподобные структуры. Лимфогистиоцитарная инфильтрация, местами с формированием «частокола»; *б* – встречаются многоядерные макрофаги; гистиоциты расположены в виде частокола; *в* – очаг фибриноидного некроза, окруженный лимфогистиоцитарным демаркационным валом. В сосудах видны продуктивные васкулиты, местами с облитерацией просветов. Имеются поля склероза и грануляционной ткани. В перибронхиальной ткани видны очаговые лимфоцитарные инфильтраты, местами напоминающие лимфоидные фолликулы. Пролиферация альвеолярного эпителия с утолщением межальвеолярных перегородок. Заключение: описанные морфологические изменения, с учетом наличия высокого РФ и РА, соответствуют РУ в легочной ткани

некрозов и РУ с активной лимфопролиферативной реакцией проводимая ранее терапия РА расценена как недостаточная (несмотря на более скромные суставные проявления), больная госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для усиления проводимой терапии. В период госпитализации у больной были выявлены два РУ в области V плюснефалангового сустава.

Больная обследована через 3 и 6 мес после усиления базисной терапии – добавления к лефлуномиду сульфасалазина в дозе 3 г/сут. Изменения на КТ легких через 3 и 6 мес – без динамики (рис 4). При осмотре периферический артрит не выявляется, сохраняются два РУ в области V плюснефалангового сустава (один по наружной и один по верхненаружной поверхности сустава; рис. 5).

Со стороны ОГК и других внутренних органов изменений не выявляется По данным КТ ОГК узелок в правом легком в обоих случаях остается без динамики по сравнению с КТ от 05.10.2017.

Обсуждение

РА с ВП является серьезным заболеванием, и таким пациентам показаны агрессивное лечение и регулярное наблюдение. В настоящее время не существует надежных предикторов появления ВП, особенно в раннем периоде РА, хотя они ассоциируются с мужским полом, курением, более тяжелым поражением суставов и функциональной недостаточностью. ВП при РА выявляются у значительной доли пациентов, их наличие может ухудшать прогноз болезни. Важно своевременно их распознавать и безотлагательно начинать лечение [22, 23].

Точная диагностика поражений легких при РА нередко представляет значительные трудности, что связано с рядом факторов. Так, рентгенологические проявления могут не совпадать с клиническими. Например, РУ могут быть первым проявлением заболевания у больного без диагноза РА или развиваться у больных с очень скромным суставным синдромом без признаков системного воспаления. В таких случаях (при бессимптомном течении РУ в легких) мультиспиральная КТ обычно не выполняется, но распад и нагноение узла (узлов), приводя к расширению спектра рентгенологических проявлений, усугубляют трудности дифференциальной диагностики. Больные РА часто получают иммуносупрессанты, повышающие риск развития инфекций, что также усложняет диагностический поиск.

В данном случае в связи с наличием перекрестного синдрома (РА и ССД) и снижения функции легких был необходим анализ особенностей рентгенологической картины, характерных для двух системных ревматических заболеваний. Важно отметить, что у больных ССД, позитивных по АЦА, паренхиматозные изменения легких возникают редко, имеют слабо выраженный характер сетчатых фиброзных изменений в базальных отделах, расположенных субплеврально. Такие изменения часто сопровождаются снижением диффузионной способности легких, как это наблюдалось в нашем случае.

Одной из сложных проблем диагностики РУ в легких является дифференциальная диагностика с другими узелковыми образованиями и диссеминированными очагами. Число и размеры РУ не зависят от тяжести и активности РА, и клинически РУ могут себя не проявлять. Множественные легочные узлы, особенно с образованием полостей, могут иметь различную этиологию (табл. 1), поэтому требуют активного диагностического обследования. Быстрое развитие и прогрессирование клинических симптомов с визуализацией множественных новых легочных узелков, а также выявление кавитированных РУ подчеркивают важность проведения дифференциальной диагностики с онкопатологией или специфическими образованиями [24].

В отдельных случаях, особенно для исключения злокачественного новообразования, может потребоваться проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) или биопсии легкого.

РУ относятся к патогномоничным для РА проявлениям. Независимо от локализации РУ имеют однотипную гистологическую картину: в центре – фокус фибриноидного некроза, окруженный зоной пролиферирующих фибробластов [25, 26]. Постепенно узелок подвергается гранулематозной трансформации с формированием наружного слоя из фиброзной соединительной ткани, содержащей лимфоциты и фибробласты. Гистологически в РУ выделяют три основные зоны: 1) внутренняя зона центрального некроза, содержащая фибриноидные отложения и некротический материал; 2) зона палисадообразно расположенных клеток; 3) внешняя, состоящая из соединительной ткани зона, которая окружает зону палисада содержит клеточную инфильтрацию. Нередко процессы, лежащие в основе формирования классических подкожных узелков, сочетаются с васкулитом.

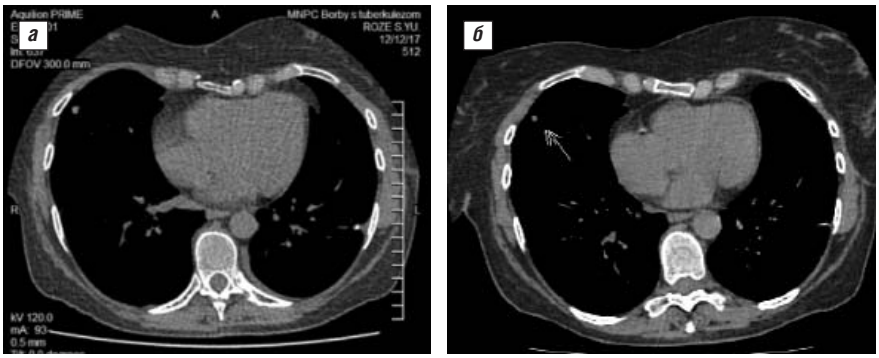


Рис. 4. КТ ОГК. *а* – от 12.03.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017; *б* – от 22.08.2018: пострезекционный плевропневмофиброз слева. Справа очаг в средней доле без динамики по отношению к исследованию от 05.10.2017

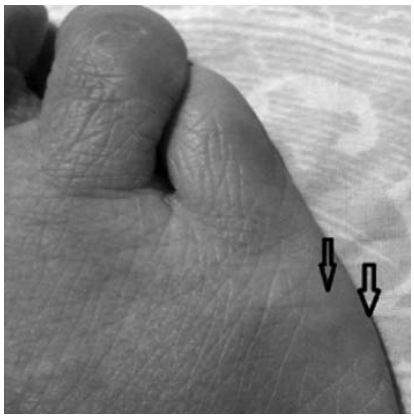


Рис. 5. РУ в области V плюснефалангового сустава (указаны стрелками).

Гистологическое и иммуногистохимическое содержание этих зон суммировано в табл. 2.

Иммунодепрессивная терапия, в том числе и терапия генно-инженерными биологическими препаратами, может оказывать влияние на развитие и распространение РУ не только легочной, но и любой другой локализации. Так, имеется сообщение о возможной связи приема лефлуномида с РУ в легких с последующим их редуцированием после его замены на гидроксихлорохин и такролимус [28]. Описана серия случаев ускоренного развития подкожных РУ при лечении тоцилизумабом [29]. Имеются публикации о связи легочной локализации РУ с лечением МТ [30], D-пеницилламином и солями золота, и единичных случаях связи с инфликсимабом [33]. P. Watson и соавт. [31] описали кавитированные полости в РУ, развившихся после 9 мес лечения этанерцептом. E. Toussirot и соавт. (866 соавторов) [32] между 2005 и 2008 гг. выделяют серию всего из 11 пациентов с легочными РУ, а также асептическими гранулемами в процессе лечения ингибиторами фактора некроза опухоли (у 6 – этанерцепт, у 3 – адалимумаб и у 2 – инфликсимаб).

В приведенном выше описании диагноз легочных РУ был верифицирован на основании гистологического исследования легочной ткани и отрицательных результатов специальных исследований. Клинических проявлений легочной патологии не было. Динамическое наблюдение в течение 3 мес не показало ухудшения или появления новых узлов.

Настоящий случай, в отличие от описываемых ранее, имеет следующие особенности: 1) РА у данной пациентки являлся компонентом перекрестного (overlap) синдрома РА и ССД; 2) рентгенологические признаки РУ были выявлены при целевом уровне воспалительной активности (низкая активность по DAS28); 3) применение МТ было кратковременным (только 6 введений) в дебюте заболевания в 2013 г., базисная терапия больной в течение ряда лет проводилась лефлуномидом (с 2014 г.) в сочетании с гидроксихлорохином и метилпреднизолоном; 4) одно из узловых образований в легких, расцененное ранее рентгенологами как связанный с ревматоидным артритом РУ, в последующем по данным рентгенографии и КТ легких рассматривалось как не характерное для РУ образование и потребовало хирургического вмешательства для проведения дифференциальной диагностики; 5) несмотря на сохранявшийся в течение длительного периода целевой уровень воспалительной активности РА по DAS28, морфологическая картина биопсийного материала легочных РУ отражала напряженные иммуновоспалительные очаговые процессы с явлениями некроза, образованием полостей и выраженной клеточной инфильтрацией, что потребовало усиления базисной терапии.

Таблица 1 Причины образования множественных легочных узлов с распадом

Этиология	Примеры
Неоплазии	Бронхогенная карцинома, метастазы
Инфекции	Бактериальные (*Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas* и др.) Гранулематозные (эндемичные грибы, микобактерии, *Nocardia*) Паразитарные (*Paragonismus, Echinococcus* и др.)
Воспалительные заболевания	Грануломатоз с полиангиитом Гистиоцитоз Лангерганса РА Саркоидоз
Сосудистая патология	Тромбоэмболия легочной артерии с инфарктами
Пневмокониозы	Синдром Каплана, силикоз, бериллиоз
Другие	Амилоидоз
Лекарственные	Амиодарон, блеомицин, карбамазепин, инфликсимаб, МТ, лефлуномид (?)

Заключение

Высокая степень комплексности проблем в данном клиническом наблюдении подтверждает необходимость мультидисциплинарного подхода у таких больных. Это предполагает понимание типичных легочных проявлений РА, так же как и знание осложнений – типичных инфекционных, лекарственных и хирургических осложнений. В некоторых случаях необходим гистологический диагноз для принятия правильного решения и назначения эффективной терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Таблица 2 Гистологическое и иммуногистохимическое содержание зон РУ

Метод, источники	Зоны поражения			
	центральный некроз	палисадообразно расположенные клетки	внешняя зона	
			инфильтрированная соединительная ткань	мелкие сосуды с инфильтратами клеток
Гистология [25, 26]	Фибриноидные отложения + некротический материал	Палисадообразные мононуклеары (макрофаги, фибробласты)	Мононуклеары диффузные (макрофаги, фибробласты)	Периваскулярные инфильтраты лимфоцитарных мононуклеарных клеток
Иммуногистохимия [27]		Макрофаги CD68+ и CD16+; экспрессия ICAM-1; VCAM-1 (молекулы адгезии эпителия сосудов) отсутствуют	Все Т-лифоциты CD4+ (CD8+отсутствуют), макрофаги CD68+ и CD16+; экспрессия ICAM-1; CD20+B очень мало	Малое и среднее число CD3+T,CD4+; vVFA и CD146 (маркеры эндогенных клеток); ICAM-1; avb3-маркер неоваскуляризации

ЛИТЕРАТУРА

1. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722
2. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):897-90. doi: 10.1136/ard.62.9.897
3. Lake FPS. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Resp Crit Care Med.* 2014;35:222-38. doi: 10.1055/s-0034-1371542
4. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):340-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f798ed
5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
6. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):54-8. doi: 10.1002/art.10705
7. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1533-4. doi: 10.1136/ard.2006.052803
8. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–94: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(6):983-9. doi: 10.3899/jrheum.101133
9. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015;87(5):4-9 [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(5):4-9 (In Russ.)].
10. Gonzalez-Lopez L, Rocha-Munoz AD, Ponce-Guarneros M, et al. Anticyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and antimutated citrullinated vimentin (anti-MCV)-relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:536050. doi: 10.1155/2014/536050
11. Chandrashekara S, Shobha V, Dharmanand BG, et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis.* 2016 Dec 10. doi: 10.1111/1756-185X.12957 [Epub ahead of print].
12. Ziemer M, Mü ller A-K, Hein G, et al. Incidence and classifcation of cutaneous manifestations in rheumatoid arthritis © 2016 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).
13. Massey H, Darby M, Edey A. Thoracic complications of rheumatoid disease. *Clin Radiol.* 2013;68(3):293-301. doi: 10.1016/j.crad.2012.07.007
14. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2012;32:33-50. doi: 10.1148/rg.321105058
15. Ozkaya S, Bilgin S, Hamsici S, Findik S. The pulmonary radiologic findings of rheumatoid arthritis. *Respir Med CME.* 2011;4(4):187-92. doi: 10.1016/j.rmedc.2011.03.003
16. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:770-7.
17. Franquet T. High-resolution CT of lung disease related to collagen vascular disease. *Radiol Clin North Am.* 2001;39(6):1171-87. doi: 10.1016/S0033-8389(05)70337-7
18. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(8):1513-2.
19. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 May;41(2):225-36. doi: 10.1016/j.rdc.2014.12.004
20. King TE Jr, Kim EJ, Kinder BW. Connective tissue diseases. In: Schwarz MI, King TE Jr, eds. Interstitial lung disease. 5th ed. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House USA; 2011. 689 p.
21. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med.* 2010;21:168-72. doi: 10.1016/j.ejim.2010.02.004
22. Галушко ЕА, Беленький ДА, Александрова ЕН, Кашникова ЛН. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):19-24 [Galushko EA, Belenky DA, Aleksandrova EN, Kashnikova LN. Role of hepcidin in the development of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):19-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-704
23. Мазуров ВИ, Богданов АН. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом Научно-практическая ревматология. 2003;41(1):52-6 [Mazurov VI, Bogdanov AN. Diagnosis and treatment of pulmonary lesion in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(1):52-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1136
24. Kim SH, Yoo WH. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: A case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011;31:919-22. doi: 10.1007/s00296-009-1240-9
25. Edwards JCW, Wilkinson LS, Pitsillides AA. Palisading cells of rheumatoid nodules: comparison with synovial intimal cells. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:801-5. doi: 10.1136/ard.52.11.801
26. Rosenberg EF. The pathology of rheumatoid arthritis In Arthritis and allied conditions. In: Hollander JL, editor. A textbook of rheumatology. Part 2. Boland EW, editor. The study of rheumatoid arthritis. Philadelphia; 1960. P. 179-94.
27. Baeten D, De Keyser F, Veys EM, et al. Tumour necrosis factor a independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab on rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:489-93. doi: 10.1136/ard.2003.012302
28. Douglas KM, Ladoyanni E, Treharne GJ, et al. Cutaneous abnormalities in rheumatoid arthritis compared with noninflammatory rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1341-5. doi: 10.1136/ard.2005.048934
29. Talotta R, Atzeni F, Batticciotto A, et al. Accelerated subcutaneous nodulosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: a case series. *J Med Case Rep.* 2018;12:154. doi: 10.1186/s13256-018-1687-y
30. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):191-209. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.023
31. Watson P, Simler N, Screaton N, Lillicrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:928-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken102
32. Toussirot E, Berthelot JM, Pertuiset E, et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha-blocking agent: A case series. *J Rheumatol.* 2009;36:2421-7. doi: 10.3899/jrheum.090030

К вопросу о терминах «ревматология» и «ревматические болезни» (по поводу статьи Ш. Эрдеса «Определение термина “ревматология”: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?»*)

Муравьев Ю.В.[1], Муравьева Л.А.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
[1]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Central Outpatient Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты:
Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 14.01.19

Комментируется дискуссионная статья Ш. Эрдеса «Определение термина “ревматология”: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?».
Ключевые слова: ревматология; ревматические болезни; ревматолог; диспансерное наблюдение.
Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. К вопросу о терминах «ревматология» и «ревматические болезни» (по поводу статьи Ш. Эрдеса «Определение термина “ревматология”: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?»). Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):356-357

ON THE TERMS «RHEUMATOLOGY» AND «RHEUMATIC DISEASES» (REGARDING SH. ERDES'S ARTICLE “DEFINITION OF THE TERM “RHEUMATOLOGY”: DO WE NEED THIS AND HOW DO THE EULAR AND THE ACR LOOK AT THIS?”)

Muravyev Yu.V.[1], Muravyeva L.A.[2]

The authors comment on the discussion article «Definition of the term “rheumatology”: do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this?» by Sh. Erdes
Keywords: rheumatology; rheumatic diseases; rheumatologist; follow-up.
For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. On the terms «rheumatology» and «rheumatic diseases» (regarding Sh. Erdes's article «Definition of the term «rheumatology»: do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this?»). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):356-357 (In Russ.).
doi: 10.14412/1995-4484-2019-356-357

Благодаря недавно опубликованной дискуссионной статье «Определение термина “ревматология”: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?» выясняется, что обыватели и средства массовой информации (СМИ) порой даже не знакомы с такими терминами, как «ревматология» и «ревматические болезни» [1]. Информация о подобной неосведомленности европейских и американских обывателей и СМИ представлена в публикации известных европейских и американских ревматологов с шестистрочным заголовком, отредактированной крупным австрийским ревматологом профессором Josef S. Smolen [2] и одновременно продублированной в американском журнале [3].

Очевидно, уважаемые ученые не знали, что еще почти полвека назад академик В.А. Насонова дала подробное определение понятия «ревматология» в «Большой советской энциклопедии» (наиболее известной и полной советской универсальной энциклопедии, т. е. приведенного в систему обозрения всех отраслей человеческого знания, предназначенного для обширного круга читателей, тираж – 630 тыс. экземпляров): «Ревматология (от ревматизм и ...логия), раздел внутренней медицины, изучающей ревматические заболевания: системные болезни соединительной ткани (ревматизм, системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматомиозит и узелковый периартериит) артриты (ревматоидный и др.), остеоартрозы и поражения внесуставных тканей (периартриты, фиброзиты, тендовагиниты, бурситы и др.). <...> Успехи ревматологии способствовали выделению ее в 60-х гг. 20 в. в самостоятельный раздел внутренней медицины» [4]. Десять лет спустя в Большой медицинской энциклопедии (тираж 150 800 экземпляров) сотрудниками Института ревматологии АМН СССР, возглавляемого академиком В.А. Насоновой, была опубликована статья «Ревматология» [5]: «Ревматология – раздел медицины, изучающий этиологию, патогенез, клинические проявления, лечение и профилактику ревматических болезней».

К этому времени к ревматическим болезням относили около 85 нозологических форм. Во многих странах созданы научно-исследовательские ревматологические институты. В 1958 г. в Москве открыт Институт ревматизма (ныне ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). Достижения отечественных ученых в области ревматологии в 1974 г. были отмечены Ленинской премией. В мире издается более 30 медицинских журналов, посвященных вопросам ревматологии. С 1961 г. издается журнал «Ревматология» (в настоящее время – «Научно-практическая ревматология»), с 2007 г. – журнал «Современная ревматология». В 1979 г., вместо существовавшей два десятилетия кардиоревматологической службы создана ревматологическая служба для взрослого населения.

Одной из наиболее важных сторон деятельности врача-ревматолога считается диспансерное наблюдение больных. До 1979 г. под диспансерным наблюдением находились лишь больные ревматизмом, в 1979 г. была выдвинута

*Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):389-90.

задача охвата диспансерным наблюдением и больных другими важнейшими ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева, диффузными болезнями соединительной ткани, коксартрозом и гонартрозом). Еще тогда считали, что одной из важнейших задач ревматологической службы (для взрослых) и особенно кардиоревматологической службы (для детей) является дальнейшее развитие системы целенаправленных профилактических мероприятий среди населения, а одно из наиболее важных направлений практической ревматологии – разработка ранней и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний [5].

Все вышеизложенное является ответом на вопросы, которые задает Ш. Эрдес («Что же такое ревматология, какими заболеваниями занимаются ревматологи?») [1]. В то же время его утверждение, что «однозначного ответа на этот вопрос у ревматологов до настоящего времени не было», можно объяснить отсутствием соответствующей информации как на сертификационных циклах по ревматологии, так и в подготовленных экспертами Ассоциации ревматологов России клинических рекомендациях «Ревматология», которые были опубликованы в 2005 г. и впоследствии дважды переиздавались [6–8]. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.07.2007 №444 «О мерах по совершенствованию организации ревматологической медицинской помощи населению Российской Федерации» (по заключению Минюста России от 13.07.2007 №01/6968-АБ настоящий приказ не нуждается в государственной регистрации), пожалуй, последний по проблеме, содержит информацию о том, что врач-ревматолог осуществляет:

«7.1. Диагностику: сбор анамнеза и клинический осмотр больного; оценку суставного статуса; анализ и интерпретацию всех данных обследования больного; диагностическую пункцию сустава с эвакуацией суставной жидкости для исследования.

7.2. Лечение: этиотропное, патогенетическое, симптоматическое пациентов с ревматическими заболеваниями; с использованием экстракорпоральных методов; методом локальной терапии, в том числе внутрисуставное введение лекарственных препаратов.

7.3. Профилактику: проведение мероприятий по первичной, вторичной, третичной профилактике, раннему выявлению больных ревматическими заболеваниями с формированием групп повышенного риска, мониторингом больных ревматическими заболеваниями.

7.4. Реабилитацию больных с ревматическими заболеваниями».

Очень хорошая программа работы ревматолога, однако она тоже не содержит ответа на вопросы: «Что же такое ревматология, какими ревматическими заболеваниями занимаются ревматологи?». Проведя анализ имеющихся определений, за исключением вышеизложенных российских, зарубежные специалисты сформулировали понятное (по их мнению) для «широкой публики» определение ревматических и скелетно-мышечных заболеваний (РСМЗ): это разнородная группа болезней, которые обычно поражают суставы, но могут поражать и другие органы тела человека. Имеется более 200 РСМЗ, которыми болеют как взрослые, так и дети. Это определение создает иллюзию, что наши коллеги-ревматологи из Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) решили все глобальные проблемы ревматологии. Остался пустячок – «Описание общеупотребительным языком терминов “РСМЗ”» [1–3]. Обоснование и обсуждение этого описания и само описание изложено для европейских читателей в журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* [2] и одновременно продублировано (вплоть до запятых) для американской аудитории в журнале *Arthritis Rheumatology*. [3]. Естественно, такая информационная методология ничего, кроме когнитивного диссонанса, не вызывает. Кроме того, следует отметить, что Ш. Эрдес дискутирует на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» по поводу статьи, появившейся в марте 2018 г. в online first журнала *Annals of the Rheumatic Diseases*. Это не совсем корректно по отношению к нашим зарубежным коллегам-авторам, некоторые из которых являются иностранными членами редколлегии журнала «Научно-практическая ревматология».

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ. Определение термина «ревматология»: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR? Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):389-90 [Erdes ShF. Definition of the term «rheumatology»: Do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):389-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-389-390
2. Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):829-32. doi: 10.1136/ annrheumdis-2017-212565
3. Van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, et al. Common Language Description of the Term Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (RMDs) for Use in Communication With the Lay Public, Healthcare Providers, and Other Stakeholders Endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Arthritis Rheum*. 2018;70(6):826-31. doi: 10.1002/art.40448
4. Насонова ВА. Ревматология. В кн.: Большая Советская энциклопедия: В 30-ти т. Изд. 3-е. Москва: Советская Энциклопедия; 1975. Т. 21. С. 539-40 [Nasonova VA. Rheumatology. In: *Bol'shaya Sovetskaya entsiklopediya* [Great Soviet Encyclopedia]. 3rd ed. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya; 1975. Vol. 21. P. 539-40 (In Russ.)].
5. Сперанский АИ, Болотина АЮ, Максакова ЕН. В кн.: Большая медицинская энциклопедия: В 30-ти т. Изд. 3-е. Москва: Советская Энциклопедия; 1984. Т. 22. С. 102-5 [Speranskii AI, Bolotina AYu, Maksakova EN. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia]. 3rd ed. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya; 1984. Vol. 22. P. 102-5 (In Russ.)]
6. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 288 p. (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p. (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №22 от 23 марта 2019 г.

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*
Секретарь: к.м.н. *Т.В. Дубинина*
На заседании присутствовало 44 члена Экспертного совета (ЭС)

Повестка

10.00 Приветствие участников – *главный ревматолог Минздрава России, Президент АРР, академик РАН Е.Л. Насонов*

Биоаналоги в ревматологии: эффективность, взаимозаменяемость и безопасность

10.10–10.40 Актуальность проблемы разработки рекомендаций по применению биоаналогов, переключению, экстраполяции и контролю безопасности терапии в ревматологии – *академик РАН Е.Л. Насонов*

10.40–11.15 Позиции ведущих международных ревматологических сообществ в отношении биоэквивалентности, экстраполяции и взаимозаменяемости биоаналогов – *профессор Eduardo Mysler (Аргентина)*

11.15–11.30 Российский регистр «ОРЕЛ» – национальный опыт применения генно-инженерных биологических препаратов – *Е.А. Кашкарова*

11.30–11.45 Дискуссия, обсуждение резолюции Экспертного совета

12.30–12.45 Проект рекомендаций по применению метотрексата в ревматологии – *академик РАН Е.Л. Насонов*

Вопросы организации ревматологической службы

12.45–13.00 О доработке новых классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан – *Т.В. Дубинина*

13.00–13.15 Актуальные проблемы классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан с ревматическими заболеваниями – *П.И. Пчельникова*

13.25–13.45 Кабинеты генно-инженерной биологической терапии – плюсы и минусы работы *(фиксированные выступления руководителей кабинетов генно-инженерной биологической терапии)*

14.00–14.20 Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» (Приказ Минздрава России от 12.11.2012 №900) – что мы хотим изменить? *(фиксированные выступления главных внештатных специалистов федеральных округов Российской Федерации)*

14.20–15.00 Разное

1

Рассмотрены вопросы эффективности, взаимозаменяемости и безопасности биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Отмечено, что иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) относятся к числу наиболее тяжелых, потенциально смертельных болезней человека, для лечения которых необходимо применять самые эффективные и современные лекарственные средства, в том числе ГИБП. Однако внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику не только позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВРЗ, но и привело к значительному удорожанию лечения. В связи с этим увеличение доступности инновационной терапии является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира, что находит подтверждение в поддержке разработок и внедрения в клиническую практику биоаналогов ГИБП, стоимость которых существенно ниже, чем оригинальных ГИБП. Вместе с тем применение биоаналогов ГИБП должно базироваться на доказанной эффективности, безопасности и приемлемой иммуногенности, а риски «переключения» с оригинального ГИБП на его биоаналог продолжают оставаться предметом интенсивных исследований.

Было подчеркнуто, что официально зарегистрированные биоаналоги ГИБП подтвердили сходную эффективность и безопасность по сравнению с оригинальными ГИБП, в первую очередь у пациентов, впервые начинающих терапию этими препаратами. Однако последствия на популяционном и индивидуальном уровнях замены тера-

пии оригинальным ГИБП на его биоаналог изучены недостаточно. Существующие данные о смене терапии по немедицинским причинам дают лишь ограниченную информацию, в частности по кумулятивному опыту использования биоаналогов ГИБП в реальной клинической практике. При этом ни один биоаналог ГИБП не был признан Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) автоматически взаимозаменяемым, несмотря на разработку проекта руководства по взаимозаменяемости ГИБП. Общепризнанно, что любая смена терапии ГИБП у пациента должна быть основана на строгих медицинских показаниях и способствовать восстановлению здоровью пациента.

В европейских странах выбор ГИБП (оригинальный препарат или его биоаналог) для лечения ИВРЗ определяется врачом, который учитывает возможные последствия расширения (экстраполяции) показаний или замены препаратов, исходя из индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, характеристик ГИБП (иммуногенность и др.) и медицинской истории предшествующей лекарственной терапии. Позиции большинства европейских ревматологических ассоциаций, в том числе Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», в отношении применения биоаналогов ГИБП сходны и направлены на исключение возможности необоснованных переключений и/или автоматических замен терапии оригинальным ГИБП на его биоаналог или с одного биоаналога на другой, в первую очередь в отношении категории так называемых «стабильных пациентов», т. е. пациентов с достигнутой ремиссией заболевания или устойчивым клиническим эффектом на фоне лечения ГИБП.

В Российской Федерации, согласно действующему законодательству, закупка лекарственных препаратов для государственных и муниципальных нужд осуществляется в ходе процедуры электронных аукционов по международному непатентованному наименованию (МНН), при этом роль врача в процессе принятия решения о выборе конкретного препарата минимизирована. Признание препарата взаимозаменяемым с оригинальным препаратом в ходе регистрационных процедур фактически приводит к автоматической замене препарата по результатам электронных торгов, поэтому в России подход к эстраполяции показаний и взаимозаменяемости препаратов должен быть, как минимум, не менее обоснованным и ответственным, чем в других странах мира.

Согласно руководствам Всемирной организации здравоохранения, FDA, Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – EMA), экстраполяция одного показания, при котором проведено сравнительное клиническое исследование, на все показания, зарегистрированные для оригинального ГИБП, возможно лишь в случае наличия исчерпывающего научного и клинического обоснования. При этом, если производитель биоаналога ГИБП планирует экстраполировать данные об эффективности и безопасности на другие зарегистрированные показания для оригинального ГИБП, ему следует обеспечить изучение этих параметров именно в той популяции пациентов, у которых имеется наиболее высокий риск развития связанных с иммуногенностью нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а возможно, и снижение эффективности терапии.

Было обращено внимание на то, что по большинству решений, принятых в ходе Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №17 от 22 октября 2016 г., по вопросам современных требований к исследованию биоаналогов ГИБП (моноклональные антитела) позиция не поменялась. По общему мнению членов профильной комиссии, эффективность и безопасность лечения, ***а не только экономическая целесообразность***, должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП; выбор оригинального ГИБП или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога; не допускается автоматическая замена оригинального препарата на его биоаналог; замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента; в случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального («референтного») препарата, следует подтверждать в специально спланированных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ), основанных на прямом сравнении биоаналога и оригинального («референтного») ГИБП.

2

Подведены итоги работы регистра «ОРЕЛ» (**О**бщероссийский **РЕ**гистр бо**Л**ьных артритом). В 2018 г. продолжался активный сбор данных по пациентам с диагнозами ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), наблюдательное исследование «Мониторинг состояния пациентов с ревматоидным артритом, получающих лечение препаратом Тофацитиниб». На конец 2018 г. база данных регистра насчитывает 13 702 пациента с диагнозами РА, ПсА, анкилозирующий спондилит (АС), остеоартрит, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Регистр «ОРЕЛ» представляет собой программу многолетнего динамического наблюдения за пациентами, в течение 7 лет существования и функционирования которой число наблюдаемых пациентов с РА составило 9923. В настоящее время в регистр включено 60 субъектов Федерации; наиболее активные регионы-участники: Москва, Тульская область, Омская область, Новосибирская область, Санкт-Петербург, Ярославская область, Республика Татарстан, Тюменская область, Челябинская область. Данные регистра начиная с 2014 г. постоянно публикуются и представляются на Московских, российских и международных конгрессах. С июня 2016 г. стартовал Общероссийский регистр пациентов с ПсА, и в 2018 г. число регионов-участников достигло 26 и собрана информация о 551 пациенте. Основная задача развития регистра «ОРЕЛ» на 2019 г. – это имплементация биоаналогов ГИБП, решение которой возможно при активном мониторинге медицинских событий на фоне приема оригинальных ГИБП и их биоаналогов. Важность сообщений о НЛР направлена не только на обеспечение безопасности лечения, но и на повышение качества терапии пациентов в целом. Директива Европейской комиссии 2010/84/EU определяет, что при сборе первичной и дополнительной информации о НЛР, должно быть четко определено, терапия каким именно ГИБП проводится пациентам с указанием не только МНН, но и торгового наименования. В силу многообразия и низкой частоты отдельных ожидаемых НЛР при применении ГИБП и их биоаналогов, существуют различные возможности фармаконадзора. Наиболее широко во всем мире используется метод сбора спонтанных сообщений о НЛР, а также материалы

национальных регистров, позволяющие проводить проспективный и ретроспективный анализ данных, касающихся безопасности (и эффективности) терапии. Эффективный фармаконадзор в отношении ГИБП, особенно в условиях расширения применения этих препаратов, воспроизведенных на разных производственных площадках, требует тщательного мониторинга их применения в реальной клинической практике. Вклад регистра «ОРЕЛ» в глобальную задачу фармаконадзора будет способствовать развитию адекватной системы сбора и анализа данных о безопасности инновационной терапии пациентов с РЗ и в конечном счете к существенному снижению затрат здравоохранения.

3

Обсужден «Проект рекомендаций по применению метотрексата в ревматологии». Было подчеркнуто, что метотрексат (МТ) является препаратом «первой линии» в лечении РА с доказанной эффективностью и безопасностью, что способствует проведению терапии в течение длительного времени. В Проекте сделан акцент на рекомендациях по обследованию пациентов перед началом терапии МТ, оценке прогностических факторов эффективности и резистентности лечения, индивидуальному подходу к выбору дозы и лекарственной формы МТ, мониторингу эффективности и безопасности МТ, а также профилактике НЛР, связанных с применением МТ. Отдельно уделено внимание комбинированной терапии МТ и ГИБП или ингибиторами Янус-киназы, глюкокортикоидами. Несколько рекомендаций формулируют принципы назначения МТ при наличии у пациента сопутствующих (коморбидных или мультиморбидных) заболеваний, планировании хирургического лечения или вакцинации женщинам детородного возраста. В Проекте предусмотрен раздел «Советы пациентам», разъясняющий практикующим врачам тактику общения с пациентом, которому впервые назначается терапия МТ или который уже получает ее. Членами профильной комиссии единогласно поддержана инициатива создания рекомендаций по применению МТ в лечении РА. Принято поручение членам профильной комиссии до 01.04.2019 г. ознакомиться с Проектом рекомендаций, внести свои замечания и предложения, на следующем заседании утвердить окончательный вариант рекомендаций.

Проголосовали «за» – единогласно.

4

Обсуждены актуальные проблемы классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан с РЗ. Отмечено, что в Приказе Минтруда России №1024н отсутствует ряд заболеваний, приводящих к существенному ограничению функций жизнедеятельности пациентов, страдающих РЗ. Используемые критерии инвалидности основываются на качественных показателях, что создает условия для неоднозначной трактовки степени ограничения жизнедеятельности организма. Имеются проблемы с лекарственным обеспечением взрослых пациентов с РЗ. Так, в Постановлении Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» в перечень лекарственных средств, которые отпускаются по рецептам врачей при амбулаторном лечении бесплатно по категории заболевания, включены «цитостатики». Большинство ГИБП, используемых для лечения данной категории граждан, относятся в соответствии с кодом анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств (АТХ) к иммунодепрессантам. В ряде регионов России неправильная интерпретация понятия «цитостатики» и «иммунодепрессанты» создает проблемы с обеспечением граждан с РЗ, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение ГИБП по категории заболевания. По итогам дискуссии были приняты решения о внесении изменений в классификации и критерии (КиК) инвалидности с учетом оценки состояния пациента с использованием современных методов определения активности заболевания и степени ограничения функции организма, а также особенностей течения различных РЗ; дополнить КиК хроническими тяжелыми прогрессирующими заболеваниями, требующими непрерывной лекарственной терапии, в настоящий момент не входящими в эти классификации отдельным пунктом с конкретными количественными оценками состояния пациента; подготовить предложения о внесении изменений в части «цитостатики» в Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»; совместно с пациентскими организациями разработать алгоритм действий по реализации льготного лекарственного обеспечения вне зависимости от статуса «инвалид»; с целью укрепления междисциплинарного подхода активно привлекать в рамках образовательных мероприятий сотрудников медико-социальной экспертизы.

5

Обсуждены проблемы организации работы кабинетов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Обращено внимание на отсутствие информации о принципах формирования штатного расписания, правилах отбора медицинскими организациями пациентов ревматологического профиля в кабинет ГИБТ для оказания специализированной медицинской помощи с применением ГИБП, ведение учетной и отчетной медицинской документации, оценке эффективности работы. По итогам обсуждения принято решение о необходимости обновления информации о кабинетах ГИБТ, функционирующих в различных регионах России; разработать методические рекомендации по ведению учетной и отчетной медицинской документации в кабинетах ГИБТ.

6

Рассмотрены и обсуждены предложения о внесении изменений в Приказ Минздрава России от 12.11.2012 №900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"». По итогам дискуссии принято решение о необходимости более детальной проработки всех положений документа с учетом общих и региональных особенностей. С этой целью комиссии по организации ревматологической службы при АРР поручено проанализировать все предложения и разработать Проект изменений «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"» с последующим его широким обсуждением членами профильной комиссии, главными внештатными специалистами-ревматологами.

7

Рассмотрены вопросы организации медицинской помощи пациентам с РЗ в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Обсуждены требования к проведению образовательных мероприятий в рамках системы дополнительного профессионального образования. С целью повышения статуса проводимых мероприятий комиссии по науке и образованию при АРР предложено разработать критерии, определяющие возможности проведения непрерывного медицинского образования (НМО) с начислением баллов (кредитов) сотрудниками соответствующих учреждений (наличие печатных работ по планируемым темам лекционного курса, индексы цитирования, стаж преподавательской работы и др.).

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Разработать поправки в статью 27.1 «Порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обращении лекарственных средств», разъяснив процедуру взаимозаменяемости биотехнологических лекарственных препаратов.
2. Пациентам, не получавшим ранее ГИБП, при наличии соответствующих показаний может быть назначен биоаналог ГИБП, если его стоимость ниже, чем оригинального ГИБП, и поддерживается совместным решением пациента и ревматолога.
3. Замена оригинального ГИБП на его биоаналог должна осуществляться врачом-ревматологом исходя из индивидуальных особенностей течения ИВРЗ, а также с учетом отнесения пациента к особым популяциям (дети, «чувствительные» популяции и др.) и быть согласована с пациентом в соответствии с мировыми практиками.
4. Замена одного биоаналога ГИБП на другой и/или переключение с биоаналога на оригинальный препарат ввиду отсутствия на настоящий момент достаточных данных о безопасности и эффективности не рекомендуется.
5. Включить в Клинические рекомендации по лечению ИВРЗ положение о недопустимости автоматической замены терапии с оригинального ГИБП на его биоаналог для категории пациентов, достигших стабильного положительного эффекта на терапии оригинальным ГИБП.
6. Показания для назначения биоаналогов ГИБП, которые были лицензированы на основании не РПКИ, а экстраполяции, должны быть указаны в инструкции к препарату.
7. Во избежание немедицинского переключения биотехнологических лекарственных препаратов необходимо внести поправки в «Методические рекомендации по формированию технического задания на закупку лекарственных средств», заменив процедуру закупки биотехнологических лекарственных препаратов в соответствии с МНН лекарственных средств на процедуру их закупки в соответствии с торговым названием лекарственного средства.
8. Подготовить и разослать в региональные органы здравоохранения России разъяснительное письмо к Постановлению Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» о трактовке терминов «цитостатики» и «иммунодепрессанты», указав невозможность отказа в назначении ГИБП льготной категории граждан, страдающих перечисленными в постановлении РЗ, по причине их отнесения по коду АТХ к иммунодепрессантам.

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. Разработать предложения о внесении изменений в КиК инвалидности с учетом оценки состояния пациента с использованием современных методов определения активности заболевания и степени ограничения функции организма, а также особенностей течения различных РЗ. Срок – 15 апреля 2019 г.
2. Дополнить КиК отдельными пунктами, включив следующие РЗ: псориатический артрит, подагра, артрозы, болезнь Шегрена, системные васкулиты и болезнь Бехчета, разработав для них оценку критериев инвалидности. Срок – 15 апреля 2019 г.
3. Подготовить предложения о внесении изменений в части «цитостатики» в Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 №890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» с медицинским и экономическим обоснованием предложений. Срок – 28 апреля 2019 г.
4. Разработать методические рекомендации по ведению учетной и отчетной медицинской документации в кабинетах ГИБТ.
5. Комиссии по организации ревматологической службы разработать Проект изменений «Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"».
6. Комиссии по науке и образованию при АРР разработать критерии оценки образовательных мероприятий, проводимых в рамках системы дополнительного профессионального образования.
7. Утвердить заведующего кафедрой внутренних профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессора С.В. Моисеева в качестве члена Правления АРР.

Председатель Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
академик РАН ***Е.Л. Насонов***

Секретарь Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
к.м.н. ***Т.В. Дубинина***

PP-IX-RU-0050 13.05.2019

ПРЕПАРАТ ТАЛС™ (ИКСЕКИЗУМАБ) КОМПАНИИ ЛИЛЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Компания Лилли сообщает, что решением Минздрава России препарат Талс™ (МНН: иксекизумаб) зарегистрирован для лечения пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или при ее непереносимости [1].

Эффективность и безопасность препарата Талс™ (МНН: иксекизумаб) подтверждены результатами двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований 3-й фазы – SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, которые включали более 670 взрослых пациентов с активным псориатическим артритом [2]. В исследовании SPIRIT-P1 оценивались эффективность и безопасность препарата Талс™ по сравнению с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом, ранее никогда не получавших лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3]. В исследовании SPIRIT-P2 оценивали безопасность и эффективность препарата Талс™ по сравнению с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом, ранее получавших лечение препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα), у которых была отмечена неэффективность лечения одним или двумя иФНОα [2].

По результатам программы исследований SPIRIT, препарат Талс™ продемонстрировал быстрое снижение боли в суставах и устойчивый ответ по критериям ACR20/ACR50/ACR70 как у пациентов, ранее не получавших биологические препараты, так и при недостаточном ответе на терапию иФНОα. Отмечалось стойкое разрешение симптомов псориатического поражения кожи, дактилитов, энтезитов, торможение рентгенологического прогрессирования поражения суставов, значительное улучшение функции суставов, физической активности и качества жизни пациентов. Препарат Талс™ характеризуется приемлемым профилем безопасности, который аналогичен профилю безопасности в программе исследований у пациентов с бляшечным псориазом.

О ЗАБОЛЕВАНИИ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Псориатический артрит – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, обычно ассоциированное с псориазом и характеризующееся хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, множественного внутрисуставного остеолиза, спондилита; часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Распространенность псориатического артрита в общей популяции составляет 0,01–1,5% на 100 тыс. Псориатический артрит диагностируется у 6,25–48% больных с псориазом [3].

Раннее назначение патогенетически обоснованной терапии псориатического артрита позволяет снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основными целями фармакотерапии псориатического артрита являются достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

О ПРЕПАРАТЕ ТАЛС™

Талс™ (МНН: иксекизумаб) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к цитокину интерлейкин 17А (ИЛ17А и ИЛ17А/F) из подкласса иммуноглобулинов G4 (IgG4). Повышение концентрации ИЛ17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе псориаза и псориатического артрита. Иксекизумаб селективно связывается с ИЛ17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности, в результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ17А и его рецептором [1].

Препарат Талс™ одобрен в РФ в ноябре 2018 г. для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного псориаза при необходимости проведения системной терапии [1].

О КОМПАНИИ ЭЛИ ЛИЛЛИ

Компания Лилли – международная инновационная фармацевтическая компания, основанная в 1876 г. На протяжении более чем 140 лет компания Лилли успешно разрабатывает эффективные методы помощи пациентам в области эндокринологии, онкологии, психиатрии, инфекционных заболеваний, неврологии, кардиологии и урологии. Компания развивает партнерские отношения с крупнейшими научными организациями по всему миру, что позволяет ей находить ответы на наиболее острые вопросы здравоохранения и удовлетворять самые неотложные медицинские нужды людей [4].

ССЫЛКИ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс™ (TALTZ®).
2. Ritchlin C et al. Psoriatic Arthritis. *New Engl J Med*. 2017;376:957-70.
3. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35.
4. www.lilly.ru

Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии» г. Москва, 30 мая – 1 июня 2019 г. Тезисы докладов

АНАЛИЗ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ С ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА РИТУКСИМАБ (МАБТЕРА, «Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ») НА БИОАНАЛОГ (АЦЕЛЛБИЯ, «БИОКАД») В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ОРЕЛ)

Авдеева А.С.[1], Сатыбалдыев А.М.[1], Демидова Н.В.[1], Никишина Н.Ю.[1], Герасимов Е.В.[1], Муравьева Н.В.[1], Гриднева Г.И.[1], Румянцева О.А.[1], Касумова К.А.[1], Алексеева А.В.[1], Чичасова Н.В.[1], Кусевич Д.А.[1], Кошкарова Е.А.[2], Лила А.М.[1], Насонов Е.Л.[1, 3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
[2]АО «Астрон консалтинг», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение/цель

В настоящее время в ревматологии все шире применяются биоаналоги генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволяет снизить стоимость терапии и увеличить ее доступность. Российской биотехнологической компанией «БИОКАД» разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® («Ф. Хоффманн-Ля Рош»), зарегистрированный для терапии ревматоидного артрита (РА). Учитывая широкое применение Ацеллбии, особенно актуальной представляется оценка переключения с оригинального препарата на биоаналог в реальной клинической практике. Цель – изучить проблемы переключения с препарата Мабтера на Ацеллбию в реальной клинической практике (по данным регистра больных РА ОРЕЛ).

Материал и методы

В анализ было включено 349 пациентов (309 женщин, медиана возраста – 58 [48; 66] лет, длительность заболевания – 138 [86; 252] мес, DAS28 – 4,66 [3,8; 5,6], уровень СРБ – 10 [3,2; 35,2] мг/л, СОЭ – 18 [10; 37] мм/ч, РФ-позитивных было 86,8%, АЦЦП-позитивных – 86,9%). Все больные получали терапию РТМ: 340 – оригинальный препарат (Мабтера) и 9 – биоаналог (Ацеллбия), в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) – 263 пациента (75,4%) или в виде монотерапии – 86 (24,6%) больных. С оригинального препарата на биоаналог были переключены 15 пациентов. Средний возраст больных, переключенных на биоаналог, составил 55 [41; 65] лет, длительность заболевания – 106 [103; 109] мес; медиана DAS28 до начала терапии РТМ – 5,47 [4,5; 5,8].

Результаты/обсуждение

Из 349 больных, включенных в анализ, для 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 – биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ГИБП. Большинство пациентов – 205 (58,7%) – получили три курса терапии РТМ и более. До переключения с оригинального препарата на биоаналог пациенты получили в среднем 4 курса терапии РТМ. За 3 мес до смены терапии у пациентов была достигнута умеренная активность заболевания (DAS28 – 3,5 [3,02; 3,67]), через 3 мес после переключения значение DAS28 составило 3,37 [3,09; 3,8], достоверной разницы в активности заболевания за 3 мес до переключения и через 3 мес после получено не было (p>0,05).

Выводы/заключение

Переключение пациентов с оригинального препарата РТМ (Мабтера) на его биоаналог (Ацеллбию) не приводило к обострению заболевания и не вызывало каких-либо значимых изменений активности болезни.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ОРЕЛ)

Авдеева А.С.[1], Сатыбалдыев А.М.[1], Демидова Н.В.[1], Никишина Н.Ю.[1], Герасимов Е.В.[1], Муравьева Н.В.[1], Гриднева Г.И.[1], Румянцева О.А.[1], Касумова К.А.[1], Алексеева А.В.[1], Чичасова Н.В.[1], Кусевич Д.А.[1], Кошкарова Е. А.[2], Лила А.М.[1], Насонов Е.Л.[1, 3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
[2]АО «Астрон консалтинг», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение/цель

Несмотря на огромное количество данных, полученных в результате проведения рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ), остается ряд принципиально важных вопросов, связанных с оптимальным ведением пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА). В связи с этим крайне актуальной представляется оценка результатов терапии в реальной клинической практике по данным национальных регистров. Цель – проанализировать эффективность терапии ритуксимабом (РТМ) в реальной клинической практике (по данным регистра больных РА ОРЕЛ).

Материал и методы

В анализ было включено 349 пациентов (309 женщин, медиана возраста составила 58 [48; 66] лет, длительность заболевания – 138 [86; 252] мес, DAS28 – 4,66 [3,8; 5,6], уровень СРБ – 10 [3,2; 35,2] мг/л, СОЭ – 18 [10; 37] мм/ч, РФ-позитивных было 86,8%, АЦЦП-позитивных – 86,9%). Все больные получали терапию РТМ: 340 – оригинальный препарат (Мабтера) и 9 – биоаналог (Ацеллбия) в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами

(БПВП) – 263 пациента (75,4%) или в виде монотерапии – 86 (24,6%) больных. Наиболее часто используемым БПВП являлся метотрексат, его принимали 172 пациента (65,4%).

Результаты/обсуждение

Из 349 больных, включенных в анализ, для 272 (77,9%) РТМ был первым назначенным ГИБП (263 пациента получали оригинальный препарат и 9 – биоаналог) и 77 (22,1%) пациентов уже получали ГИБП. Большинство пациентов получило три курса терапии РТМ и более – 205 (58,7%). Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания уже после первого курса терапии (DAS28 – 4,3 [3,6; 5,1], p<0,05), уровня острофазовых показателей (СРБ и СОЭ); после пятого курса терапии значение DAS28 составило 3,6 [3,4; 4,3]; концентрация СРБ снизилась в 1,4 раза и составила 7 [1,2; 17,9] мг/л, а СОЭ – в 1,8 раза и составила 10 [5; 20] мм/ч (p<0,05). После первого курса ремиссия/низкая активность заболевания отмечалась у 23% пациентов, умеренная активность – у 59,6%, высокая активность сохранялась у 17,5% больных; после второго курса терапии ремиссия/низкая активность заболевания была достигнута у 26,2% пациентов, после третьего – у 39,6%, после четвертого – у 36,9% больных. На фоне терапии выявлялось достоверное снижение уровня IgM-РФ; после пятого курса его содержание снизилось в 5 раз и составило 9,5 [9,5; 52,2] МЕ/мл.

Выводы/заключение

Анализ эффективности терапии РТМ больных РА в реальной клинической практике продемонстрировал, что РТМ в большинстве случаев назначался как первый ГИБП, в комбинации с БПВП, основным из которых был метотрексат. Применение РТМ сопровождалось достоверным снижением активности заболевания, уровня острофазовых показателей и содержания аутоантител в сыворотке крови.

РОЛЬ УЗД В ВЫЯВЛЕНИИ КОКСИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Акимова А.А., Королев М.А., Омельченко В.О., Банщикова Н.Е.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение/цель

Тазобедренные суставы и мышцы тазового пояса играют ключевую роль в обеспечении повседневной физической активности человека. Патологические изменения, которые развиваются в этой области, могут стать причиной ранней инвалидизации пациентов с кокситами. Цель – оценить частоту встречаемости кокситов у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Материал и методы

В исследование включено 69 больных с ревматоидным артритом, спондилоартритом и недифференцированным артритом (средний возраст – 42,7 [33; 52] года). Всем пациентам проведено УЗИ тазобедренных суставов на аппарате Logiq-e с использованием мультичастотного линейного датчика 8–12 МГц. Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (B-режим) согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). Проведены общеклиническое обследование, необходимое для уточнения диагноза, оценка активности заболевания согласно принятым индексам активности (BASDAI, ASDAS, DAS28).

Результаты/обсуждение

Выявлена достоверно большая частота встречаемости кокситов при спондилоартритах по сравнению с артритами (ревматоидным артритом, недифференцированным артритом) и другими ревматическими заболеваниями (p<0,05). Коксит диагностировался чаще у пациентов с анкилозирующим спондилитом (63% случаев всех выявленных кокситов, причем у половины пациентов коксит был двусторонним), а также у пациентов с псориатическим артритом (31%, из них у 6% коксит был двусторонним) и у 6% с недифференцированным спондилитом. Также проведена оценка встречаемости кокситов в зависимости от активности заболевания: анализ показал, что частота встречаемости кокситов коррелирует с активностью заболевания. Полученные данные подтверждают важную роль выявления кокситов в диагностике спондилоартритов.

Выводы/заключение

Раннее выявление коксита как фактора неблагоприятного прогноза имеет большое значение, поскольку при своевременно начатой адекватной терапии позволяет снизить риск развития необратимых изменений в тазобедренных суставах.

ASSOCIATION OF ANTI-RA33 ANTIBODY WITH RESPONSE TO INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov A.V., Aleksandrova N.V., Aleksandrov V.A., Zborovskaya I.A.

A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Introduction/aim

Infliximab (IFX) is an effective drug for treating rheumatoid arthritis (RA) that is resistant to basic anti-inflammatory drugs. However, the effect of inhibitors of tumor necrosis factor α (TNF-α) in the treatment of certain groups of patients with RA may be insufficient. Objective: study of the effectiveness of infliximab (IFX) depending on the presence of antibodies to RA-33 in the blood serum of patients with RA.

Material and methods

57 RA patients were examined (mean age 50.5±10.1 years). The patients with the developed stage of the disease (47.4%) prevailed, the average activity (DAS28=3.2–5.1) of the pathological process (86%); with the second radiographic stage (42%) and functional class 2 (77%). IFX was prescribed to all the patients at a dose of 3 mg/kg according to the standard regimen. All the patients' results were evaluated at the 54th week from the start of the treatment (including those who did not complete the annual course of therapy with IFX). The antinuclear factor was determined in the indirect immunofluorescence reaction on the HEp-2 cell line (norm <1:80), IgM-rheumatoid factor (IgM-RF) by the latex agglutination method (up to 20 IU/ml), cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP; norm up to 20 U/ml) and antibodies of IgG class to RA33 antigen (anti-RA33; norm up to 25 U/ml) by ELISA-test.

Results/discussion

At the beginning of the treatment anti-RA33 was detected in 20 (35%) RA patients: 18 positive people (90%) had low positive anti-RA33 values (25 to 75 U/ml). Anti-CCP was detected in 35 (61.4%) of RA patients. IgM-RF was detected in 26 (45.6%) patients in the values >48 IU/ml, as well as in 17 (30%) patients with RA in the values from 24 to 48 IU/ml. 14 people (54%) of patients with high IgM-RF levels had systemic manifestations of

RA. It should be noted that anti-RA33 was detected in 9 patients with seropositive for anti-CCP and in 11 patients with seronegative both for anti-CCP and IgM-RF. There was a decrease in the concentration of IgM-RF by 26.9%, and ACCP – by 11.4% from the initial level; there were cases of negative seroconversions for IgM-RF, ACCP and RA-33 (19.2%, 8.6% and 5%, respectively) 54 weeks after the start of IFX therapy. There was no significant decrease in disease activity according to DAS28 (p=0.09) after the completion of the treatment in the group of patients with a positive reaction to anti-RA33; in patients with no anti-RA33 these indicators improved (p=0.036, compared with baseline). Probably, positivity for anti-RA33 is able to form the resistance to IFX by producing antinuclear antibodies in RA patients.

Conclusions

Thus, when the results of standard serological tests are negative, an additional study of anti-RA33 is recommended to diagnose seronegative RA because these antibodies are detected in half of the cases in the absence of serum ACCP and can be used to diagnose seronegative RA. Patients with RA, negative for RA33, have been shown to respond better to IFX therapy than RA33-positive patients.

АНГИОПОЭТИН-ПОДОБНЫЙ БЕЛОК 4-го ТИПА КАК МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Александров В.А., Шилова Л.Н., Александрова Н.В., Никитина Н.В., Александров А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

Введение/цель

При ревматоидном артрите (РА) выявлен целый ряд медиаторов, активно участвующих в развитии воспалительных реакций и ангиогенеза. Роль ангиопоэтин-подобного белка 4-го типа (АППБ4) в процессах липидного обмена, инсулинорезистентности и ангиогенеза наиболее выражена при заболеваниях, связанных с воспалением. Периартикулярный остеопороз (ОП) занимает одно из доминирующих положений среди внесуставных проявлений РА, сопровождается системной потерей костной массы и высоким риском остеопоротических переломов. Цель – оценить влияние АППБ4 на особенности ангиогенеза у больных РА с ОП.

Материал и методы

В исследование были включены 57 больных (100% женщин) в возрасте от 48 до 62 лет с достоверным РА с умеренной активностью патологического процесса. Контрольную группу из 32 человек составили здоровые лица в возрасте от 39 до 52 лет. Содержание АППБ4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы RayBio Human ANGPTL4 ELISA Kit производства фирмы RayBiotech (США). Ультразвуковое исследование суставов запястья проводили по стандартной методике с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц на ультразвуковой диагностической системе Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея). Особенности кровотока изучали посредством цветовой и энергетической допплерографии (визуально оценивали количество цветовых локусов). Остеоденситометрия проводилась на костном рентгеновском денситометре LUNAR DPX (GE, США). В соответствии с рекомендациями ВОЗ оценка состояния костной ткани проксимального отдела бедра осуществлялась по Т-критерию, снижение которого от -1,0 до -2,4 расценивалось как остеопения, значение ниже -2,5 рассматривалось как диагностический признак ОП.

Результаты/обсуждение

У пациенток с РА уровень АППБ4 был достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Показатели АППБ4 у больных РА положительно коррелировали с показателями гиперваскуляризации (количество цветовых локусов при доплерографии суставов запястья; r=0,35; p=0,009), СОЭ (r=0,44; p=0,019), уровнем СРБ (r=0,47; p=0,038) и наличием остеопении (r=0,41; p=0,02). Отмечена отрицательная корреляционная связь между АППБ4 и значениями критерия Т (r=-0,64; p=0,008). При РА в инфильтрированной клетками воспаления гипертрофированной синовиальной оболочке пораженных суставов активируются процессы ангиогенеза. Повышенное содержание тучных клеток в синовиальной оболочке способно усиливать ангиогенез посредством выработки проангиогенных цитокинов, в том числе и АППБ4. В свою очередь, обладая доказанной проангиогенной активностью, АППБ4 через связь с интегрином-$\alpha v\beta 3$ может не только активировать процессы пролиферации в синовиальной оболочке, но и ускорять костную резорбцию через повышение продукции биологически активных веществ.

Выводы/заключение

Использование новых серологических маркеров прогрессирования метаболических нарушений, вызванных воспалением, способствует объективизации оценки костного метаболизма при РА для предикции развития ОП, возможности прогноза риска переломов и профилактики прогрессирования костной деструкции.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ИММУННОГО АНАЛИЗА АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ И ЦИТОКИНОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Александрова Е.Н.[1], Новиков А.А.[1], Верижникова Ж.Г.[2], Барабанова Е.С.[1], Панафидина Т.А.[2]

[1]ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия;

[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием широкого спектра антинуклеарных антител (АНА) и дисрегуляцией продукции цитокинов. Применение мультиплексных технологий, обладающих более высокой аналитической чувствительностью по сравнению с классическим моноплексным методом иммуноферментного анализа и возможностью одновременного определения большого количества показателей, позволяет идентифицировать профили АНА и цитокинов, ассоциированные с различными клинико-лабораторными субтипами СКВ, расширить представления о патогенетическом значении данных биомаркеров. Цель – изучить профили АНА и цитокинов у больных СКВ в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания при использовании мультиплексного иммунного анализа (МИА) исследуемых биомаркеров.

Материал и методы

Обследовано 94 пациента (14 мужчин и 80 женщин) в возрасте 35,9 [16,0; 65,0] года с достоверным диагнозом

СКВ (критерии SLICC 2012 г.) с длительностью заболевания 113,5 [2,0; 576,0] мес. Активность заболевания по шкале SLEDAI-2K составляла 9,7 [0; 40] баллов, индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index соответствовал 1,6 [0; 18] балла. Контрольная группа включала 28 здоровых доноров. Исследование профилей 27 цитокинов и 7 АНА (антител к дсДНК, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам, рибосомальному белку P – RibP, рибонуклеопротеину – РНП-70) в сыворотке крови осуществляли методом МИА на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP.

Результаты/обсуждение

Определение профилей из трех и более антиген-специфических АНА с помощью МИА повышает диагностическую специфичность метода до 98–100%. Профили из 7 субтипов АНА (антител к дсДНК, Sm, RibP, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам и РНП-70; 57,9; 71,9; 82,5; 61,4; 84,2; 50,9 и 84,2%) обнаружены при хроническом варианте течения СКВ. При остром течении заболевания одновременно выявляется 4 субтипа АНА (антитела к дсДНК, Sm, SS-A/Ro и нуклеосомам; 77,3; 45,5; 40,9 и 72,7%); при подостром течении – два субтипа АНА (антитела к дсДНК и нуклеосомам; 53,3 и 46,7%). Активность заболевания по индексу SLEDAI-2K положительно коррелирует с концентрацией антител к дсДНК ($r=0,6$; $p<0,05$), нуклеосомам ($r=0,7$; $p<0,05$), RibP ($r=0,3$; $p<0,05$) и Sm ($r=0,4$; $p<0,05$) в крови. Поражение кожи и слизистых оболочек, почек, ЦНС наиболее часто ассоциируется с обнаружением антител к дсДНК (53,2–64%), нуклеосомам (55,3–66%), SS-A/Ro (38–40,4%) и Sm (27,8–36,2%). В сыворотках больных СКВ отмечалось снижение уровней интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ1ra, ИЛ2, ИЛ9, ИЛ10, эотаксина, G-CSF, интерферона γ (ИФНγ), MIP1α, фактора некроза опухоли α (ФНОα), FGF, PDGF-BB, VEGF и повышение концентраций ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, GM-CSF, MCP1, MIP1β, RANTES по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров ($p<0,05$); содержание ИЛ5, ИЛ7, ИЛ13, ИЛ15 и IP10 не отличалось от нормы ($p>0,05$). Гиперпродукция хемокинов IP10 и MCP1 коррелировала с повышением SLEDAI-2K ($r=0,4$; $p<0,05$ и $r=0,3$; $p<0,05$), увеличением сывороточной концентрации антител к дсДНК ($r=0,3$), нуклеосомам ($r=0,5$), Sm ($r=0,5$), SS-B/La ($r=0,3$), RibP ($r=0,4$; $p<0,05$) и антител к Sm ($r=0,3$), anti-SS-B/La ($r=0,3$), anti-RibP ($r=0,3$; $p<0,05$), соответственно.

Выводы/заключение

МИА профилей АНА и цитокинов позволяет на качественно новом уровне осуществлять диагностику, оценку активности, характера течения и клинико-иммунологических субтипов СКВ.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ, УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Алексеева О.Г.[1], Смирнов А.В.[1], Волков А.В.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия*

[2]*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение/цель

Дисбаланс биомаркеров, лежащий в основе ревматоидного артрита (РА), приводит к появлению воспалительных изменений в суставах, прогрессированию костной и хрящевой деструкции. Цель – выявить связь между уровнями биомаркеров, ультразвуковых изменений в суставах и рентгенологического прогрессирования на фоне терапии у больных РА в проспективном исследовании.

Материал и методы

Включено 24 больных РА, средний возраст которых составил 54,5[48,0; 62,0] года, длительность заболевания – 5,0 [2,5; 6,5] мес. Лечение пациентов осуществлялось согласно концепции «Лечение до достижения цели». Иммунологические исследования проводились перед началом терапии, через 3 и 6 мес от начала терапии. УЗИ кистей и стоп анализировались перед началом терапии, через 3, 6, 9 и 12 мес лечения, а также на конечной точке исследования через 4 года. УЗИ кистей и стоп 7 суставных зон (запястья, II, III пястно-фаланговых, II, III проксимальных межфаланговых, II, V плюснефаланговых суставов) клинически доминирующей стороны проводили на аппаратах Logiq 9 (GE, США) и MyLabTwice (ESAOTE, Италия). Ультразвуковыми признаками синовита являлись внутрисуставной выпот и пролиферация синовиальной оболочки по данным «серой» шкалы (B-режим) и гиперваскуляризация синовии в режиме ЭД согласно критериям OMERACT (the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials). Рентгенологическое обследование осуществлялось перед началом, на 12-м месяце терапии и через 4 года, с оценкой рентгенологических изменений методом Sharp в модификации van der Heijde.

Результаты/обсуждение

На фоне терапии уровень провоспалительных цитокинов достоверно снижался к 3-му месяцу наблюдения. Положительная динамика была также отмечена по результатам УЗИ в течение года наблюдения: признаки синовита по данным серой шкалы (СШ) снизились с 6,0 [4,0; 7,0] до 2,0 [1,0; 4,5] балла, а по данным энергетического допплера (ЭД) с 1 [0,0; 4,0] до 0 [0,0; 1,0]. В группах пациентов с наличием/отсутствием активного воспаления по данным УЗИ к году наблюдения достоверные различия для уровней провоспалительных цитокинов не были выявлены, аналогичные результаты были получены в группах с рентгенологическим прогрессированием через год. К 4-му году наблюдения выявлены достоверные различия для интерлейкина 6 (ИЛ6) в группах с рентгенологическим прогрессированием. Анализ групп с наличием/отсутствием активного воспаления по данным УЗИ к 4-му году наблюдения показал достоверные различия для сосудистого эндотелиального фактора роста и динамики уровня фактора некроза опухоли α на 3-м месяце наблюдения, уровнями ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ10, ИЛ12 и ИЛ15 на 6-м месяце наблюдения, а также для динамики уровней ИЛ1β, ИЛ1Ра, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ10 и ФРФ2 на 6-м месяце наблюдения ($p<0,05$). У 2 из 24 больных РА выявлено рентгенологическое прогрессирование через год, и у 7 больных РА – через 4 года наблюдения: в этой группе пациентов обнаружено нарастание суммы эрозий с 0 [0; 2] до 1,0 [0; 3,5], суммы сужений с 55,5 [27,0; 83,5] до 90 [76,5; 102,0] и общего суммарного балла с 57,5 [27,0; 83,5] до 92,0 [77,5; 103]. Значимых различий в группах по данным СШ и ЭД не было обнаружено. Наряду с этим в группе с рентгенологическим прогрессированием сохранялась персистенция воспаления: показатели ЭД в группе без рентгенологической прогрессии в начале исследования и к 12-му месяцу составили 1 [0; 5,0] и 0 [0; 1] соответственно, а в группе с прогрессированием – 1,5 [1,0; 2,0] и 1,5 [0; 3,0] соответственно.

Выводы/заключение

Обнаруженные взаимосвязи синовита по данным УЗИ, рентгенологической прогрессии и патогенетически значимых иммунологических маркеров РА подтверждают значение УЗИ как метода независимой оценки течения заболевания.

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Алиахунова М.Ю.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Изучение показателей кальцийрегулирующих систем и функционального состояния печени и оценка эффективности препарата кальций D_3 в лечении больных остеоартритом (ОА) с остеопорозом (ОП).

Материал и методы

В исследование включены 74 больных с подтвержденным диагнозом ОА, из них 53 (71,6%) женщины и 21 (28,4%) мужчина, больные в возрасте от 43 до 68 лет. Методы исследования: клинические, функционально-рентгенологические, биохимические, иммуноферментные. Определение продукта деградации коллагена I типа – С-телопептид коллагена I типа (B-CrossLaps), маркера формирования костной ткани – остеокальцина и маркера формирования костного матрикса – общего амино-термального пропептида проколлагена I типа (P1NP) проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа. В качестве маркера активности процессов костной резорбции проводили определение содержания оксипролина в крови и суточной моче. Содержание кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы (ЩФ) и половых гормонов (эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин) определяли на анализаторе HUMALUZER 2000 HUMAN. Минеральную плотность костной ткани определяли методом ультразвуковой денситометрии Sunlight Medicals Ltd. Omnisense 8000S. Изменения минеральной плотности кости оценивались по T- и Z-индексам. Больным был назначен кальций D_3 форте по 1 таблетке в день в комплексе с фототерапией.

Результаты/обсуждение

Результаты исследования показали, что у 29 (39,1%) больных ОА сочетается с ОП, у 36 (48,6%) больных – с остеопенией. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена зависели от стадии ОА и наличия ОП. Установлены более выраженные сдвиги в фосфорно-кальциевом обмене при 2–3-й стадиях ОА. У больных ОА с ОП выявлено снижение уровня кальция. У больных ОА с сочетанной остеопенией выявлено снижение уровня антиадгезивного белка (тромбоспадин-5), повышение уровня адгезивного белка фибронектина, активности лизосомального фермента – полиморфно-ядерных нейтрофилов и истощение активности антипротеаз альфа-1-антитрипсина, альфа-2-макроглобулина. Установлена взаимосвязь уровней остеокальцина, PTH, P1NP, B-CrossLaps в крови пациентов с показателями минерального обмена. При анализе абсолютных показателей остеокальцина и паратиреоидного гормона установлены достоверные различия соответствующих значений у большинства больных. Выявленные изменения уровня оксипролина в сыворотке крови указывают на изменение процессов костного ремоделирования, в частности, активизации резорбции костной ткани. Исследования показали, что у всех больных ОА наблюдается повышение уровня ЩФ, что может быть связано с активизацией остеокластов. Обнаруженные нарушения в различных системах организма у больных ОА с ОП имеют важное значение для разработки тактики и стратегии лечения. Результаты по влиянию препарата кальций D_3 в комплексном лечении на изучаемые показатели у больных ОА с ОП позволят осуществлять дифференцированное назначение препаратов с учетом характера изменений в организме.

Выводы/заключение

Выявленные нарушения у больных ОА с ОП указывают на возникновение потенциального риска развития полиорганных нарушений, что является одним из патогенетических механизмов, способствующих дальнейшему прогрессированию заболевания, а применение препарата кальций D_3 способствует снижению интенсивности ОП.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Алиахунова М.Ю., Хакимова Р.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Введение/цель

Установить частоту, клинико-функциональные особенности сердечно-сосудистой патологии при ревматоидном артрите (РА).

Материал и методы

Для выявления частоты сердечно-сосудистой патологии было обследовано 70 больных с диагнозом РА, установленным согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов. Возраст пациентов – 38,4,3±1,02 года (от 18 до 58 лет), из них 66 (94,3%) женщин и 4 мужчины (5,71%). Большинство пациентов (84%) были серопозитивны по РФ. Средняя продолжительность заболевания – 11,2±1,3 года. Наряду с проведением клинико-лабораторной диагностики использовались методы оценки поражения суставов, активности болезни с использованием индекса DAS28. Ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ) с использованием стандартных инструментальных методов диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ). Содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов определялось ферментативным методом с помощью тест-систем.

Результаты/обсуждение

Клинические проявления ИБС отмечались у 9 (12,8%) пациентов, из них 82,85% женщин в постменопаузальном периоде. Средняя продолжительность ИБС – 8,10±1,05 года. В 82,85% случаев ИБС сопровождалась развитием АГ. У 45,8% пациентов ИБС сформировалась на фоне РА в возрасте от 41 года до 52 лет, в среднем в 52,1±5,0 года. У 42 (64,3%) больных отмечена стенокардия напряжения II–III функционального класса, у 29 (41,4%) больных выявлены клинические признаки хронической сердечной недостаточности. Развитие ИБС на фоне РА ассоциировалось с длительностью анамнеза ($r=0,23$; $p<0,05$), наличием внесуставных проявлений ($r=0,22$; $p<0,05$), уровнем общего холестерина крови ($r=0,18$; $p<0,05$). 74,28% больных принимали нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ци-

клооксигеназы-2 получали 42,85% пациентов. При этом частота АГ увеличивалась с возрастом, а именно: у пациентов возрастной группы 20–40 лет доля АГ составила 17,14% (12 больных), 40–60 лет – 57,14% (40 пациентов с РА). У большинства пациентов АГ развивалась на фоне РА, в первые 2 года от момента диагностики РА. Наличие АГ было достоверно сопряжено с наличием внесуставных проявлений, в частности синдрома Рейно (r=0,58; p<0,05), а также с позитивностью по ревматоидному фактору (r=0,38; p<0,05) и активностью по шкале DAS (r=0,23; p<0,05). 96,44% больных РА с АГ получали стандартизированную терапию РА, из них процент больных, принимавших метотрексат в дозах от 7,5 до 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой, – 94,3%. Так, среди всех вариантов дислипидемий у пациентов с РА, не страдающих ИБС, IIb тип дислипидемий диагностировался у 40 (57,14%) пациентов, у больных РА и ИБС доля IIb типа дислипидемии составила 60,90%, в группе контроля – 54,56%. IIa вариант дислипидемии выявлен у 8 больных РА, у 5 пациентов с РА и ИБС (32%) и у 6 пациентов из контрольной группы, наименее редко обнаруживали IV тип дислипидемии – в 7,14% случаев у пациентов с РА, в 6% – у больных РА и ИБС и в 5,71% случаев среди лиц группы контроля.

Выводы/заключение

При РА наблюдается увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом, которые во многом определяются традиционными кардиоваскулярными факторами риска, но в большей степени они патогенетически связаны с аутоиммунным ревматоидным воспалением.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПРЕРЫВАНИЯ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Аронова Е. С.

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

Введение/цель

Цель исследования – оценить выживаемость терапии у больных, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) или другие генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб), и выявить предикторы прекращения терапии в течение первого года терапии.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 53 пациента, которым были впервые назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в период с 2010 по 2018 г., с диагнозами: ревматоидный артрит (88,7%), анкилозирующий спондилит (9,4%) и псориатический спондилит (1,9%). Среди них было 10 мужчин и 43 женщины в возрасте от 18 лет до 71 года, медиана [25-й; 75-й перцентили] составили 38,0 [29,5; 56,0] года. 34 больным были назначены препараты группы ингибиторов ФНОα и 19 больным – другие ГИБП.

Результаты/обсуждение

В первый год с момента начала лечения терапия была прекращена у 70,6% больных, получавших препараты группы ингибиторов ФНОα, и у 57,9% больных, получавших другие ГИБП [относительный риск 1,22 (95% доверительный интервал 0,79–1,89)]. Максимальный срок наблюдения составил 7 лет – один случай в группе ингибиторов ФНОα. Причинами прекращения терапии в обеих группах являлись первичная и вторичная неэффективность препарата (68%), развитие нежелательных реакций (20,8%) и административные причины (11,2%), частота их между обеими группами статистически не различалась. Мы проанализировали основные демографические показатели и пришли к выводу, что пол, возраст и нозологический диагноз не являются предикторами прекращения терапии ГИБП в обеих группах в течение первого года лечения.

Выводы/заключение

Наибольшая частота прекращения терапии происходит в течение первого года с момента начала лечения, что обусловливает необходимость наблюдения за пациентами в этот период. Основной причиной отмены ГИБП является их недостаточная эффективность. Между группами ингибиторов ФНОα и другими ГИБП частота прекращения терапии статистически не различалась. Пол, возраст и нозологический диагноз не являются предикторами ранней отмены ГИБП в обеих группах.

ПАННИКУЛИТЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Белов Б.С., Егорова О.Н.

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

Введение/цель

Панникулиты (Пн) – группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты (ЛПн) с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания. Цель – изучить частоту и структуру Пн в ревматологической клинической практике с применением разработанного алгоритма обследования.

Материал и методы

В исследование были включены 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – 39,7±11,31 и 41,2±12,57 года соответственно), с направительным диагнозом «узловатая эритема» или «панникулит», находившихся на амбулаторном и/или стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2008–2018 гг. Для реализации поставленной цели нами был эмпирически разработан диагностический алгоритм Пн, который состоит из трех этапов.

Результаты/обсуждение

В результате применения разработанного алгоритма СПн диагностирован у 427 (62%) больных, ЛПн – у 243 (36%). В 9 случаях (1%) подтвердить вариант Пн не представилось возможным, у 8 больных данных, свидетельствующих о наличии Пн, не выявлено. СПн в 93% случаев (400 пациентов) представлен узловатой эритемой (УЭ) (p<0,002), в 4,2% – поверхностным мигрирующим тромбофлебитом, в 1,6% – кожным узелковым полиартериитом, в 0,6% – склеродермой-Пн и в 0,5% – эозинофильным фасциитом. ЛПн значимо чаще встречался при ревматических заболеваниях (38,27%; p<0,0001), а также проявлялся липодерматосклерозом (32,92%), саркоидом Дарье–Русси (14,28%), Пн при онкологических (2,49%)

и лимфопролиферативных заболеваниях (2,88%), кальцифилаксией (2,05%), эритемой Базена (1,6%), холодовым Пн (0,82%) и Пн при антитрипсиновой недостаточности (0,41%). Ведущими причинами Пн были саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого (синдром Лефгрена; 27%) и инфекции (26%), последние ассоциировались с УЭ. В 63% случаев для подтверждения диагноза проводилось обследование у дерматологов, пульмонологов, онкологов, гастроэнтерологов и т. д.

Выводы/заключение

Разработанный алгоритм позволяет верифицировать диагноз Пн и подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к изучению данной патологии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ УЗЛОВАТОЙ ЭРИТЕМЫ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Белов Б.С., Егорова О.Н., Глухова С.И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Узловатая эритема (УЭ) – неспецифический иммуновоспалительный синдром, представляющий собой септальный панникулит без васкулита. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, что может послужить причиной поздней диагностики и соответственно назначения адекватной терапии. Цель – изучение клинико-лабораторных и рентгенологических данных при УЭ в рамках острой формы саркоидоза и УЭ, ассоциированной с бактериально-вирусной инфекцией, на когорте больных, направленных в ревматологический центр.

Материал и методы

В исследование включены 312 больных (61 мужчина и 251 женщина, возраст 35,4±8,2 года), обратившихся в клинику с направительным диагнозом УЭ в 2007–2017 гг. Медиана длительности заболевания составила 1,6 [0,3; 4,7] мес. Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование и лабораторно-инструментальное исследование, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

Результаты/обсуждение

У 145 (46,4%) больных (34 мужчины и 111 женщин) подтвержден диагноз саркоидоза. УЭ, ассоциированная с бактериально-вирусной инфекцией, выявлена у 167 (53,5%) пациентов. Для УЭ при саркоидозе характерны: длительность заболевания до 6 мес [отношение шансов (ОШ) 7,320; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,297–23,329; p<0,005], множественный диффузный характер высыпаний на голенях и единичный – на бедрах и/или предплечьях (ОШ 15,500; 95% ДИ 1,983–121,132; p<0,005), поражение голеностопных суставов (ОШ 35,905; 95% ДИ 9,523–135,365; p<0,005), высокий уровень СРБ (ОШ 5,429; 95% ДИ 2,164–13,618; p<0,005). Предикторами формирования КТ-феномена «матового стекла» при саркоидозе были мужской пол (ОШ 6,5; 95% ДИ 1,2–35; p=0,026) и наличие конгломератов узлов (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,4–16,1; p=0,01). Постинфекционная УЭ значимо чаще встречалась в возрасте до 30 лет (ОШ 0,825; 95% ДИ 0,328–2,077; p<0,005), протекала с симптомом «цветения» синяка (ОШ 0,028; 95% ДИ 0,009–0,092; p<0,005), повышением концентрации антистрептолизина-О (ОШ 0,035; 95% ДИ 0,006–0,207; p<0,005). В течение 1 года наблюдения у 72% больных саркоидозом УЭ не рецидивировала. Постинфекционная УЭ рецидивировала в течение 1 года у 38 человек: в связи с обострением хронического тонзиллита (n=14), ОРВИ/переохлаждением (n=10), стрессом (n=5), нарушением и неэффективностью предписанной терапии (n=9).

Выводы/заключение

Постинфекционная УЭ встречается несколько чаще, чем УЭ при саркоидозе, и характеризуется особенностью клинической симптоматики.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ТРЕХВАЛЕНТНОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Гордеев А.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В., Юдкина Н.Н., Черкасова М.В., Диатроптов М.Е.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Изучение безопасности и эффективности инактивированной сплит-вакцины против гриппа у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системной склеродермией (ССД).

Материал и методы

В исследование включены 93 пациента с ревматическими заболеваниями (РЗ): РА – 52 пациента, АС – 34 пациента, 7 пациентов с ССД, а также 45 лиц без РЗ (контрольная группа). На момент включения в исследование все пациенты получали лекарственную терапию РЗ. Из них 39 пациентов с РА в качестве базисного препарата получали метотрексат, 12 – ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) и метотрексат, 8 – лефлуномид, 2 – абатацепт, 2 – сульфасалазин, 1 – тофацитиниб и метотрексат; 19 пациентов с АС получали нестероидные противовоспалительные препараты, 15 – ингибиторы ФНОα. Длительность течения РЗ составляла от 2 мес до 46 лет. Трехвалентную инактивированную сплит-вакцину, включавшую актуальные штаммы вируса гриппа на сезоны 2016–2017 или 2017–2018 гг. в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии РЗ. Основными этапами контроля являлись визиты через 1, 3 и 6 мес после вакцинации. Во время визитов выполняли стандартные клинические и лабораторные исследования, клинический осмотр больного с определением активности заболевания. Иммуногенность вакцины оценивалась на каждом этапе контроля.

Результаты/обсуждение

В группе пациентов с РЗ у 81% человек отсутствовали поствакцинальные реакции. В 14% случаев отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте введения вакцины, в 5% случаев – субфебрилитет, миалгия, недомогание, головная боль. Количество поствакцинальных реакций значимо не отличалось от группы контроля. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали. До вакцинации средние показатели DAS28 и BASDAI составляли 3,56 и 3,85, через 6 мес – 1,99 и 3,09 соответственно. За весь период наблюдения случаев гриппа или гриппоподобного заболевания не зарегистрировано. Доля «ответивших» на вакцину составляла 70% в группе пациентов с РЗ и 75%

в основной группе. Обращает на себя внимание, что достоверных различий в уровне поствакцинального ответа ни через месяц (p=0,6), ни через 3 или 6 мес наблюдения не обнаружено. Уровень гуморального иммунного ответа в группе пациентов с РЗ и в контроле достоверно не различался. Среди пациентов с АС достоверно больше «ответивших» на вакцину было среди пациентов с меньшей длительностью заболевания и с низкой активностью по индексу BASDAI (p<0,05). Значимого влияния проводимой терапии РЗ на уровень поствакцинального ответа не получено, также не было различий в уровне поствакцинального ответа между пациентами с РЗ.

Выводы/заключение

Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости, клинической эффективности инактивированной трехвалентной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с РЗ.

ИММУНОГЕННОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В.

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

Введение/цель

Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных ревматоидным артритом (РА), находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Материал и методы

В исследование включено 110 человек [81 женщина (73,6%), 29 (26,4%) мужчин, возраст 23–76 лет], в том числе 79 больных РА и 31 испытуемый контрольной группы, имеющие в ближайшем анамнезе ⩾2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). 52 больных РА получали метотрексат (МТ), 14 – лефлуномид (ЛЕФ), 13 – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα) + МТ. ППВ-23 в количестве 1 дозы (0,5 мл) вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии МТ/ЛЕФ или за 28–30 дней до назначения иФНОα. Основные этапы контроля: исходный визит, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации, затем ежегодно; 39 из 110 пациентов наблюдали 24 мес, 13 пациентов – 36 мес, 23 пациентов – 48 мес, 18 пациентов – 60 мес. Во время визитов выполняли общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка определяли с помощью наборов VaccZymeTM PCP IgG 2 (The Binding Site Group Ltd, Великобритания).

Результаты/обсуждение

За период наблюдения клинических и рентгенологических симптомов бактериальной пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА, находящихся на различной терапии, констатирована выраженная положительная иммунная реакция на изучаемую вакцину, заключавшаяся в значимом нарастании титров поствакцинальных антител. Динамика титров поствакцинальных антител у пациентов с РА, находящихся на различной терапии, колебалась от 250,62 [187,70; 316,90] на визите IV (один год после вакцинации ППВ-23) до 140,5 [107,9; 208,3], 107,8 [98,2; 159,4] и 194,8 [120,1; 361,4] через 3, 4 и 5 лет после вакцинации соответственно. Представленные значения поствакцинальных антител были значимо выше, чем до вакцинации, как через год, так и через 4–5 лет наблюдения. Через 3 года наблюдения отметилась тенденция к снижению уровня поствакцинального ответа. Общее количество ответивших к 4–5 годам наблюдения составляло 73%. За все время наблюдения был зарегистрирован предположительно один эпизод пневмококковой пневмонии через 4 года после вакцинации у пациентки 1975 г.р., с высокой активностью РА, бросившей прием базисной терапии. Уровень поствакцинальных антител был высоким. В одном случае через 6 мес после вакцинации развилась интерстициальная вирусная пневмония, в другом, через 2 года, – внутрибольничная пневмония в отделении интенсивной терапии.

Выводы/заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о достаточной иммуногенности, безопасности и эффективности ППВ-23 у больных РА, находящихся на различной терапии.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ПОДАГРЫ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В 2014–2018 гг.

Вайсман Д.Ш.[1], Никитина Е.С.[2], Плахова А.О.[2], Сороцкая В.Н.[2]

[1]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия; [2]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия

Введение/цель

Цель – изучение динамики тенденций смертности от подагры в Тульской области в 2014–2018 гг.

Материал и методы

Для изучения смертности от подагры были использованы базы данных по смертности жителей Тульской области за 2014–2018 гг. в количестве 21 случая.

Результаты/обсуждение

В Тульской области отмечается тенденция небольшого роста показателя смертности от подагры с 2 случаев в 2014 г. до 7 случаев в 2018 г. при небольшом снижении показателя общей смертности с 1713,1 до 1617,0 на 100 тыс. населения (темп убыли – 5,6%). Из 4 случаев, записанных в части 2 свидетельства о смерти, 3 случая должны были быть выбраны в качестве первоначальной причины смерти (подагра). В 13 случаях из 21 (61,9%) подагра осложнилась патологией почек. В качестве непосредственных причин смерти были указаны также интоксикация, сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, язвенные кровотечения и прободения, атеросклеротическая гангрена. Рост показателей смертности от подагры в Тульской области не связан со снижением показателей общей смертности.

Выводы/заключение

Выявлены следующие тенденции: 1) преобладание почечной патологии в качестве непосредственной причины смерти (61,9%); 2) отсутствие связи между ростом числа случаев смерти от подагры и показателями общей смертности; 3) неправильный выбор первоначальной причины смерти в 3 случаях из 21.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ДЕПЛЕЦИЯ В-КЛЕТОК В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ РИТУКСИМАБА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Алексанкин А.П.

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

Введение/цель

В настоящее время имеется большой клинический опыт применения генно-инженерной биологической терапии (ритуксимаб – РТМ) для лечения системной склеродермии (ССД), характеризующейся уменьшением индурации кожных покровов, выраженности легочного фиброза. Известно, что деплеция В-клеток может сохраняться достаточно долго, однако длительных наблюдений мало. Цель – описание клинического случая наблюдения пациентки с ССД, у которой после однократного введения РТМ в течение 10 лет сохранялась деплеция В-клеток.

Материал и методы

Женщина 71 года с диффузной формой ССД. В дебюте – синдром Рейно, интерстициальное поражение легких, поражение желудочно-кишечного тракта, артриты. Диагноз ССД поставлен в мае 2008 г., когда давность заболевания составила около 2 лет. При первичном осмотре: кожный счет – 25 баллов, сгибательные контрактуры пальцев кистей, одышка по NYHA – 3. При обследовании: в анализах – антинуклеарный фактор (АНФ) Hep-2 – 1/1280, антитела (АТ) к Scl-70 и антицентромерные антитела (АЦА) – отрицательны. В-клетки – 17,4% (0,649 • 10^9/л). По данным электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм, 65 уд/мин. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ) – 68%, максимальное систолическое давление в легочной артерии (СДЛАмакс) – 38 мм рт. ст., нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) – распространенные двусторонние диффузные интерстициальные изменения в нижних отделах легких по типу «матового стекла». По спирографии форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 78,7%, диффузионная способность легких (ДСЛ) – 49,2%. Тест 6-минутной ходьбы – 360 м. HAQ = 2,125. Индекс активности – 4.

Результаты/обсуждение

В связи с наличием неблагоприятных факторов прогноза заболевания было проведено введение РТМ в дозе 2000 мг внутривенно капельно. Также назначены метипред 16 мг/сут, циклофосфамид (ЦФ) 800 мг/мес. В дальнейшем получала ЦФ непостоянно, суммарно – 5 г (отмена в 2009 г. из-за плохой переносимости). Доза метипреда к 2010 г. снижена до 8 мг/сут. В последующие годы пациентка была на монотерапии метипредом (с 2014 г. – 4 мг/сут). На фоне терапии через 12 мес восстановлена трудоспособность, уменьшились одышка (по NYHA – 2), снизился кожный счет с 25 до 5 баллов. В-клетки – 0,033% (0,001 • 10^9/л). АНФ Hep-2 – 1/640. Увеличение легочных объемов (ФЖЕЛ с 78,7 до 93,8%), стабилизация ДСЛ – 46,5%. По МСКТ ОГК уменьшение степени выраженности и размеров зон изменения воздушности по типу «матового стекла» и зон фиброзных изменений. Тест 6-минутной ходьбы – 440 м. HAQ = 1,25. Индекс активности – 0,5. За весь период наблюдения отмечался низкий уровень В-клеток. При обследовании в 2012 г.: В-клетки – 0,022% (0,001 • 10^9/л); индекс активности – 0,5; кожный счет – 4; HAQ = 1,125; АНФ hep-2 – 1/320. В 2014 г.: В-клетки – 0,8% (0,021 • 10^9/л); индекс активности – 0,5; кожный счет – 2; HAQ = 1,125; АНФ hep-2 – 1/320. В 2015 г.: В-клетки – 2,4% (0,028 • 10^9/л); индекс активности – 0,5; кожный счет – 1; HAQ = 1; АНФ hep-2 – 1/320. В 2016 г.: В-клетки – 4,4% (0,081 • 10^9/л); индекс активности – 0,5; кожный счет – 1; HAQ = 0,375; АНФ hep-2 – 1/320. В 2017 г.: В-клетки – 16,5% (0,259 • 10^9/л); индекс активности – 0,5; кожный счет – 0; HAQ = 0,25; АНФ hep-2 – 1/640; ФЖЕЛ – 81,2%, ДСЛ – 35,3%, МСКТ ОГК – без отрицательной динамики. На момент последнего осмотра в январе 2019 г. состояние стабильное, кожный счет – 0, одышка по NYHA – 2, HAQ = 0,25.

Выводы/заключение

В данном наблюдении демонстрируется длительная деплеция В-клеток после однократного введения РТМ и последующего лечения коротким курсом ЦФ и небольшими дозами метипреда. Низкий уровень В-клеток сопровождался клиническим улучшением общего состояния, качества жизни, сохранением работоспособности, снижением активности заболевания и титра АНФ. Таким образом, раннее назначение РТМ может быть хорошим вариантом начальной терапии диффузной ССД с поражением легких.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 НА УРОВЕНЬ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В-ТИПА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И/ИЛИ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ БАЗИСНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Мартынова А.В., Черкасова М.В.

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

Введение/цель

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) повышение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) связано с активностью заболевания и воспалительными маркерами. Уровень NT-proBNP тесно связан с провоспалительным цитокином – интерлейкином 6 (ИЛ6), играющим важную роль в патогенезе РА. Перспективным механизмом по снижению развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является ингибирование ИЛ6. Проводятся исследования для уточнения гипотезы о том, что терапия ингибитором рецепторов ИЛ6 может улучшать профиль биомаркеров сердца. Цель – изучить влияние терапии ингибитором рецепторов ИЛ6 тоцилизумабом (ТЦЗ) на динамику уровня NT-proBNP у пациентов с РА в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

Обследовано 28 пациентов с РА (24 женщины и 4 мужчины) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 53 [46; 61] года; продолжительности болезни – 108 [62; 170] мес; DAS28 – 6,3 [5,2; 7,2] балла; SDAI – 35,0 [23,9; 51,0], CDAI – 30,0 [21,0; 42,0], все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 84% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Внесуставные проявления вы-

являлись у 54% больных. В исследование не включались пациенты с РА, имеющие хроническую сердечную недостаточность. У больных РА обнаружена высокая частота традиционных факторов риска: артериальная гипертензия – у 72%, дислипидемия – у 61%, курение – у 17%, избыточная масса тела – у 61%, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) – у 36%, гиподинамия – у 68% больных. Ишемическую болезнь сердца (ИБС) диагностировали у 11% пациентов. У 46% пациентов отмечена неэффективность трех и более БПВП, у 54% – непереносимость предшествовавшей терапии БПВП. Пациенты получали терапию ТЦЗ 8 мг/кг каждые 4 нед: у 39% проведена монотерапия ТЦЗ, у 61% – комбинированная терапия ТЦЗ с метотрексатом (МТ). Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Оценка уровня NT-proBNP проведена у всех пациентов с РА до начала терапии и после 12 мес терапии ТЦЗ.

Результаты/обсуждение

Через 12 мес терапии ТЦЗ у 54% пациентов отмечалась ремиссия заболевания (DAS28 ⩽2,6), у 46% больных – низкая активность (DAS28 – 2,6–3,2), выявлено снижение DAS28 с 6,3 [5,2; 7,2] до 2,5 [1,6; 3,4] балла (p<0,001), уровней СОЭ с 38 [24; 54] до 7 [3; 15] мм/ч (p<0,001), СРБ с 27 [10; 49] до 0,5 [0,2; 0,7] мг/л (p<0,001). На фоне терапии ТЦЗ выявлено снижение медианы уровня NT-proBNP с 76,8 [43,9; 101,0] до 35,5 [25,6; 78,0] пг/мл (p=0,01), частота обнаружения его повышенных значений (⩾100 пг/мл) не изменилась (13%). Обнаружена корреляция ΔNT-proBNP с ΔСОЭ (r=0,44; p<0,05] и с ΔСРБ (r=0,51; p<0,05). Связи между изменениями ΔNT-proBNP, индексами активности РА, РФ и АЦЦП крови получено не было. Какой-либо зависимости уровня NT-proBNP у больных, получающих монотерапию ТЦЗ и комбинированную терапию ТЦЗ+МТ, не отмечено.

Выводы/заключение

Через 12 мес применения ТЦЗ на фоне снижения активности РА выявлено снижение уровня NT-proBNP, как при монотерапии ТЦЗ, так и при комбинированной терапии ТЦЗ с МТ. Снижение концентрации NT-proBNP ассоциируется с уменьшением уровней острофазовых показателей (СРБ, СОЭ), что позволяет рассматривать повышение уровня NT-proBNP в рамках активности заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния ингибитора рецепторов ИЛ6 на профиль NT-proBNP у больных РА.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА КОМПОНЕНТЫ И ЧАСТОТУ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Горбунова Ю.Н.[1], Попкова Т.В.[1], Кондратьева Л.В.[1], Насонов Е.Л.[1, 2], Лила А.М.[1]

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия*

[2]*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение/цель

Метаболический синдром (МС) – комбинация факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов (ТГ), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), артериальная гипертензия], который наблюдается у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в 19–55% случаев. Цель – уточнить влияние монотерапии метотрексатом (МТ) и его комбинации с генно-инженерными препаратами (ГИБП) на компоненты и частоту МС при раннем РА через 24 нед лечения.

Материал и методы

В исследование включено 74 пациента (54 женщины и 20 мужчин) с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), не получавших ранее глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Медиана возраста – 56,0 [46,0; 61,0] года, длительность заболевания – 6,0 [4,0; 8,0] мес, серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ; 87%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 100%); с высокой активностью РА (DAS28-СОЭ – 5,6 [5,1; 6,4]). В начале исследования и через 24 нед терапии оценены компоненты МС (критерии IDF 2005 г.): окружность талии (ОТ) ⩾94 см (мужчины)/ ⩾80 см (женщины), артериальное давление (АД) ⩾130/85 мм рт. ст., повышение уровня ТГ ⩾1,7 ммоль/л, снижение концентрации ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (мужчины) / <1,3 ммоль/л (женщины), увеличение уровня глюкозы ⩾5,6 ммоль/л или наличие сахарного диабета (СД). Диагноз МС устанавливался при наличии абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя из этих признаков. При включении в исследование всем пациентам был назначен МТ с эскалацией дозы до 25–30 мг/нед подкожно, через 12 нед при отсутствии эффекта к лечению подключали ГИБП (24 пациента – адалимумаб, 9 – цертолизумаба пэгол, 6 – абатацепт, 1 – тоцилизумаб).

Результаты/обсуждение

Частота МС до лечения БПВП у пациентов с ранним РА (n=74) составила 44%. В зависимости от принимаемой терапии пациенты были разделены на две группы: 1-я – пациенты (n=34), получающие монотерапию МТ; 2-я –пациенты (n=40) на комбинированной терапии (МТ+ГИБП). Исходно частота низких значений ХС ЛПВП была достоверно выше у пациентов, которым в дальнейшем потребовалось назначение ГИБП, чем у тех, кто продолжал получать монотерапию МТ: 40% vs 26,5%. При сравнении антропометрических показателей через 24 нед терапии в 1-й группе больных отмечено достоверное снижение частоты увеличенной ОТ на 18%, гипертриглицеридемии на 43%, гипоальфапротеинемии на 56%, частоты развития МС на 37% (p<0,05). При использовании комбинированной терапии наблюдалось лишь уменьшение частоты встречаемости низких значений уровня ХС ЛПВП (на 50%; p<0,05). Частота достижения ремиссии (DAS28 <2,6) к 24-й неделе терапии в 1-й группе составила 47%, а во 2-й – 22,5% (p<0,05).

Выводы/заключение

У пациентов с ранним РА через 24 нед при использовании разных схем терапии метаболические эффекты различны. Эффективная монотерапия МТ приводила к снижению частоты МС и его компонентов (абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия), комбинированная терапия МТ и ГИБП также ассоциировалась со снижением частоты МС и данных компонентов, но в меньшей степени, что может быть связано с небольшим сроком проводимой терапии и меньшим процентом достижения ремиссии к 6-му месяцу лечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТОТРЕКСАТОМ В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Изучить частоту возникновения тошноты при лечении МТ в форме раствора для подкожного введения (ПК МТ) больных РА.

Материал и методы

В исследование включены 106 больных (85 женщин, 21 мужчина) с активным РА (DAS28-СОЭ >3,2), со средней длительностью болезни 11,8±10,9 мес (47 – менее 6 мес, 59 – от 6 до 53 мес); в возрасте от 22 до 74 лет (51,9±12,8), не получавших ранее лечение ПК МТ. Больные наблюдались в течение 12 мес; за этот период было осуществлено 4 визита: при включении, через 3, 6 и 12 мес от начала лечения. Все больные получали ПК МТ, вначале 10–15 мг/нед, с быстрым повышением дозы (на 5 мг/нед) до достижения разовой дозы 25–30 мг/нед.

Результаты/обсуждение

Для оценки эффектов ГК была выделена группа больных, принимавших ГК *per os* (n=18), которую сравнили с группой больных, не принимавших ГК *per os* (n=88). Больные обеих групп могли получать внутрисуставные инъекции ГК не чаще одного раза в 3 мес. Среди больных, принимавших ГК *per os*, 94% были женского пола, 17% были курящими (не чаще, чем во всей когорте; p=0,24), 33% составили больные РА длительностью ⩽6 мес (p=0,38). Группы были сопоставимы по возрасту и половому составу, количеству курильщиков, а также длительности РА, индексу массы тела и исходной активности заболевания. К 3-му месяцу лечения группы статистически значимо различались по достигнутому значению DAS28-СОЭ (3,34±1,4 в группе с ГК и 4,26±1,5 в группе без ГК; p=0,03), а также индексов CDAI (10,2±9,5 в группе с ГК и 17,1±12,8 в группе без ГК) и SDAI (11,4±10,5 в группе с ГК и 18,5±14,1 в группе без ГК). Значения индексов HAQ и EQ, частота возникновения нежелательных реакций (НР) статистически значимо не различались. В группе с ГК достоверно реже обнаруживалось отсутствие эффекта по DAS28-СОЭ (p=0,03). Кроме того, по результатам 3 мес лечения больным из группы с ГК статистически значимо реже назначались ГИБП (11% в группе с ГК и 34% в группе без ГК; p=0,05). Достигнутые к 3-му месяцу расчетная фактическая еженедельная и кумулятивная дозы ПК МТ не различались в этих группах (p=0,2 и p=0,4 соответственно). К 6-му месяцу лечения различий между группами по величине достигнутых индексов оценки активности РА, величине фактической расчетной и кумулятивной доз не было; не отмечалось статистически значимых различий по значениям DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI и количества зарегистрированных НР. Значения индексов HAQ и EQ, частота назначения ГИБП статистически значимо не различались. К 12-му месяцу лечения различий между группами по величине достигнутых индексов оценки активности РА, величине фактической расчетной и кумулятивной доз, а также по значению индексов HAQ и EQ не было. Частота отмен МТ из-за НР составила 5 случаев (28%) в группе с ГК и 7 случаев (8%) в группе без ГК (p=0,02). Частота назначения ГИБП в группах не различалась.

Выводы/заключение

Назначение ПК МТ в сочетании с низкими дозами пероральных ГК статистически значимо уменьшает потребность в назначении ГИБП.

ОПЫТ ПРИМИНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Конева О.А., Овсянникова О.Б.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Оценить влияние терапии ритуксимабом (РТМ) на динамику основных параметров и активности системной склеродермии (ССД) в течение длительного наблюдения.

Материал и методы

В исследование были включены 90 проспективно наблюдающихся пациентов с достоверным диагнозом ССД. 75% составили женщины. Преобладали пациенты с диффузной формой ССД. Длительность заболевания составила в среднем 5,8 года, длительность наблюдения – в среднем 27 мес. Для анализа была отобрана группа больных, имеющих не менее двух точек оценки с интервалом от 12 до 42 мес и получивших за этот период в среднем 2,9±1,1 г РТМ. Диагноз устанавливался по критериям ACR/EULAR. Обследование включало как рутинные клинико-лабораторные параметры, так и специальные исследования. Выраженность поражения кожи оценивали с помощью модифицированного кожного счета Rodnan. Определялся индекс активности болезни по Valentini. Все пациенты при включении в исследование получали соответствующее международным рекомендациям лечение сосудистыми, противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами. Средняя доза преднизолона составила 11,8±4,4 мг/сут.

Результаты/обсуждение

В целом более 90% больных отметили улучшение разной степени. По ряду показателей, отражающих характерные проявления болезни, было документировано достоверное улучшение. Так, уменьшилась индурация кожи (снизился кожный счет), увеличились функциональные возможности легких (нарастание форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ – более чем на 5%). Кожный счет достоверно снизился с 11,2±9,3 до 6,2±4,9 баллов (p<0,0001), FVC увеличилось с 76,9±19,9 до 84,7±20,9% (p<0,0001), также отмечалось нарастание DLCO с 46,3±18,3 до 47,8±16,9% от должного. Достоверно снизилась активность заболевания с 2,93±1,7 до 1,38±1,2 балла (p<0,0001). На фоне терапии РТМ уменьшение дозы глюкокортикоидов было небольшим, но статистически достоверным. Так, удалось снизить дозу преднизолона с 11,8±4,4 до 9,22±3,2 мг/сут. Отмечено клинически незначимое, но достоверное уменьшение скорости клубочковой фильтрации со 100,2±23 до 94,6±22 мл/мин/1,73 м^2.

Выводы/заключение

Таким образом, РТМ оказывает положительное влияние на основные параметры ССД, главным образом, поражение кожи и легочную функцию, снижает активность заболевания в целом. Влияние препарата на почечную функцию требует дальнейшего длительного изучения.

СОЧЕТАНИЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ С ДРУГИМИ СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Ананьева Л.П.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Сочетание системной склеродермии (ССД) с другими системными заболеваниями соединительной ткани (поли/дерматомиозит, ревматоидный артрит и др.) известно давно и является одной из малоизученных клинических форм ССД. Перекрестная форма ССД (пССД) представляет интерес в научном плане и одновременно важна в практическом отношении – в связи со сложностью диагностики и особенностями лечения этой категории больных. Целью исследования явилось изучение особенностей дебюта перекрестной формы ССД с поли/дерматомиозитом (ССД-ПМ/ДМ) и ревматоидным артритом (ССД-РА).

Материал и методы

Обследовано 110 пациентов с пССД, из них 68 пациентов с ССД-ПМ/ДМ (52 женщины и 16 мужчин), в возрасте от 17 до 74 лет (в среднем 43±13,9 года) и длительностью заболевания от 6 мес до 35 лет (в среднем 5 [2; 7] лет) и 42 пациента с ССД-РА (41 женщина и 1 мужчина) в возрасте от 17 до 74 лет (в среднем 47±15,1 года) с длительностью заболевания от 6 мес до 34 лет (в среднем 11,5 [5; 18,5] года). Длительность наблюдения пациентов пССД составила в среднем 8,4 [2; 13,5] года.

Результаты/обсуждение

У 80% пациентов с ССД-ПМ/ДМ первый год заболевания был представлен развернутой клинической картиной, включающей сосудистый, кожный, суставной и мышечный синдромы. Синдром Рейно у 1/3 больных был первым симптомом заболевания, у 68% развился в первый год болезни, у 9% носил изолированный характер. Ишемические дигитальные нарушения (рубчики, язвочки) имели 10% больных в первый год заболевания; к концу 3-го года они отмечались у 1/3 больных ССД-ПМ/ДМ. Склеродермическое поражение кожи развилось в первые 3 года заболевания у 85%, из них у 65% – в первый год болезни и у 22% носили диффузный характер, сочетаясь с гиперпигментацией у 10% больных. Характерные для ДМ изменения кожи (симптомы Готтрона, очков, ладонного гиперкератоза) в первый год имелись у 6% больных. Суставной синдром (артралгии, артриты) в первый год заболевания имелся у 53%. Симптомы полимиозита (миалгии, мышечная слабость) отмечались у большинства (75%) больных в первые 3–4 года заболевания, причем в первые 1,5 года – у 53%, в первые 6 мес болезни – у 35% из них. У 10% мышечный синдром сочетался с дисфагией, у 25% – с потерей массы тела, у 22% – с субфебрилитетом/лихорадкой. Миалгия/мышечная слабость изолированно в первый год болезни встречались редко (4%). У 78% больных ССД-РА имело место постепенное моносимптомное начало заболевания с изолированного синдрома Рейно, по типу хронической ССД. Острое быстропрогрессирующее полисимптомное начало болезни в данной группе больных не наблюдалось. В первый год болезни синдром Рейно развился у 91% пациентов с ССД-РА, у 72% был первым признаком болезни, у 38% – предшествовал развитию кожной и суставной симптоматики. Поражение суставов отмечено более чем у половины больных (56%) уже в начале заболевания, а в последующие годы развился у всех больных этой группы, в дебюте у 1/4 пациентов предшествовал началу кожных изменений, сочетаясь с синдромом Рейно, и лишь у 9% больных суставные проявления развились раньше кожного и сосудистого синдромов.

Выводы/заключение

Знание и своевременное выявление патологической симптоматики, характерной для пССД, способствуют назначению адекватной терапии и улучшению прогноза заболевания в целом.

СТРУКТУРА КОМОРБИДНОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Егорова Е.В., Никитина Н.М., Ребров А.П.
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) встречается у 0,5–2% лиц в популяции и является одним из распространенных воспалительных заболеваний суставов. С увеличением продолжительности жизни у одного пациента накапливается ряд заболеваний. Актуальной проблемой в настоящее время является изучение различных аспектов болезни у пациента с сочетанием двух и более заболеваний («коморбидные пациенты»). Цель – оценить структуру коморбидности и отдельные показатели качества жизни (КЖ) у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 104 женщины с достоверным диагнозом РА по критериям ACR 1987 г. и/или EULAR/ACR 2010 г. (возраст – 53,7±10,9 года, продолжительность РА – 10,1 [4,0; 14,0] года, DAS28 – 4,96 [4,27; 5,77]). Выраженность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценку КЖ больных РА проводили по HAQ и EQ-5D. Количественная оценка коморбидного статуса выполнялась по индексу Charlson. Статистическая обработка обеспечивалась программой Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты/обсуждение

Сопутствующая патология выявлена у 102 (98,1%) больных РА, у 94 (90,4%) из них – сочетание двух и более коморбидных состояний. Ведущее место в структуре коморбидности занимает патология сердечно-сосудистой системы (74,5%): артериальная гипертензия – у 52,9%, ИБС – у 20,2% пациентов. Второе место по частоте встречаемости занимает патология желудочно-кишечного тракта – у 68,6% больных, наиболее часто – заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (у 49% больных). На третьем месте по частоте встречаемости остеоартрит – у 58,8 % больных РА. У 44,1% пациентов регистрировалась хроническая анемия. У каждого третьего больного РА (35,3%) выявлялась эндокринная патология: у 10,8% – сахарный диабет, у 29,4% – хронический аутоиммунный тиреоидит. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей выявлялись у 24,5% больных. Заболевания органов дыхания встречались у 14,7% пациентов, при этом преобладал хронический ринофарингит (12,7% больных). У 5,9% пациентов имелись злокачественные новообразования различной локализации. Сильную боль по ВАШ отмечали 38 (36,6%) больных, умеренную – 51

(49%), у 15 (14,4%) больных болевой синдром был слабо выражен. Функциональные нарушения по HAQ отсутствовали у 11 (10,6%) пациенток, минимальные нарушения выявлены у 20 (19,2%), умеренные – у 52 (50%), выраженные – у 21 (20,2%) больных. Индексы HAQ и EQ-5D у женщин составили 1,26 [0,88; 1,75] и 0,41 [0,07; 0,59] соответственно. Выявлены взаимосвязи между индексом HAQ и возрастом больных (r=0,33; p<0,05), длительностью заболевания (r=0,29; p<0,05), активностью РА: СОЭ (r=0,28; p<0,05), уровнем СРБ (r=0,37; p<0,05), выраженностью боли по ВАШ (r=0,4; p<0,05), индексом DAS28 (r=0,32; p<0,05). Более слабые положительные корреляционные взаимосвязи выявлены между индексом EQ-5D и возрастом больных (r=-0,29; p<0,05), длительностью заболевания (r=-0,22; p<0,05), уровнем СРБ (r=-0,32; p<0,05), болью по ВАШ (r=-0,45; p<0,05). При оценке индекса Charlson показатели 10-летней выживаемости свыше 90% (значение индекса от 0 до 2 баллов) выявлены у 25,9% больных, от 53 до 77% (значения индекса 3–4 балла) – у 40,4% и <21% (⩾5 баллов) – у 33,7%. Индекс коморбидности Charlson коррелировал с возрастом пациентов (r=0,63; p<0,05), с выраженностью боли по шкале ВАШ (r=0,23; p<0,05), индексом HAQ (r=0,29; p<0,05) и EQ-5D (r=-0,28; p<0,05).

Выводы/заключение

Коморбидные состояния выявлены у 98,1% обследованных больных РА, у 90,4% из них – сочетание двух и более коморбидных состояний. Наличие коморбидной патологии способствует снижению КЖ пациентов.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛОБУЛЯРНЫЙ ПАННИКУЛИТ: МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И.

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

Введение/цель

В основе патологического процесса идиопатического лобулярного панникулита (ИЛП) лежит дезорганизация жировой ткани, которая заканчивается ее фиброзом и атрофией. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания – нарушения процессов перекисного окисления липидов, высокий уровень ЦИК, избыточная продукция лептина, интерлейкина 2 (ИЛ2) и фактора некроза опухоли α (ФНОα). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания. Цель – установить взаимосвязь между клинической картиной и иммуновоспалительными показателями (уровень СРБ, лептина и ФНОα) у больных с ИЛП.

Материал и методы

Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в клинике с 2007 по 2017 г. Возраст пациентов составлял от 20 до 76 лет, средняя длительность заболевания – 78,91 [48; 50] мес. Помимо общеклинического обследования проводили иммунологические, гистологическое исследования, компьютерную томографию органов грудной клетки, туберкулиновые пробы. Для определения индекса массы тела больных использовали значения индекса Кетле (иК).

Результаты/обсуждение

Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст 45–60 лет. ИЛП дебютировал с болезненных уплотнений различной локализации тела, кроме лица, и повышением температурной реакции организма. Средний показатель иК 24,10±12,01 см/кг соответствовал категории нормы массы тела (p=0,180). У 41 пациента (61,19%) нормальный показатель иК и предожирение выявлены преимущественно до 45 лет в 30,3% случаев (p=0,36). II и III степень ожирения зафиксирована у 7 больных (10,44%). иК коррелировал с возрастом больных (r=0,43; p<0,05). СОЭ коррелировала с болезненностью по ВАШ (r=0,29; p<0,05), площадью поражения (r=0,50; p<0,05), повышением температуры (r=0,68; p<0,05) и уровнем СРБ (r=0,68; p<0,05). Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ (r=0,46; p<0,05), площадью поражения (r=0,57; p<0,05), II стадией узла (r=0,41; p<0,05) и концентрацией ФНОα (r=0,32; p<0,05). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со II стадией узла (r=0,41; p<0,05) и с уровнем лептина (r=0,28; p<0,05) и обратную – с количеством узлов (r=-0,24; p<0,05). Уровень лептина был повышен у 35 (52,23%) больных, имел прямую корреляцию с иК (r=0,46; p<0,05), площадью поражения (r=0,31; p<0,05), концентрацией СРБ (r=0,36; p<0,05) и обратную – с количеством узлов (r=-0,33; p<0,05).

Выводы/заключение

Очевидна необходимость расширения знаний о маркерах воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНОα и лептин), которые коррелировали с площадью поражения, болезненностью уплотнения по ВАШ и повышением температуры при ИЛП.

ПАННИКУЛИТОПОДОБНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Егорова О.Н.[1], Городецкий В.Р.[1], Белов Б.С.[1], Раденска-Лоповок С.Г.[2], Пробатова Н.А.[3]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия, [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Введение/цель

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) – редкий вариант неходжкинской лимфомы. Клинико-морфологическая картина заболевания подобна лобулярному панникулиту. Цель – изучить клинические и лабораторные особенности ППТКЛ в ревматологической клинической практике.

Материал и методы

В течение 7 лет ППТКЛ диагностирована у 8 пациентов (7 женщин и 1 мужчины, средний возраст – 37,2±7,4 года), которые были направлены в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом «узловатая эритема» или «панникулит». Помимо общеклинического исследования определяли сывороточную концентрацию α-1-антитрипсина, амилазы, липазы, ферритина, креатинфосфокиназы, иммунологические показатели (АНФ-Hep2, dsДНК, компоненты комплемента 3 и 4, СРБ, АНЦА, Scl-70, антитела к кардиолипинам G и M), проводили позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биоптата кожи с подкожной жировой клетчаткой из пораженных участков.

Результаты/обсуждение

Клиническая картина ППТКЛ характеризовалась генерализованными красно-багровыми умеренно болезненными (ВАШ боли 40±11,3 мм) подкожными уплотнениями на верхних конечностях и туловище (в 100% случаев), лице (75%) и нижних конечностях (50%), без изъязвления и истекания маслянистой жидкости. Симптом «блюдца» зафиксирован в 75% наблюдений. У всех пациентов отмечалась фебрильная лихорадка. Увеличение лимфатических узлов печени и селезенки не наблюдалось. В крови определяли лейкопению (до $2{,}0 \cdot 10^9$/л) у 50% больных, повышение СОЭ и СРБ в 3 раза и более – у 100%. У всех пациентов в биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности ЛДГ в 2 раза и более. При ПЭТ-КТ в 100% случаев выявлялось интенсивное накопление 18F-FDG в уплотнениях, что коррелировало с высоким индексом пролиферативной активности. Морфологическая картина напоминала лобулярный панникулит без васкулита. Опухолевые лимфоциты имели иммунофенотип цитотоксических Т-лимфоцитов: CD3+, CD8+, гранзим B+. Для подтверждения опухолевой природы инфильтрата проводилось исследование реаранжировок генов Т-клеточного рецептора. Глюкокортикоидная терапия (23,5±9,6 мг/сут) была малоэффективна, что требовало проведения полихимиотерапии у большинства пациентов.

Выводы/заключение

ППТКЛ представляет сложную диагностическую задачу, требующую мультидисциплинарного подхода для верификации диагноза и тактики терапии.

ШКАЛА АКТИВНОСТИ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЛОБУЛЯРНОМ ПАННИКУЛИТЕ

Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) относится к хроническим системным поражениям соединительной ткани (M35.6). Заболевание протекает с типичной клинической симптоматикой, характеризуется чередованием периодов стабильного состояния (ремиссий) и активных проявлений (обострений). Оценка активности и выявление прогностически неблагоприятных факторов являются основной задачей при мониторинге больных ИЛП, однако «золотого стандарта» до сих пор не разработано. Цель – создание оценочной шкалы активности воспалительного процесса при ИЛП на основании клинических и лабораторных показателей.

Материал и методы

Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2007 по 2017 г. Возраст пациентов составлял от 20 до 76 лет, средняя длительность заболевания – 78,91 [48; 50] мес. На момент обращения в клинику диагноз ИЛП установлен только у 16 (23,88%) больных. Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование и лабораторно-инструментальное исследование биохимических и иммунологических показателей, рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области узла.

Результаты/обсуждение

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (n=30), бляшечную (n=10), инфильтративную (n=15) и мезентериальную (n=12), которые имели клинико-лабораторные особенности. На основании полученных данных нами разработана шкала активности (ША) ИЛП, которая включает характеристику состояния 7 систем органов. Максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 3 баллов в зависимости от числа оцениваемых параметров. Общий максимально возможный счет составляет 42 балла. В балльную оценку включаются все типы повреждения с момента начала заболевания (обусловленные непосредственно ИЛП или развившиеся вследствие проводимой терапии), при этом учитываются только признаки, сохраняющиеся в течение 6 мес. Счет <5 баллов показывает неактивное заболевание, от 5 до 10 – низкую активность, т. е. I степень; от 11 до 20 – умеренную активность и >20 баллов – выраженную активность заболевания. Таким образом, низкая активность характеризуется преобладанием в клинической картине ограниченных умеренно болезненных уплотнений при отсутствии сколько-либо значительных изменений лабораторных тестов. При умеренной активности заболевания выявляются изменения различной локализации с преобладанием пролиферативных нарушений (распространенные болезненные уплотнения 1-й и/или 3-й стадии, умеренная площадь поражения туловища и конечностей, субфебрильная температура, когнитивные нарушения, мезентериальные расстройства и др.) на фоне менее выраженных лабораторных тестов. Для высокой активности ИЛП характерно наличие лихорадки и других общих признаков болезни, преобладание 2-й стадии с выраженным уплотнением, распространенный характер поражения подкожной жировой клетчатки, вовлечение в патологический процесс легких, сердца, желудочно-кишечного тракта.

Выводы/заключение

Фактически ША представляет собой анализ поражения органов, оценку выраженности симптомов и учитывает развитие обострений с вовлечением новых органов в процессе болезни. Предложенная ША ИЛП имеет практическое значение. Необходимы дальнейшие исследования и, возможно, поиск новых параметров активности ИЛП.

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ПОДДЕРЖАНИЯ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ КАНАКИНУМАБОМ

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Низкая приверженность уратснижающей терапии пациентов с подагрой обусловлена в том числе отказом от профилактической противовоспалительной терапии или ее неэффективностью. Альтернативой традиционной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), колхицином, глюкокортикоидами (ГК) может быть терапия ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Цель – оценить приверженность уратснижающей терапии у пациентов, получивших терапию канакинумабом.

Материал и методы

Среди 25 пациентов с тяжелой тофусной подагрой [в том числе 3 женщины (12%) и 22 мужчины (88%), средний возраст – 54,5±12,7 года], получивших канакинумаб для купирования приступа при неэффективности или наличии противопоказаний к противовоспалительной терапии НПВП, колхицином или ГК, был проведен ретроспективный анализ приверженности уратснижающей терапии через 2 и 4 года после подкожного введения канакинумаба в дозе 150 мг, параллельного подбора уратснижающей терапии. Через 4 мес от начала уратснижающей терапии целевой уровень мочевой кислоты (МК; <360 мкмоль/л) сыворотки был достигнут у 22 (88%) пациентов. Принимали аллопуринол 20 пациентов, фебуксостат – 3 пациента, аллопуринол в комбинации с урикозуриками – 2 пациента.

Результаты/обсуждение

Через 2 года от начала уратснижающей терапии умерли 2 пациента, все остальные пациенты продолжали прием уратснижающих препаратов, целевой сывороточный уровень МК определен у 18 из 23 пациентов (78%), у остальных отмечалось снижение уровня МК, но целевой уровень достигнут не был. Через 4 года 7 из 23 пациентов были недоступны для наблюдения, из оставшихся 16 продолжали прием уратснижающих препаратов все (100%), целевой уровень МК сыворотки достигнут у 12 (75%) пациентов. Все 12 пациентов, поддерживающих целевой уровень МК, сообщили об отсутствии острых приступов артрита, в приеме противовоспалительных препаратов не нуждались. У 3 пациентов, не достигших целевого уровня МК сыворотки, отмечались редкие приступы, купирующиеся приемом НПВП, у одного приступов артрита не было.

Выводы/заключение

Терапия препаратом интерлейкина 1 канакинумабом в комбинации с уратснижающей терапией отождествляется с хорошей приверженностью уратснижающей терапии.

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ: КОМОРБИДНОСТЬ ИЛИ СИСТЕМНОСТЬ

Журавлева М.О.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Введение/цель

Реактивный артрит (РеА) – это системное заболевание, при котором поражаются не только суставы, но и другие органы и системы. В то же время имеются и сопутствующие заболевания, которые имеют причинно-следственную связь с основным заболеванием (воспалительные заболевания кишечника, мочеполовой системы, поражения глаз, например конъюнктивит, увеит, и кожи), могут возникать вследствие хронического воспаления (сердечно-сосудистые поражения), развиваться как осложнения лекарственной терапии (язвенная болезнь желудка) или случайно возникать одновременно с основным заболеванием. Коморбидные состояния при РеА влияют на течение и прогноз заболевания, выбор тактики лечения и дальнейшее качество жизни больных. Цель – изучение распространенности сопутствующей патологии у больных РеА.

Материал и методы

Обследовано 200 обратившихся в поликлинику пациентов с РеА, удовлетворяющих диагностическим критериям, принятым на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. Мужчин было 27,5%, женщин – 72,5%. Средний возраст составил 38,7±11,3 года. Больные чаще имели среднюю степень активности процесса и 2-ю степень функциональной недостаточности суставов. Острое течение РеА наблюдалось у 52,6%, затяжное – у 16,6% и хроническое – у 30,8%. Системные проявления имелись у 52 (65,8%) больных РеА, почти у половины из них наблюдался уретроокулосиновиальный синдром (синдром Рейтера).

Результаты/обсуждение

Сопутствующие заболевания имели 140 (70%) пациентов с РеА. У 80 (40%) диагностировали более одного заболевания, из них у 38 (19%) – два, у 20 (10%) – три, у 11 (5,5%) – четыре, у 11 (5,5%) – пять и более. По одному заболеванию было у трети пациентов с РеА. Чаще всего регистрировались болезни пищеварительной системы: хронические воспалительные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (гастриты, дуодениты и гастродуодениты) – у 48 (24%), язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии ремиссии – у 14 (7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 5 (2,5%), хронический холецистит – у 14 (7%), желчнокаменная болезнь – у 6 (3%), дискинезия желчевыводящих путей – у 2 (%), хронический панкреатит – у 3 (1,5 %), хронический гепатит – у 5 (2,5%), хронический колит – у 3 (1,5%). Кардиоваскулярная патология отмечена у 72 (36%) больных, наиболее часто определялась артериальная гипертензия – у 41 (20,5%), вегетососудистая дистония – у 8 (4%), ишемическая болезнь сердца – у 11 (5,5%), варикозная болезнь сосудов нижних конечностей – у 11 (5,5%). Заболевания мочевыделительной системы, возникшие до появления РеА, выявлены у 15 пациентов: хронический пиелонефрит в 5,5%, в сочетании с мочекаменной болезнью – в 2,5%. Патология эндокринной системы наблюдалась у 25 человек, преобладали заболевания щитовидной железы – у 22 (11%) пациентов, сахарный диабет – у 2 (1%). Патология органов дыхания регистрировалась у 11 (5,5%) пациентов: хронический бронхит выявлен у 8 из них (4,1%), бронхиальная астма – у 2 (1%). Поражение ЛОР-органов наблюдалось у 8 (4,1%) больных РеА: хронический тонзиллит – у 3 (1,5%), тугоухость – у 3 (1,5%), хронический гайморит, отит – по 1 человеку (0,5%). Невоспалительные гинекологические заболевания имелись у 25 (12,5%) больных: мастопатия – у 10 (5%), миома матки – у 10 (5%), поликистоз яичников – у 5 (2,5%). Остальные заболевания были выявлены в единичных случаях.

Выводы/заключение

При РеА выявлена высокая частота коморбидных состояний, что следует учитывать при комплексном подходе в вопросах терапии больных. Требует уточнения вопрос о воспалительных заболеваниях ЖКТ, мочеполовой, сердечно-сосудистой систем – являются ли они системным проявлением РеА или сопутствующей патологией.

ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОАРТРИТЕ

Кабалык М.А., Цыганков М.А., Дубов В.С., Невзорова В.А., Коваленко Т.С.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Введение/цель

Исследования последних лет показали, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет важное значение в патогенезе остеоартрита (ОА). Имеются достаточные ос-

нования полагать, что фармакологическое управление экспрессией VEGF может быть потенциально полезным инструментом консервативного лечения ОА Цель – оценить влияние ингибитора VEGF на ремоделирование тканей суставов на животной модели ОА.

Материал и методы

Сравнительное экспериментальное исследование было проведено на 18 беспородных морских свинках обоего пола в возрасте 28–30 нед, массой 490–700 г, которым в начале эксперимента стерильной иглой наносили низкоэнергетическую травму коленных (скакательных) суставов задних лап. Животные были разделены на три группы по 6 особей в каждой. В контрольной группе животным внутрь пораженных суставов вводили физиологический раствор натрия хлорида по 0,5 мл 1 раз в 2 нед. Животным первой группы (6 морских свинок), через 2 нед после травмы вводили внутрисуставно 1 раз в 2 нед раствор бетаметазона (БМЗ) из расчета 0,1 мг/кг, во второй группе (6 морских свинок) проводилось внутрисуставное введение моноклонального антитела эндотелиального фактора роста сосудов – препарата бевацизумаб (БЕВ) 15 мг/0,5 мл 1 раз в 2 нед. Через 4 и 8 нед (на 30-е и 60-е сутки соответственно) передозировкой ксилозина из эксперимента выведены по три особи животных из каждой группы, после чего производили забор образцов суставов, поврежденных в начале эксперимента.

Результаты/обсуждение

Внутрисуставное введение ингибитора VEGF БЕВ на 30-е сутки в суставном хряще (СХ) сопровождалось разрыхлением надхрящницы. СХ содержал крупные хондроциты с большими ядрами без признаков активной пролиферации. В зоне кальцинированного хряща располагались камбиальные клетки в разных стадиях дифференцировки. Собственная пластинка субхондральной кости (СХК) представлена костным веществом с остеоцитами, лежащими в крупных лакунах, единичными остеонами и деструкциями в области остеохондральной коммуникации. В конце эксперимента (на 60-й день) на фоне внутрисуставного введения БМЗ отмечались статистически значимо более высокие толщина СХ и соотношение толщины СХ и собственной пластинки СХК относительно контрольной группы (p=0,0009), значимо низкая толщина собственной пластинки (СП) СХК (p=0,01). При этом оптическая плотность (ОП) ядер хондроцитов не имела достоверных отличий от контроля (p=0,9). На фоне лечения БЕВ на 60-е сутки эксперимента были зафиксированы статистически значимо более высокие показатели толщины СХ, СП СХК и ОП хондроцитарных ядер относительно контрольной группы (p=0,009) и животных, получавших БМЗ (p=0,009). Отмечались достоверно более низкие значения отношения толщины СХ и СП СХК относительно контроля (p=0,02) и группы БМЗ (p=0,01).

Выводы/заключение

На животной модели ОА показано, что внутрисуставные инъекции БЕВ демонстрируют хондро- и остеопротективные эффекты. В частности, на фоне введения ингибитора VEGF сохраняются толщина СХ и архитектура СХК. Кроме того, БЕВ препятствует патологическому ангиогенезу СХ – ключевому фактору патогенеза ОА. Результаты исследования, с одной стороны, подтверждают важную патогенетическую роль VEGF при ОА, с другой – указывают на перспективы использования ингибиторов VEGF в консервативном лечении ОА.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПАТТЕРНЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СУСТАВНОГО ХРЯЩА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С.
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Введение/цель

Исследования последних лет показали, что сердечно-сосудистые заболевания и остеоартрит (ОА) могут иметь ряд общих молекулярных и клеточных патофизиологических механизмов. Активно обсуждается роль факторов сердечно-сосудистых заболеваний в развитии ОА. Однако остаются невыясненными условия и степень влияния артериальной гипертензии (АГ) и гиперлипидемии (ГЛ) на ткани суставов. Цель – изучить роль трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) и маркера эндотелия сосудов CD34 в ремоделировании суставного хряща (СХ) при экспериментальной АГ и ГЛ.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проводили на 18 половозрелых беспородных морских свинках-самцах (возраст 28–30 нед, масса 750–900 г), которые были разделены на три группы по 6 особей в каждой: в первой группе моделировали АГ, во второй – ГЛ, третью группу составили интактные животные (контроль). Для оценки воспроизведения качественной модели у животных определяли уровень артериального давления, общего холестерина, массу тела. На 60-е сутки все животные были выведены из эксперимента, произведен забор тканей коленных (скакательных) суставов задних лап. Иммуногистохимическую реакцию проводили по общепринятому протоколу с использованием первичных видоспецифических антител к TGFβ и CD34.

Результаты/обсуждение

Экспрессия TGFβ в суставном хряще контрольной группы была представлена депозитами в околоклеточном матриксе делящихся хондроцитов. В субхондральной кости (СХК) TGFβ обнаруживался в виде единичных преципитатов по периферии гаверсовых каналов и в красном костном мозге. При экспериментальной гиперлипидемии TGFβ обильно экспрессировался в зоне волокнистого и зрелого хряща в области хондроцитарных лакун и околоклеточном матриксе. При гиперлипидемии реакция СХ на TGFβ была выражена слабо, преимущественно в базальных отделах. Выраженная реакция на данный фактор в СХК обнаруживалась в области нейроваскулярной экспансии на границе СХК и СХ, в гаверсовых системах и красном костном мозге. Тканевая реакция на CD34 определялась в базальной части суставного хряща в виде мембранных преципитатов молодых хондроцитов. В СХК реакция на CD34 в контрольной группе была выражена слабо, за исключением костномозговых лакун. При экспериментальной АГ CD34 имел низкоинтенсивную иммуногистохимическую реакцию в суставном хряще, которая была выражена в большей степени в базальной зоне. В области остеохондральной линии CD34 определялся в составе очагов эктопической неоваскуляризации. У животных с ГЛ CD34 определялся в базальной зоне суставного хряща, остеохондральной линии. При этом CD34 имел более выраженную реакцию в составе эктопических очагов ретикулоэндотелия на границе с СХ.

Выводы/заключение

При АГ в СХ наблюдается выраженная экспрессия TGFβ. Активация приводит TGFβ к клеточному стрессу. При экспериментальной ГЛ в СХ и СХК наблюдается преимущественная индукция CD34. АГ и ГЛ способствуют активации молекулярного каскада в тканях суставов, приводя к патологической дифференцировке, апоптозу остеоцитов и хондроцитов, инициируют нейрососудистую инвазию и эктопический ангиогенез в суставном хряще. Молекулярно-клеточный сбой в конечном итоге приводит к деградации внеклеточного матрикса хрящевой ткани.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) с синдромом Шегрена (СШ) у детей – малоизученное и редкое сочетание, частота которого, по данным литературы, составляет 7,5–10%[1]. Цель – проанализировать демографические данные, особенности клинической картины и иммунологических нарушений при СКВ с СШ у детей.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с СКВ, проходившие стационарное обследование в детском отделении в период с 2013 по 2019 г., у которых был выявлен СШ. Диагноз СКВ верифицирован в соответствии с критериями SLICC 2012 г., диагноз СШ – в соответствии с российскими критериями 2002 г.

Результаты/обсуждение

За указанный период выявлено 12 пациентов с СКВ и СШ, что составило 14,1% от всех пациентов с СКВ. Среди них 2 мальчика (16,7%), соотношение по гендерному признаку 5:1. Медиана возраста дебюта СКВ составила 13,5 [9,75; 13,75] года. Медиана длительности болезни на момент верификации СШ – 1,5 [0,65; 3,5] года. Острое по дебюту течение СКВ было только у 1 пациентки (8,3%), подострое – у 50%, первично хроническое – у 41,7% пациентов. Конституциональные нарушения в дебюте зафиксированы у 11 (91,7%) пациентов; 10 (83,3%) пациентов имели генерализованную лимфаденопатию. Поражение кожи в рамках острой кожной волчанки выявлено у 9 (75%) пациентов, проявления в рамках хронической кожной волчанки – у 5 (41,5%). Поражение слизистых оболочек – у 1 пациента (8,3%), нерубцовая алопеция – у 4 (33,3%). Симметричный полиартрит и поражение почек имели по 2 пациента (16,7%). Нейропсихические нарушения зафиксированы у 5 (41,7%) пациентов, в том числе психозы – у 2 (16,7%). Поражение легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлено у 1 пациента (8,3%). В целом у 10 (83,3%) пациентов имелись различные гематологические нарушения: анемия – у 5 (41,5%) пациентов, лейкопения – у 5 (41,5%), изолированная лимфопения – у 1 пациента (8,3%), тромбоцитопения – у 1 (8,3%). Синдром Шегрена был представлен паренхиматозным сиаладенитом у всех пациентов, снижение функции слюнной железы зафиксировано в 50% случаев, гиполакримия не выявлена. Рецидивирующий паротит по данным анамнеза имелся только у одной пациентки (8,3%). У всех пациентов выявлен положительный антинуклеарный фактор (АНФ) в высоком титре, у 9 (75%) – антиДНК в диагностическом титре, у 5 (41,5%) – антиген Смита, положительные анти-Ro-антитела – у 9 (75%), анти-La-антитела – у 6 (50%), гипокомплементемия – у 3 (25%) пациентов. По 3 пациента (25%) имели положительный ревматоидный фактор и антитела к рибонуклеопротеину. Наиболее распространенным было сочетание положительного АНФ с антителами к ДНК и анти-Ro-антителами – 6 (50%) пациентов.

Выводы/заключение

По результатам проведенного исследования, частота выявления СШ при СКВ у детей выше, чем данные литературных источников. К особенностям клинической картины следует отнести высокую частоту общеконституциональных нарушений, лимфаденопатии, кожных проявлений, высокую иммунологическую активность при существенно меньшей встречаемости полиартрита и поражения почек, чем при СКВ с ювенильным дебютом без СШ. Подавляющее большинство пациентов имели подострое и первично хроническое течение СКВ по дебюту. Раннее выявление СШ у детей влияет на выбор терапии и прогноз. У пациентов с установленным диагнозом СКВ следует учитывать возможность развития СШ, раннее выявление которого влияет на выбор терапевтической тактики и прогноз.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭТАНЕРЦЕПТОМ ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Комаров В.Т.[1], Бакулина И.В.[2], Баженов М.С.[2], Андрианова П.А.[2]

[1]ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия;
[2]ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Пенза, Россия

Введение/цель

Включение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в парадигму лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) значительно повысило эффективность противовоспалительной терапии при этом тяжелом хроническом заболевании. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения этанерцепта (ЭТЦ) при ЮИА без системных проявлений заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 13 пациентов (8 девочек и 5 мальчиков), лечившихся на базе ревматологического отделения ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова» ЭТЦ в дозе 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю подкожно вместе с метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 без глюкокортикоидов (ГК) и нимесулидом 2 мг/кг массы тела без системных проявлений в течение 96 нед. При анализе возрастной структуры детей, получавших ЭНЦ, отмечено, что от 4 до 5 лет лечились 3 человека, от 6 до 10 лет – 3 человека, от 11 до 16 лет – 7 человек. Длительность заболевания ЮИА до назначения ЭНЦ составляла: от 6 мес до 1 года – 2 человека, от 2 до 3 лет – 2 человека, ⩾3 лет – 9 человек, полиартикулярный вариант течения заболевания наблюдался у 10 пациентов, олигоартикулярный вариант ЮИА – у 3 детей. Обследование детей включало в себя лабораторные (ревматоидный

[1]Malagon C, Gomez M, Mosquera C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):369-81. doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.006

фактор, С-реактивный белок – СРБ) и рентгенологические методы. У всех детей отмечалась высокая гуморальная активность процесса. Оценку эффективности терапии проводили в течение 48 и 96 нед с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (ACRpedi30, -50, -70), включая 6 показателей: число «активных» суставов, число суставов с ограниченной функцией, уровень СРБ, общая активность болезни по мнению врача по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценка общего самочувствия по мнению пациента или его родителей по ВАШ, оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Результаты/обсуждение

Через 48 мес от начала лечения улучшение ACRpedi30 зарегистрировано у 10 пациентов, ACRpedi50 – у 9 больных, ACRpedi70 – у 8 больных. Уже через 98 нед лечения ЭТЦ стадия неактивной фазы и ремиссии по критериям ACRpedi70 была достигнута более чем у половины пациентов с ЮИА без системных проявлений заболевания. У 2 детей контрактуры в суставах значительно уменьшились уже после первой инъекции. Через 4 нед уменьшились болезненность в суставах, экссудативные проявления, увеличился объем движений в суставах. Предикторами высокого ответа на ЭТЦ являлись ранняя стадия, младший возраст, невысокий уровень СРБ, неиспользование ГК перед назначением ЭТЦ. Всем детям проводился осмотр фтизиатром 2 раза в году, проба Манту, диаскин-тест, один раз в году – компьютерная томография органов грудной клетки. Признаков латентной туберкулезной инфекции не было обнаружено. В процессе лечения ЭТЦ аллергических и других побочных действий не отмечено.

Выводы/заключение

1. В течение 96 нед наблюдения отмечены высокая эффективность и безопасность лечения ЭТЦ детей при раннем ЮИА с олиго- и полиартикулярным вариантами течения заболевания, особенно у детей младшего возраста без развития нежелательных явлений. 2. В результате лечения ЭТЦ пациентов при ЮИА достоверно повысилось качество жизни детей в семье.

ИТОГИ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛИМУМАБОМ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Комаров В.Т.[1], Никишин А.В.[1], Носанова М.Н.[1], Никишина А.Ю.[1], Хичина Н.С.[1], Фролова И.В.[1], Фадеева С.С.[2]

[1]ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза, Россия;
[2]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Введение/цель

Лечение анкилозирующего спондилита (АС) представляет сложную задачу. Поскольку у ряда пациентов имеется тяжелое течение заболевания и его неуклонное прогрессирование, пациенты нуждаются в комбинированной базисной терапии и генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП). Цель – проанализировать эффективность и безопасность применения голимумаба (ГЛМ) при АС.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 10 больных с АС (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст – 32,8 года), 2-й рентгенологической стадии, HLA-B27-позитивных, получавших амбулаторно и в стационаре ГЛМ в дозе 50 мг подкожно один раз в месяц вместе с сульфасалазином 2000 мг в сутки, нимесулидом 200 мг в сутки в течение 48 нед. Показаниями к назначению ГЛМ явились неэффективность предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), наличие у 3 пациентов увеита и у 4 – коксита. Трое пациентов ранее получали инфликсимаб, но в связи с ускользанием эффекта переведены на ГЛМ. В клинике у всех пациентов с АСА отмечался сакроилиит II стадии, у половины больных – поражение позвоночника, у всех – внеаксиальные проявления: асимметричные артриты голеностопных, коленных суставов, у четверых – коксит, у 1/2 пациентов отмечались энтезиты: ахиллобурсит, трохантерит, подошвенная энтезопатия. У трех больных наблюдались внескелетные проявления – увеиты. У всех пациентов исходно и через 24 и 48 нед оценивались индексы BASDAI, BASFI, число припухших суставов (ЧПС), показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ) крови. Улучшение состояния определялось по критериям ASAS, эффективность терапии оценивалась по динамике функциональных тестов.

Результаты/обсуждение

При анализе исходно у всех пациентов отмечалось высокая степень активности заболевания: индексы BASDAI и BASFI составили 6,8 и 5,5 соответственно, в результате лечения частичная ремиссия отмечена у 30% больных, улучшение – у 70%. Уменьшение боли и скованности в позвоночнике было достигнуто после инъекции. Через 24 нед подкожного введения ГЛМ отмечался значимый клинико-лабораторный эффект у 7 из 10 больных. В результате лечения ГЛМ с сульфасалазином и НПВП к 48-й неделе наблюдения снизился индекс BASDAI с 6,8 до 2,9, ЧПС уменьшилось с 5,2 до 1,9, уменьшились проявления энтезита. Индекс BASFI снизился с 5,5 до 2,2, отмечено снижение СОЭ с 52 до 28 мм/ч, уровень СРБ снизился с 44,3 до 22,1 г/л. Отмечено снижение потребности в НПВП. Наибольшая объективность наблюдалась у больных АС с энтезитами и поражением позвоночника, значительно уменьшился увеит. Местных и системных нежелательных реакций на фоне терапии ГЛМ не отмечено. При динамическом наблюдении пациентов 2 раза в году фтизиатром с использованием диаскин-теста, пробы Манту и рентгенографии органов грудной клетки латентная туберкулезная инфекции не была выявлена.

Выводы/заключение

Таким образом, терапия ГЛМ совместно с сульфасалазином и НПВП продемонстрировала эффективность по изучаемым показателям активности заболевания и привела к выраженному улучшению состояния.

ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Кондратьева Л.В., Попкова Т.В.

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

Введение/цель

Уточнить первичную заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа у больных ревматоидным артритом (РА) и сравнить распространенность традиционных факторов риска (ФР) и сердечно-сосудистых осложнений в подгруппах пациентов с нарушениями углеводного обмена и без них.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 158 больных РА. Критерии включения: достоверный диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010 г.), возраст на момент постановки диагноза ⩾45 лет, длительность заболевания в момент исследования >12 мес, наличие информированного согласия. Критерии исключения: сопутствующий СД 1-го типа, диагноз «СД 2-го типа», установленный до дебюта РА или одновременно с ним. Медиана возраста пациентов составила 62 [57; 68] года. Большинство больных имели умеренную (41,8%) и высокую (39,9%) активность РА по индексу DAS28. Регистрировали новые случаи СД 2-го типа и наличие гипергликемии в момент обследования. Традиционные ФР развития СД 2-го типа оценивали по опроснику Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form (FINDRISK). Как возможные дополнительные ФР рассматривали наличие в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда и операций по его реваскуляризации, острых нарушений мозгового кровообращения) и прием лекарственных препаратов: глюкокортикоидов (ГК), бета-адреноблокаторов (БАБ), статинов.

Результаты/обсуждение

Медиана длительности РА составила 8 [3; 10] лет, суммарный срок наблюдения всех пациентов – 1189 лет. СД 2-го типа развился у 11 (7,0%) больных, что соответствовало заболеваемости – 9,3 случая на 1000 пациенто-лет. Пациенты с СД 2-го типа имели большее число ФР по опроснику FINDRISK (6 [5; 7] против 5 [4; 5]; p<0,01), чаще переносили инфаркт миокарда и операции по его реваскуляризации (27,3% против 2,7%; p<0,01) и принимали БАБ (72,7% против 33,3%; p<0,05), чем больные без СД. У 16 (10,1%) больных РА при обследовании выявлена гипергликемия натощак. Пациенты с гипергликемией чаще, чем больные с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови, имели ожирение (50,0% против 29,8%), но реже принимали ГК (18,8% против 47,3%; p<0,05 для всех). Эпизоды повышения концентрации глюкозы в анамнезе были у 100% больных СД 2-го типа, у 43,8% пациентов с гипергликемией и у 19,1% – с нормогликемией (p<0,05).

Выводы/заключение

Высокая заболеваемость СД 2-го типа при РА ассоциируется с наличием комплекса традиционных ФР и тяжелым поражением коронарных артерий, в то время как гипергликемия натощак – с отдельными ФР нарушений углеводного обмена, прежде всего с ожирением. Дополнительный вклад в развитие СД 2-го типа при РА может вносить применение определенных сопутствующих лекарственных препаратов, таких как БАБ.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РИТУКСИМАБА И ЦИКЛОФОСФАМИДА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Конева О.А., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.

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

Введение/цель

Циклофосфамид (ЦФ) рассматривается в качестве препарата выбора для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ) у пациентов с системной склеродермией (ССД). Однако, по данным литературы, на фоне его применения отмечено небольшое и временное улучшение со стороны легочного фиброза, в связи с чем продолжается поиск новых более эффективных препаратов, среди которых большое внимание уделяется ритуксимабу (РТМ). Цель – сравнить влияние ЦФ и РТМ на клинические проявления и активность ССД и безопасность их применения в открытом проспективном нерандомизированном исследовании.

Материал и методы

В исследование включено 107 пациентов с достоверным диагнозом ССД с признаками ИПЛ по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Все пациенты получали ГК в средних и низких дозах; 36 пациентов (группа А) получали ЦФ парентерально 12±6 мес, суммарно 10,6±5 г (средний возраст – 47±12 лет, женщины – 92%, давность ССД – 5,0±4,8 года, диффузная/лимитированная формы – 1,6/1); 71 пациент (группа В) получали РТМ суммарно 1,43±0,66 г за 13,2±2 мес (средний возраст – 46±13 лет, женщины – 83%, давность ССД – 5,6±4,4 года, диффузная/лимитированная формы – 1,4/1), из них 32 (45%) РТМ был добавлен к иммуносупрессантам из-за недостаточной их эффективности. В динамике оценивались форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ, %), модифицированный кожный счет (КС, баллы), индекс активности (ИА, баллы), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА по данным эхокардиографии), наличие нарушений ритма и проводимости сердца по данным электрокардиографии.

Результаты/обсуждение

В группах А и В на фоне терапии отмечено достоверное снижение КС (в группе А с 11,2±9,8 до 7,9±6,8, p=0,009, в группе В с 11,3±9,6 до 8,0±6,6, p=0,001) и ИА (в группе А с 2,8±2 до 1,4±1,17, p=0,000165, в группе В с 2,8±1,8 до 1,3±1,1, p=0,001). Повышение ФВ ЛЖ (61,8±7,3 и 63,6±7,3, p=0,02) выявлено только у пациентов, получавших РТМ. При оценке динамики ФЖЕЛ в обеих группах отмечалось достоверное ее увеличение (в группе А с 80,5±20,1 до 85,9±20,5, p=0,034, в группе В с 77,3±20 до 82,6±21, p=0,000045), медиана прироста в группе А составила 5,4 [-0,6; 12,3], в группе В – 5,3 [0,1; 10,2]. Повышение ФЖЕЛ на 10% и более в группе А выявлено у 11,31% пациентов, что превысило данный показатель в группе В (20%; p=0,2). Снижение ФЖЕЛ ⩾10% с одинаковой частотой наблюдалось в обеих группах (6%). Динамики остальных оцениваемых показателей за период наблюдения не отмечено. Переносимость терапии была лучше в группе, получающей РТМ: на фоне терапии РТМ неблагоприятные реакции развивались у достоверно меньшего числа пациентов (14%; n=11), по сравнению с группой, получающей ЦФ (53%, n=19; p=0,0000).

Выводы/заключение

Оба препарата эффективно уменьшали индурацию кожи и активность ССД, достоверно улучшали ФЖЕЛ. Однако применение ЦФ в течение года несколько чаще приводило к клинически значимому нарастанию ФЖЕЛ, что, вероятно, могло быть обусловлено низкой кумулятивной дозой РТМ. Переносимость терапии РТМ была лучше по сравнению с ЦФ. Полученные данные обосновывают возможность назначения анти-В-клеточной терапии как в качестве препарата первого ряда для лечения ИПЛ у больных ССД, так и в случае неэффективности или плохой переносимости ЦФ, особенно при наличии кардиопатии.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Конева О.А., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.

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

Введение/цель

Ритуксимаб (РТМ) рассматривается в качестве перспективного препарата для лечения интерстициального поражения легких (ИПЛ) при системной склеродермии (ССД). Цель – сравнить динамику показателей легочной функции и кожного фиброза на фоне применения РТМ в комбинации с иммуносупрессантами и в качестве монотерапии у больных ССД с ИПЛ в открытом проспективном нерандомизированном исследовании.

Материал и методы

В исследование включено 90 пациентов с достоверным диагнозом ССД, имевших признаки ИПЛ по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Все пациенты получали глюкокортикоиды в средних и низких дозах. Группа А (n=45; средний возраст – 47,4±11,6 года, женщины – 82%, давность ССД – 4,6±3,5 года, диффузная/лимитированная формы – 1,3/1) получала РТМ суммарно 3,1±1,2 г в комбинации с иммуносупрессантами: 27 (60%) – микофенолата мофетил, 16 (35,6%) – циклофосфамид, 2 (4,4%) – метотрексат. Группа В (n=45; средний возраст – 45,0±15 года, женщины – 82%, давность ССД – 6,7±5,6 года, диффузная/лимитированная формы – 1,5/1), получала монотерапию РТМ суммарно 2,7±1 г. Пациенты обеих групп были сопоставимы по взрасту, полу, форме ССД, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), кумулятивной дозе РТМ. Период наблюдения составил 42 мес. В динамике оценивались ФЖЕЛ, ДСЛ, модифицированный кожный счет (КС, баллы), индекс активности (ИА, баллы).

Результаты/обсуждение

На фоне терапии в обеих группах отмечено достоверное снижение КС (в группе А с 11,0±9,3 до 7,2±5,6, p=0,00034 и в группе В с 11,5±9,3 до 5,6±4,2, p=0,000002) и ИА (в группе А с 3,2±1,9 до 1,6±1,3, p=0,00011, в группе В с 2,7±1,6 до 1,2±0,98, p=0,000000), нарастание ФЖЕЛ (в группе А с 76±20,3 до 82,7±22,5, p=0,00017, в группе В с 77,8±19,7 до 86,8±19,7 p=0,00001) и стабилизация ДСЛ. Медиана прироста ФЖЕЛ (в группе А – 5,7 [0; 11,2], в группе В – 8,3 [1,1; 15,4]), клинически значимое нарастание и снижение ФЖЕЛ [в группе А у 14 (31%), в группе В у 17 (38%)] и ДСЛ [в группе А у 3 (7%), в группе В у 5 (11%)], динамика КС и ИА значимо не различались между группами.

Выводы/заключение

Применение РТМ у больных ССД с ИПЛ как в комбинации с иммуносупрессантами, так и в виде монотерапии эффективно уменьшало индурацию кожи и активность ССД, улучшало или стабилизировало легочную функцию. Отсутствие статистически значимых различий в динамике оцениваемых показателей между группами обосновывают возможность назначения РТМ в виде монотерапии, что особенно актуально у пациентов с плохой переносимостью или противопоказаниями для назначения иммуносупрессантов.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ПРЕДИКТОРЫ И МАРКЕРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Краснова Т.В.[1], Соломанников В.М.[2]

[1]Университетская клиническая больница №3, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

[2]ООО «Инновационные эндоваскулярные технологии», Москва, Россия

Введение/цель

Поражение легких при РА отмечается в 60–80% случаев. Особым вариантом поражения легких является интерстициальная болезнь легких при РА (RA-ILD). На данный момент не существует достоверных предикторов или маркеров ее развития. Цель – ретроспективный анализ выборки пациентов с РА, проходивших лечение в Клинике им. Е.М. Тареева, с поиском маркеров легочного поражения в рамках РА.

Материал и методы

В исследование были включены 52 человека, в том числе 40 (76,9%) женщин, средний возраст – 59,8±12,5 года, продолжительность заболевания – 12±10,5 года, 83% – серопозитивные (79% – по РФ, 29% – по АЦЦП, 21% – по antiMCV). Критерием включения было наличие у пациента скрининговой мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в сочетании с определением функции внешнего дыхания (ФВД) в отсутствие признаков сопутствующего инфекционного заболевания. В зависимости от наличия хронического заболевания легких в анамнезе, жалоб, физикальных находок, изменений в легких по КТ, для каждого пациента были вычислены индивидуальные коэффициенты (k). Пациенты были подразделены К-средних: группа 1 (34 пациента, k<7), группа 2 (18 пациентов, k [7, 16]) Проверка на нормальное распределение – критерий Колмогорова–Смирнова, для нормально распределенных величин – t-критерий для двух независимых выборок, анализ частот – метод Wilson.

Результаты/обсуждение

В группе 2 соотношение женщин и мужчин составило 1:1 (45% [25; 66]), что (Wilson, p=0,2) отличается от группы 1 (12% [5; 27]). Возраст не является предиктивным фактором для развития RA-ILD (t, 0,6). Суммарно частота жалоб на симптомы со стороны органов дыхания была выше 89% [67; 97; 95%] в группе 2 vs 1 18% [8; 34; 95%]. Кашель наблюдался в группе 2 в 61% случаев [39; 80] vs 1 3% [0,52; 15]. Одышка как симптом чаще выявлялась в группе 2 – 83% [61; 94] vs 1 15% [6; 30]. Группы не различались по частоте возникновения предшествующих РА болезней легких (Wilson, 0,25). Длительность этих заболеваний и их продолжительность не имели прогностической значимости (t, 0,44, 0,7). Группы не различались по количеству принимаемых иммуносупрессивных препаратов (t, 0,57) и по длительности терапии (t, 0,41). В группе 2 (44% [26; 65]) чаще выявлялись antiMCV (Wilson, 0,05) и высокие значения титра РФ (t, 0,1): 562 [262; 812] vs 207 [107; 307]. Интерстициальное поражение чаще наблюдалось в группе 2 и соответствовало паттерну ОИП: базальные отделы во 2-й группе – 67 [44; 84] % vs 25 [15; 43] % в 1-й группе (Wilcoxon, 0,05), билатерально во 2-й группе – 56 [34; 75] %

vs 15 [6; 30] % в 1-й группе (Wilcoxon, 0,05) и чаще субплеврально (P=0,05, Wilson) во 2-й группе – 72 [49; 88] % vs 21 [10; 37] % в 1-й группе. Тесты ФВД не показали значимых отличий между двумя группами.

Выводы/заключение

Мужской пол, но не возраст, является независимым предиктором и фактором риска развития RA-ILD. При наличии легочной симптоматики велика вероятность наличия изменений по типу ОИП. ФВД не является надежным методом диагностики при РА. Данные общего и биохимического анализа крови не могут предоставить необходимой информации. Высокие титры ревматоидного фактора, наличие antiMCV антител являются независимыми предиктивными маркерами. Наличие болезней легких, предшествующих развитию РА, а также длительность их течения не коррелируют с наличием поражения легких. Ни количество принимаемых иммуносупрессивных препаратов, ни длительность их приема не являются самостоятельными предиктивными маркерами.

СУБПОПУЛЯЦИИИ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Курочкина Ю.Д., Королев М.А., Банщикова Н.Е., Акимова А.А., Омельченко В.О., Летягина Е.А., Суровцева М.А., Лыков А.П., Повещенко О.В.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний. Дендритные клетки (ДК) играют важную роль в патогенезе РА как основные антигенпрезентирующие клетки. В настоящее время выделяют две основные популяции ДК: миелоидные (мДК) и плазмоцитоидные (пДК). Также важную роль в патогенезе РА играют В-клетки как клетки-антителопродуценты. В настоящее время доказано, что вероятность достижения низкой активности заболевания и клинико-лабораторной ремиссии максимальна в самом раннем периоде заболевания и у тех пациентов, которым базисная противовоспалительная терапия ранее не проводилась. В связи с этим существует необходимость разработки дополнительных критериев, а также биомаркеров раннего артрита.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с РА. Диагноз РА устанавливался на основании критериев ACR/EULAR 2010 г. и ACR 1987 г. Пациенты с РА были разделены на группу с ранним артритом (длительность заболевания ⩽1 года, 30 человек) и 30 пациентов с развернутым РА. В качестве группы сравнения выступили 30 человек с остеоартритом (ОА), как с заболеванием с низким уровнем системного воспаления. Субпопуляции ДК в периферической крови определяли методом проточной цитометрии с использованием соответствующих антител. Фенотип клеток CD3-CD14CD19-HLA-DR+CD11c+CD123- соответствовал мДК, а CD3-CD14+CD19-HLA-DR+CD11c-CD123+ соответствовал пДК.

Результаты/обсуждение

Пациенты с РА достоверно отличались от группы сравнения по относительному содержанию мДК, причем большее количество мДК было выявлено среди пациентов с ранним РА. У больных с РА в целом по сравнению с пациентами с ОА отмечается повышенное содержание В-лимфоцитов, причем преобладание данной популяции приходится на группу больных с ранним РА, как и в отношении ДК. Пациенты с ранним РА до начала приема базисной терапии характеризовались высоким уровнем содержания мДК в периферической крови. Через 3 мес после лечения отмечалось достоверное снижение мДК, а через 6 мес их количество снижалось до уровня контроля, что было ассоциировано со снижением активности заболевания. При этом уровень пДК у больных с ранним РА как до начала терапии, так и на фоне лечения оставался неизменным и сопоставимым с данными у пациентов с ОА, что свидетельствует о меньшей вовлеченности этой субпопуляции в патогенез РА.

Выводы/заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о преобладании субпопуляции мДК и В-лимфоцитов у пациентов с ранним РА. Кроме того, изменение количества мДК и В-клеток на фоне терапии ассоциировано с активностью заболевания и позволяет предположить, что мДК являются мишенью воздействия болезнь-модифицирующих препаратов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Кусевич Д.А.[1], Насонов Е.Л.[1, 2], Олюнин Ю.А.[1]

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;*
[2]*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение/цель

Существующие в настоящее время противоревматические препараты могут оказывать несбалансированное воздействие на отдельные компоненты воспалительного процесса, что в ряде случаев приводит к недостаточно корректной оценке статуса больного при использовании суммарных индексов активности. Цель – сопоставить результаты оценки эффективности ритуксимаба (РТМ) у больных ревматоидным артритом (РА) при использовании различных индексов активности болезни.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с активным РА, наблюдавшиеся в 23 медицинских центрах Российской Федерации. На момент включения число припухших суставов (ЧПС) у них составляло ⩽8, число болезненных суставов (ЧБС) ⩽8 и/или скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену ⩽28 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) ⩽7 мг/л, антител к циклическому цитруллинированному пептиду ⩽20 ед/мл, ревматоидного фактора – выше верхней границы нормы. Больные были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1. В основной группе назначался метотрексат (МТ) в среднем по 15 мг в неделю и РТМ внутривенно по 600 мг в 1-й и 15-й день. Пациенты контрольной группы получали МТ в средней дозе 15 мг в неделю и плацебо в 1-й и 15-й день. Если через 15 нед у больного не отмечалось 20% уменьшения ЧПС и ЧБС, предусматривалось назначение другого базисного противовоспалительного препарата.

Результаты/обсуждение

В исследование включено 159 больных РА (141 женщина и 18 мужчин). Средний возраст больных составил 51,4±11,8 года, медиана длительности РА – 2,8 [0,6; 5,8] года. На момент включения у 158 больных была высокая и у одного – умеренная активность по DAS28. SDAI и CDAI во всех случаях определяли исходную активность как высокую. Через 6 мес после введения РТМ ремиссия по DAS28 отмечалась в 9%, низкая активность – в 7%, умеренная – в 47% и высокая – в 37% случаев, по SDAI – в 7; 12; 34 и 47%, по CDAI – в 7; 11; 30 и 52% соответственно. В контрольной группе по DAS28 – в 2; 2; 38 и 58%, по SDAI – в 2; 4; 35 и 59%, по CDAI – в 2; 6; 29 и 63% соответственно. Через 6 мес в группе пациентов, у которых был достигнут целевой уровень активности (ремиссия или низкая активность по DAS28), ЧПС в 12 случаях было равно 0, в трех – 1 и в одном – 2. ЧБС в этой группе было равно 0 в 9 случаях и у 7 пациентов варьировало от 1 до 14. Уровень СРБ в 14 случаях был в пределах нормы и в 2 – повышен. СОЭ у всех была нормальной. Индекс SDAI через 6 мес показал целевой уровень активности у 18 больных, получавших РТМ. У 12 из них ЧПС было равно 0, у четверых – 1 и у двоих – 2. У 9 ЧБС составило 0, у остальных варьировало от 2 до 5. Уровень СРБ был нормальным у 15, СОЭ – у всех больных. CDAI соответствовал целевому уровню у 17 больных. У 12 из них ЧПС равнялось 0, у троих – 1, у двоих – 2. Уровень СРБ был нормальным у 14 больных, СОЭ – у всех. В настоящей работе при использовании индексов DAS28, SDAI и CDAI для оценки статуса больных РА, которым проводилось лечение РТМ, были получены сопоставимые результаты по числу пациентов, у которых через 6 мес после введения препарата была достигнута ремиссия или низкая активность заболевания. Группы пациентов, достигших целевого уровня активности по DAS28, SDAI и CDAI, не имели существенных различий по величине показателей, характеризующих остаточную воспалительную активность, включая ЧПС, ЧБС, СОЭ, СРБ.

Выводы/заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что ни один из трех индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI) не имеет существенных преимуществ при оценке эффективности РТМ.

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Лукина Г.В., Кулакова П.И., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Савенкова Н.А., Волнухин Е.В., Ковшик А.Н.

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

Введение/цель

Анкилозирующий спондилит (АС) тесно связан с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Около 46% пациентов с ВЗК страдают от различных поражений опорно-двигательного аппарата. У пациентов с ВЗК достаточно часто развивается периферический артрит (10–20%), сакроилиит (10–20%) и передний увеит (0,5–3%). Примерно у каждого второго пациента с аксиальным спондилоартритом обнаруживается субклиническое (гистологически подтвержденное) воспаление кишечника, а у 5–10% субклиническое воспаление превращается в болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК). Для диагностики ВЗК, как правило, используется колоноскопия, также дополнительным методом является определение уровня фекального кальпротектина (ФК). Концентрация ФК напрямую зависит от нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника и имеет прямую связь с активностью воспалительного процесса. Концентрация ФК коррелирует с клиническими, эндоскопическими и гистологическими показателями активности ВЗК. Известно, что уровень ФК увеличивается у 2/3 пациентов с АС и тесно связан с параметрами, отражающими более высокую активность болезни. Цель – оценить частоту встречаемости ВЗК у пациентов с АС.

Материал и методы

Обследовано 36 больных с достоверным диагнозом АС, среди них мужчин – 24 (67,7%), женщин – 12 (33,3%), средний возраст составил 37,7±14,8 года, средняя продолжительность заболевания – 11,4±8,7 года. Всем больным проводились исследования СОЭ, СРБ, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и количественный анализ уровня ФК с использованием метода латеральной иммунохроматографии с применением экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue. Диапазон измерения: 95–1800 мкг/г кала.

Результаты/обсуждение

У большинства пациентов с АС отмечалась высокая активность заболевания, среднее значение BASDAI – 5,6±1,9, ASDAS-СРБ – 4,8±1,5. Повышенные значения ФК имели 30 (83,3%) пациентов с АС: 15 (41,7%) пациентов – более 1800 мкг/г, 15 (41,7%) – от 100 до 1800 мкг/г, остальные 6 (16,7%) пациентов имели уровень ФК <100 мкг/г. В большинстве случаев у пациентов с высокими значениями ФК (>100 мкг/г) отмечался более высокий уровень СРБ (среднее значение 17,6 мг/л). У 12 (34%) пациентов были диагностированы ВЗК: у 7 (19,4%) пациентов – БК и у 5 (13,9%) пациентов – ЯК, в остальных случаях (66,7%) патологии кишечника не выявлено. В большинстве случаев у пациентов с ВЗК уровень ФК составил >1800 мкг/г (8 пациентов – 66,6%).

Выводы/заключение

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с уровнем ФК >100 мкг/г отмечалась высокая активность АС. В большинстве случаев ВЗК были диагностированы у пациентов с уровнем ФК >1800 мкг/г.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

Мещеряков А.О., Журавлева М.О., Ткаченко И.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Введение/цель

Проблема воспалительных заболеваний суставов, в частности реактивного артрита (РеА), приобретает огромное медико-социальное значение, определяемое широкой распространенностью и быстрым развитием функциональных нарушений при поражении суставов нижних конечностей. Изучение качества жизни (КЖ) больных РеА позволит получить информацию о состоянии физического, психологического и социального функционирования пациентов. Цель – оценить качество жизни пациентов с РеА и выраженность депрессивного синдрома.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с РеА, диагностированным на основании критериев, принятых на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. Медиана возраста составила 41 год, нижний и верхний квартили были равны 37,25 и 52,75 года соответственно. Женщин наблюдалось значительно больше (90%), чем мужчин (10%). Больные были разделены на группы в зависимости от течения процесса. В первую группу вошли пациенты с острым (n=10), во вторую – с затяжным (n=10), в третью – с хроническим (n=13) РеА. Все пациенты получали амбулаторно комплексное лечение, включающее коррекцию иммунного статуса, антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты. Контрольная группа включала 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. КЖ больных оценивалось по шкале SF-36, а интенсивность депрессивного синдрома – по шкале депрессии Бека. Для статистической обработки применяли ППП Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты/обсуждение

При оценке КЖ по опроснику SF-36 отмечалось наличие статистически значимых различий между вышеуказанными группами по общему физическому и психологическому компонентам здоровья. Наибольшие их значения наблюдались в группе с острым РеА (общий физический компонент Me=68,1; Q1=56,8; Q3=73,5, общий психологический компонент Me=74,8; Q1=67,1; Q3=78,1), а наименьшие — в группе с хроническим РеА (общий физический компонент Me=42,8; Q1=32,8; Q3=45,3, общий психологический компонент Me=56,9; Q1=51,3; Q3=59,9; p<0,01). Прямо пропорционально и статистически достоверно ухудшались в зависимости от длительности течения РеА и были значительно ниже, чем в контрольной группе, такие показатели КЖ, как физическое функционирование, интенсивность боли при повседневной активности и общее здоровье. При оценке психического здоровья наиболее значимо страдали жизненная и социальная активность, состояние психического здоровья в виде депрессивных и тревожных переживаний при хроническом, в меньшей степени при затяжном и остром РеА (p<0,05). В I группе у 4 пациентов наблюдался субдепрессивный синдром, а у 1 – депрессивный синдром умеренной степени (шкала депрессии Бека: Me=9; Q1=7; Q3=13). Во II группе у 2 пациентов наблюдался депрессивный синдром умеренной степени (шкала депрессии Бека: Me=7; Q1=2,5; Q3=12). В III группе у 5 пациентов наблюдался субдепрессивный синдром, а у 4 – депрессивный синдром умеренной степени (шкала депрессии Бека: Me=8; Q1=11; Q3=15).

Выводы/заключение

Таким образом, наиболее низкое КЖ наблюдалось у больных РеА при более длительном течении заболевания, как по физическому, так и по психологическому компонентам здоровья, депрессивный и субдепрессивный синдром чаще выявлялся в группе пациентов с острым и хроническим РеА. Изучение показателей КЖ и психологического профиля больных РеА позволяет получить дополнительную информацию о течении заболевания и эффективности проводимой терапии.

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ И РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Муравьева Н.В., Тарасова Г.М.
Белов Б.С., Черкасова М.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Для диагностики инфекций в настоящее время широко используется прокальцитониновый тест (ПКТ). Поскольку в ревматологии по-прежнему остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики между высокой активностью ревматического заболевания (РЗ) и развитием инфекционного процесса, можно предполагать, что определение уровня ПКТ будет способствовать решению данного вопроса. Цель – оценить значимость ПКТ в качестве специфического маркера инфекций у больных РЗ.

Материал и методы

Ретроспективно изучены истории болезни и амбулаторные карты 200 больных (127 женщин и 73 мужчины, средний возраст – 34,6±20,3 года), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой преимущественно в связи с воспалительными РЗ, в том числе с системной красной волчанкой (СКВ) – 50, ревматоидным артритом (РА) – 36, болезнью Стилла взрослых (БСВ) – 9, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 35, АНЦА-ассоциированными васкулитами – 13, подагрой – 4, прочими РЗ – 41. У 12 больных РЗ было исключено (у 6 из них диагностированы миелопролиферативные заболевания). Концентрацию ПКТ в крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе CobasE 411 (Roshe, Швейцария).

Результаты/обсуждение

Инфекционный процесс диагностирован у 97 больных: генерализованный – у 13, локальный – у 84. В зависимости от выраженности интоксикационного синдрома локальные инфекции разделены на тяжелые (у 41 пациента) и легкие (у 43 пациентов). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути (n=30), мочевыделительная система (n=15), а также кожа, слизистые оболочки и мягкие ткани (n=14). У больных с генерализованной инфекцией медиана (Me) уровня ПКТ составила 3.6 нг/мл [25-й; 75-й перцентили – соответственно 1,47; 11]. У 9 пациентов этой группы уровень ПКТ превысил 2 нг/мл, у 4 пациентов – 10 нг/мл. При тяжелой локальной инфекции Me ПКТ составила 0,33 [0,17; 1,1] нг/мл, при легкой локальной инфекции – 0,13 [0,075; 0,169] нг/мл. У больных без инфекции Me ПКТ составила 0,14 [0,09; 0,23] нг/мл, при этом более высокие значения ПКТ выявлены при БСВ (0,38 [0,12; 0,53] нг/мл), системной форме ЮРА (0,17 [0,16; 0,5] нг/мл) и СКВ (0,11 [0,09; 0,18] нг/мл). У больных с генерализованной инфекцией уровень ПКТ был значимо выше по сравнению с пациентами без инфекции (p<0,00001), а также с легкой и тяжелой локальной инфекцией (p<0,0001 и p<0,002 соответственно). Получены значимые различия уровней ПКТ у больных с тяжелой локальной инфекцией и пациентов без инфекции (p<0,001). Вместе с тем показатели ПКТ у больных с легкой локальной инфекцией и у пациентов без инфекции значимо не различались (p>0,2).

Выводы/заключение

Определение ПКТ способствует дифференциальной диагностике РЗ, протекающих с высокой воспалительной

активностью, и развития генерализованных или тяжелых локальных инфекций. Однако требуются дальнейшие исследования с целью определения пороговых значений ПКТ при различных РЗ.

ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОДНОГО АРТРИТА СРЕДИ БОЛЬНЫХ г. ТУЛЫ ЗА ПЕРИОД 1995–2019 гг.

Никитина Е.С.[1], Плахова А.О.[1], Сороцкая В.Н.[1], Вайсман Д.Ш.[2]
[1]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; [2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Изучить динамику временного интервала между появлением первых симптомов ревматоидного артрита (РА) и постановкой диагноза за период 1995–2019 гг.

Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации и опрос 70 пациентов с достоверным диагнозом РА, находящихся на диспансерном наблюдении в одной городской поликлинике г. Тулы. Средний возраст пациентов 63±13 лет, средняя продолжительность болезни – 11 лет.

Результаты/обсуждение

При анализе временного интервала между появлением первых симптомов и постановкой диагноза прослеживалась следующая динамика: за период 1995–2000 гг. время составило 29 мес, в 2000–2005 гг. – 21,7 мес, в 2005–2010 гг. – 31 мес. Прослеживается положительная динамика срока постановки диагноза с 2010 г. Так, за период 2010–2015 гг. для постановки диагноза понадобилось 16,8 мес, 2015–2019 гг. – 3,6 мес.

Выводы/заключение

Проведенный анализ показал, что в целом за период 1995–2019 гг. отмечается уменьшение временного интервала, необходимого для постановки диагноза РА. За период 2015–2019 гг. на постановку диагноза уходит всего 3,6 мес, что может говорить о совершенствовании ранней диагностики РА и повышении уровня медицинской помощи больным.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ДЕПОНИРОВАНИЯ ПИРОФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, ПОДАГРЫ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Новикова А.М., Елисеев М.С., Желябина О.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Болезнь депонирования пирофосфатов кальция (БДПК) – заболевание, которое ввиду неспецифичности симптомов и многоликости форм зачастую протекает скрыто, принимая облик других ревматических и неревматических заболеваний. Цель – демонстрация клинического случая дифференциальной диагностики БДПК с системной склеродермией (ССД), подагрой и ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы

Пациента М., 53 лет, с 2007 г. (41 год) стали беспокоить боли в суставах стоп, развился олигоартрит, с вовлечением плюснефаланговых суставов, проксимальных межфаланговых суставов стоп, асимметричный, в сочетании с феноменом Рейно, подтвержденным капилляроскопически. Был предположен диагноз – ССД. Неоднократно в анализе крови специфические антитела – АНФ-Hep2, Scl-70; антицентромерные антитела – отрицательно, в связи с чем диагноз ССД был отвергнут. Сохранялись стойкие артралгии, периодически развивался олигоартрит мелких суставов стоп. Проводилась дифференциальная диагностика с РА: РФ, АЦЦП – отрицательны. В 2009 г. выявлена гиперурикемия до 500 мкмколь/л, был выставлен диагноз подагры, назначена уратснижающая терапия – аллопуринол 400 мг/сут. От приема нестероидных противовоспалительных препаратов отказывался в связи с отягощенным аллергоанамнезом (лорноксикам, мелоксикам, нимесулид – отек Квинке). С 2010 г. стабильно низкий уровень мочевой кислоты (до 300 мкмоль/л), тем не менее артриты продолжают рецидивировать, с 2013 г. вовлекаются локтевые, коленные суставы, с развитием острых приступов артрита, которые спонтанно купировались. В 2015 г. госпитализация в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. При обследовании, по данным ультразвукового (УЗИ) и рентгенологического исследования суставов, нет изменений, характерных для подагры, выявлены признаки хондрокальциноза по данным рентгенографии стоп и УЗИ коленных суставов. По данным трехкратного исследования синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе кристаллы мочевой кислоты не выявлены, подтверждено наличие кристаллов пирофосфата кальция (ПФК). Таким образом, имеют место острые приступы асимметричного олигоартрита, признаки хондрокальциноза по данным лучевой диагностики и подтверждено наличие кристаллов ПФК (классификационные критерии McCarty), выставлен диагноз – болезнь депонирования пирофосфатов кальция.

Результаты/обсуждение

Особенностью данного случая является наличие у пациента с достоверным диагнозом БДПК отдельных симптомов других ревматических заболеваний – подагры, ССД, РА, что послужило причиной поздней диагностики БДПК.

Выводы/заключение

В круг диагностического поиска для пациентов с недифференцированным артритом, помимо подагры, системных заболеваний соединительной ткани, ревматоидного и реактивного артритов и спондилоартритов необходимо включать БДПК. Наряду с лабораторными и инструментальными методами должно проводиться рутинное исследование синовиальной жидкости в поляризационном микроскопе.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ С РАЗНОЙ ДИНАМИКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ЗА 5-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Конева О.А., Гарзанова Л.А., Десинова О.В., Старовойтова М.Н.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изме-

нениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов. Плохой прогноз ССД ассоциируется с тяжелым поражением внутренних органов и диффузным поражением кожи, причина смерти в 55% случаев связана со склеродермическим поражением внутренних органов, из них на долю интерстициального поражения легких (ИПЛ) приходится 19%. Для определения активности ССД наиболее популярным на сегодняшний день является индекс, предложенный Европейской группой по изучению ССД (European Scleroderma Study Group – EscSG). Цель – оценить взаимосвязь индекса активности (ИА) и течение ИПЛ у больных ССД за 5-летний период наблюдения.

Материал и методы

В исследование было включено 77 пациентов с достоверным диагнозом ССД и ИПЛ (средний возраст на момент включения составил 46,2±13,4 года; давность заболевания от первого не-Рейно синдрома – 7,4±6,6 года, 69% с лимитированной формой; женщины составили 93%). Длительность наблюдения составила 58,9±11,4 мес. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=16) с положительной динамикой; 2-я группа (n=39) без динамики и 3-я группа (n=22) с отрицательной динамикой по КТВР. Для оценки активности ССД использовался индекс активности, созданный EscSG.

Результаты/обсуждение

В 50% случаев по данным КТ зарегистрирована стабилизация легочного процесса у больных ССД. Достоверных различий по полу, форме и длительности заболевания не было. Исходно среднее значение ИА в группе 1 составило 1,9±1,8, в группе 2 – 2,0±1,5, в группе 3 – 2,4±1,5, через 5 лет – соответственно 1,7±0,9; 2,1±1,3 и 3,25±2,0. За 5-летний период наблюдения только у больных с отрицательной динамикой ИПЛ произошло достоверное увеличение ИА ($p<0,04$) и среднее его значение в конце исследования было >3 баллов, что свидетельствует об активности заболевания. В конце исследования средние значения ИА в 3-й группе стали достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p<0,01$ и $p<0,04$ соответственно).

Выводы/заключение

Ухудшение рентгенологической картины в легких сопровождалось достоверным повышением общей активности заболевания; таким образом, ИА может использоваться для оценки прогрессирования ИПЛ.

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Омельченко В.О., Летягина Е.А., Курочкина Ю.Д., Акимова А.А., Банщикова Н.Е., Шевченко А.В., Коненков В.И., Королев М.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

Введение/цель

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся формированием необратимых деформаций суставов вследствие потери артикулярного хряща, прогрессирующей костной деструкции с последующей инвалидизацией. Полиморфизм течения РА во многом определяется иммунокомпетентными клетками и их цитокинами, уровень продукции которых регулируется при участии участков генов, сосредоточенных, как правило, в промоторных или интронных областях. Важным в лечении РА является внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволившее достичь значительных успехов в контроле над заболеванием. Между тем 30–40% пациентов не отвечают на терапию ГИБП, что, с учетом высокой стоимости препаратов, еще острее ставит вопрос поиска прогностических маркеров эффективности терапии. Перспективное направление – выявление константных генетических маркеров, позволяющих персонифицировать лечение РА. Цель – проанализировать ассоциацию некоторых однонуклеотидных полиморфизмов в промоторных участках генов цитокинов с анамнезом назначения ГИБП.

Материал и методы

После подписания добровольного информированного согласия в исследование были включены 92 больных РА (84,8% женщин) преимущественно с умеренной и высокой активностью заболевания (медиана DAS28 – 4,08 [3,35; 5,47]). Диагноз соответствовал критериям ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г. Медиана возраста составила 59,0 [50,0; 64,8] года, возраст дебюта заболевания – 48,0 [36,0; 58,0] года. Распределение по степени рентгенологических нарушений: I стадия – 6,5%, II стадия – 31,5%, III стадия – 41,3%, IV стадия – 20,7%. Среди обследованных 28 (30,4%) больных получали различные ГИБП, 64,2% – метотрексат, 8,7% – сульфасалазин, 6,5% – комбинацию метотрексата с сульфасалазином, 5,4% – лефлуномид, 1,1% – азатиоприн. Выявление однонуклеотидных полиморфизмов в промоторных участках генов цитокинов в позициях *TNFA C-863A, TNFA G-308A, TNFA G-238A, IL1 T-31C, IL4 C-590T, IL6 G-174C, IL10 A-1082G, IL10 C-592A* проводилось с помощью рестриктного анализа длин продуктов амплификации. Статистическая обработка результатов включала методы описательной статистики (медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]), непараметрические методы анализа значимости межгрупповых различий, анализ генотипов на соответствие распределению Харди–Вайнберга. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты/обсуждение

Большинство генотипов соответствовало распределению Харди–Вайнберга, однако для полиморфной позиции *TNFA G-238A* показано статистически значимое отклонение от равновесного состояния ($p=0,014$), что может быть связано как с небольшим объемом выборки, так и с особенностями отбора, связанного с заболеванием. У 8 из 28 больных (26,8%), получающих ГИБП, встречался гомозиготный вариант *IL1b-31CC*. В оппозитной группе частота встречаемости данного генотипа была значимо меньше – у 7 из 64 больных (10,9%), $p=0,035$. Генотип *IL10-592AA* чаще встречался у больных, получавших ГИБП (14,3% против 1,6%; $p=0,048$).

Выводы/заключение

Больные с генотипами *IL1b-31CC* и *IL10-592AA* чаще требовали назначения ГИБП, что позволяет говорить о перспективности данных константных генетических маркеров в персонификации терапии РА.

ВЛИЯЕТ ЛИ ОБОСТРЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ НА ДИНАМИКУ УРОВНЯ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА ПРЕДШЕСТВЕННИКА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ПРИЗНАКОВ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Черкасова М.В.

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

Введение/цель

Определить уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), не имеющих признаков сердечной недостаточности (СН), до назначения иммуносупрессивной терапии. Оценить его значение в динамике на фоне проводимой терапии до достижения ремиссии СКВ.

Материал и методы

Включено 15 пациентов с СКВ (87% женщин, медиана возраста на момент включения 31 [29; 33] год) без клинических признаков СН и не получавших иммуносупрессивную терапию. Это были как впервые заболевшие СКВ, так и длительно болеющие пациенты, но отменившие назначенную ранее терапию. Контроль – 39 условно здоровых доноров (87% женщин, 27 [24; 44] лет). Комплексное обследование пациентов с СКВ проводилось дважды: на момент включения и по его завершении, медиана длительности наблюдения – 7 [2; 7] лет. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI-2K, необратимые повреждения – по SLICC/DI. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом электрохемилюминесценции (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный уровень NT-proBNP составлял ⩽125 пг/мл.

Результаты/обсуждение

На момент включения в исследование медиана длительности СКВ составила 1 [1; 7] год, SLEDAI-2K – 10 [8; 20], SLICC/DI – 0 [0; 1] баллов, больные СКВ имели повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с контролем: 150,7 [77,6; 550,2] и 44,6 [29,7; 66,91] пг/мл ($p<0,001$); концентрация NT-proBNP >125 пг/мл обнаружена у 8 (53%) больных СКВ без признаков СН. Всем пациентам инициирована терапия глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, дополнительно 10 (67%) больным назначены цитостатики (циклофосфамид / микофенолата мофетил / азатиоприн) и 3 (20%) – ритуксимаб. К концу периода наблюдения: медиана возраста – 36 [34; 39] лет, длительности СКВ – 8 [7,5; 11] лет, у 14 (93%) пациентов отмечалась стойкая ремиссия, у 1 (7%)– обострение СКВ, SLEDAI-2K – 2 [0; 4] ($p<0,01$), SLICC/DI – 1 [0; 2] балл ($p<0,05$); уровень NT-proBNP не различался с контролем: 26,6 [19,3; 64,9] и 44,6 [29,7; 66,91] пг/мл ($p>0,05$), концентрация NT-proBNP >125 пг/мл обнаружена у 1 пациента (7%). С достижением ремиссии заболевания отмечались снижение и нормализация медианы концентрации NT-proBNP со 150,7 [77,6; 550,2] до 26,6 [19,3; 64,9] пг/мл ($p<0,001$) и частоты его повышенных значений с 53 до 7% ($p<0,05$), не наблюдалось развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе СН. У «нелеченых» больных СКВ уровень NT-proBNP положительно коррелировал с концентрацией креатинина ($r=0,614$; $p<0,05$), мочевины ($r=0,614$; $p<0,05$), толщиной миокарда межжелудочковой перегородки ($r=0,557$; $p<0,05$), отрицательно – с СКФ ($r=-0,579$; $p<0,05$). Ассоциации концентрации NT-proBNP с иммунологическими и клиническими проявлениями СКВ, с маркерами воспаления (СРБ, ИЛ6, ФНОα), традиционными кардиоваскулярными факторами риска не выявлено.

Выводы/заключение

Концентрация NT-proBNP у «нелеченых» пациентов с высокой активностью СКВ без ССЗ, в том числе и СН, была значительно больше, чем в группе контроля, более 50% этих больных имели повышенный уровень NT-proBNP (>125 пг/мл). Ассоциации концентрации NT-proBNP с индексом активности СКВ, иммунологическими и клиническими проявлениями болезни не обнаружено. Взаимосвязь увеличения концентрации NT-proBNP с показателями нарушения функции почек (креатинин, мочевина, СКФ) может свидетельствовать о существовании кардиоренального синдрома при отсутствии признаков СН. Возможно, нормализация уровня NT-proBNP на фоне адекватной иммуносупрессивной терапии позволяет думать о снижении риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СКВ.

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО И АНТИДЕСТРУКТИВНОГО ЭФФЕКТОВ РИТУКСИМАБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОПУТСТВУЮЩЕЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Пиванова А.В.[1], Лукина Г.В.[1], Сигидин Я.А.[1], Смирнов А.В.[1], Глухова С.И.[1], Кузикянц К.Х.[1], Кузнецова А.Ю.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;*
[3]*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение/цель

Проанализировать роль сопутствующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в достижении клинического и антидеструктивного эффектов ритуксимаба (РТМ) у больных ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Клиническая и рентгенологическая оценка 110 пациентов с РА (средний возраст – 51,4±13,06 года, средняя продолжительность болезни – 9,5±8,6 года, средний DAS28 – 6,2±1%, РФ-позитивных – 82%, АЦЦП-позитивных – 92%), получавших РТМ в виде монотерапии (1-я группа), а также в сочетании с метотрексатом (МТ; 2-я группа), лефлуномидом (ЛЕФ; 3-я группа), и группа с другими БПВП – 4-я группа (гидроксихлорохин, сульфасалазин, азатиоприн). Клинический эффект оценивался по критериям EULAR, рентгенологическое прогрессирование – по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Результаты/обсуждение

К 48-й неделе после лечения различными схемами терапии ремиссии достигли 13,15%, низкая степень активности отмечена у 9,21 % пациентов, умеренная – у 40,7%, высокая сохранялась у 36,84 % пациентов. При рентгенологической оценке отсутствие прогрессирования по суммарному баллу отмечено у 60,9%, по счету эрозий – 75,6%, по счету сужения суставной щели – у 67,07% пациентов. При оценке прогрессирования по группам терапии в группе монотерапии по суммарному баллу прогрессирование отсутствовало у 76,92%,

в группе РТМ+МТ – у 54,29%, в группе РТМ+ЛЕФ – у 65,0%, в группе других БПВП – у 50% пациентов. При подсчете эрозий прогрессирование отсутствовало у 76,92%, в группе РТМ+МТ – у 77,14%, в группе РТМ+ЛЕФ – у 75,0%, в группе других БПВП – у 71,43% пациентов. При оценке рентгенологического прогрессирования по сужению суставной щели торможение отсутствовало у 84,62%, в группе РТМ+МТ – у 62,86%, в группе РТМ+ЛЕФ – у 70,00%, в группе других БПВП – у 57,14% пациентов.

Выводы/заключение

Таким образом, можно заключить, что клинический эффект комбинированной терапии МТ+РТМ несколько выше, чем с другими БПВП, тогда как по степени рентгенологического прогрессирования отчетливого различия в зависимости от сопутствующей БПВП не выявлено.

ЧАСТОТА СЕМЕЙНОЙ АГРЕГАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА СРЕДИ БОЛЬНЫХ г. ТУЛЫ

Плахова А.О.[1], Никитина Е.С.[1], Сороцкая В.Н.[1], Вайсман Д.Ш.[2]

[1]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; [2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Изучить частоту семейной агрегации ревматоидного артрита (РА) среди больных г. Тулы в рамках программы диспансерного наблюдения за период 2018–2019 гг.

Материал и методы

В рамках программы диспансерного наблюдения проведены анализ медицинской документации и интервьюирование 70 пациентов (16% мужчин, 84% женщин) с достоверным диагнозом РА, прикрепленных к одному медицинскому учреждению по территориальному принципу.

Результаты/обсуждение

Из 70 пациентов распространенность РА в семьях отметили 15 (21%). Из 15 пациентов у 7 (46%) страдали родители, у 4 (27%) – бабушки/дедушки, у 2 (13%) – родные тети/дяди. РА выявлялся у братьев/сестер в 7% случаев и у детей в 7% случаев.

Выводы/заключение

1. Полученные результаты демонстрируют высокую семейную агрегацию РА среди больных в г. Туле, что говорит о наличии наследственной предрасположенности к РА 2. Необходимо дальнейшее клинико-генетическое исследование пациентов и их родственников для уточнения частоты РА в семьях.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Пленкина Л.В., Симонова О.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Оценить распространенность хронической болезни почек (ХБП) и клинические особенности нефропатий среди пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы

Проанализированы истории болезни 251 пациента (186 мужчин, 65 женщин) ревматологического отделения КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» за период с 2011 по 2018 г. Средний возраст пациентов составил 42±12 года (от 18 до 70 лет). Средняя длительность суставного синдрома – 11±8 лет (от 0 до 39 лет). HLA-B27 был выявлен у 137 пациентов (в 55% случаев). Четверо больных имели АС ранней стадии, 159 – развернутой, 88 – поздней. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные средства. Терапия глюкокортикоидами (в виде «пульс-терапии» или постоянного приема) проводилась 143 пациентам (в 57% случаев); 118 (47%) больных получали базисную терапию синтетическими базисными препаратами; 39 (16%) пациентам проводилась генно-инженерная биологическая терапия.

Результаты/обсуждение

Мочевой синдром был выявлен у 67 (27%) пациентов. Изолированная протеинурия встречалась у 39 (16%) больных, изолированная эрироцитурия – у 19 (8%), изолированная лейкоцитурия – у 3 (1%), мочевой синдром с протеинурией и эритроцитурией имели 7 (3%) пациентов. Мочекаменная болезнь, подтвержденная по УЗИ, была диагностирована у 13 (5%) больных, вторичный системный амилоидоз с поражением почек, верифицированный морфологически (биопсия слизистой оболочки прямой кишки или желудка, нефробиопсия), выявлен у 8 (3,2%) пациентов. Анамнестически и клинически у 5 (2%) пациентов был диагностирован хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у 13 (5%) – хронический гломерулонефрит; 12 (5%) больных АС имели инфекцию мочевыводящих путей в анамнезе. Средняя концентрация сывороточного креатинина у пациентов составила 78±38 мкмоль/л, средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ), измеренная с помощью CKD-EPI, – 104±22 мл/мин/1,73 м^2 (от 3 до 148 мл/мин/1,73 м^2). ХБП была выявлена у 89 (35%) пациентов: стадия 1 – у 50 (20%) больных, стадия 2 – у 31 (12%), стадия 3 – у 6 (2%), стадия 5 – у 2 (0,8%). Выявлена умеренная отрицательная связь СКФ с возрастом ($rs=-0,6$; $p<0,05$), достоверная связь СКФ с активностью заболевания ($p=0,0097$), с артериальной гипертензией ($p=0,000004$), ишемической болезнью сердца ($p=0,014$), амилоидозом ($p=0,049$), мочевым синдромом в виде изолированной протеинурии ($p=0,0057$). В свою очередь мочевой синдром с изолированной протеинурией достоверно ассоциировался с артериальной гипертензией ($p=0,015$) и амилоидозом ($p=0,0002$). Связи эритроцитурии с мочекаменной болезнью выявлено не было ($p=0,27$), что может свидетельствовать о наличии у пациентов внескелетного проявления АС в виде гломерулонефрита или осложнения терапии в виде поражения тубулоинстерстиция.

Выводы/заключение

ХБП среди пациентов с АС встречается с достаточно высокой частотой (35%). При этом отмечается наличие различных вариантов нефропатий, связанных как с коморбидной патологией (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), так и с внескелетными проявлениями (гломерулонефрит) и осложнениями АС (амилоидоз, тубулоинтерстициальный нефрит). Кроме того, имеются случаи терминальной почечной недостаточности в исходе амилоидной нефропатии. Вышеописанное свидетельствует о том, что проблема поражения почек у данной категории пациентов является актуальной и требует дальнейшего изучения с целью поиска наиболее эффективных методов профилактики и лечения.

МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ БЕЛКОВ, СВЯЗЫВАЮЩИХ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Пленкина Л.В., Симонова О.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Оценить мочевую экскрецию печеночной и сердечной форм белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP и H-FABP) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы

Оценены образцы мочи 50 пациентов (37 мужчин и 13 женщин) с достоверным диагнозом АС, которые удовлетворяли следующим критериям: возраст 18–60 лет включительно, отсутствие вторичной нефропатии (за исключением экстраартикулярных проявлений и осложнений АС). Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет, концентрации креатинина – 69 [60; 80] мкмоль/л, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м^2, альбуминурии – 4,8 [2,6; 7,2] мг/г креатинина. HLA-B27-позитивными были 64%. Пациенты получали различные виды терапии, в том числе генно-инженерные биологические препараты. Группа контроля состояла из практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту (p>0,05). Уровень L-FABP и H-FABP измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA для человеческого L-FABP и H-FABP (Cloude-Clone Corp., США). Полученные значения приводились к мочевой экскреции креатинина, измеренного в тех же порциях мочи по методу Поппера, основанному на реакции Яффе. Расчет СКФ осуществлялся по формуле CKD-EPI.

Результаты/обсуждение

Медиана уровня L-FABP у пациентов с АС составила 0,06 [0,02; 0,10] нг/ммоль креатинина, что достоверно (p=0,02) выше значений в группе контроля, где медиана составила 0,03 [0,00; 0,12] нг/ммоль креатинина. H-FABP была выявлена лишь у 6 пациентов в значениях от 0 до 601,5 нг/ммоль креатинина. У здоровых добровольцев H-FABP была меньше диапазона обнаружения в 100% случаев. Уровень FABPs не зависел от возраста, уровня СКФ, активности заболевания, в то время как H-FABP коррелировала с альбуминурией (rs=0,5), длительностью суставного синдрома (rs=0,3), наличием терапии синтетическими базисными препаратами в анамнезе (p=0,04). L-FABP и H-FABP коррелировали между собой (rs=0,24).

Выводы/заключение

Уровни мочевой экскреции L-FABP и H-FABP выше у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами. Достоверная разница в экскреции L-FABP может свидетельствовать о наличии у пациентов с АС повреждения преимущественно клеток проксимальных канальцев. Корреляция H-FABP с альбуминурией, длительностью суставного синдрома, наличием терапии синтетическими базисными препаратами в анамнезе может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс дистальных канальцев на более продвинутых стадиях почечного повреждения, а также о почечном повреждении вследствие проводимой базисной терапии. Таким образом, данные маркеры могут представлять интерес для исследования уровня и стадии канальцевого повреждения у пациентов с АС.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ОЦЕНКУ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Рыбакова В.В.[1], Олюнин Ю.А.[2], Лихачева Э.В.[3], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [3]АНО ВО «РосНОУ», Москва, Россия

Введение/цель

Изучить взаимосвязь между психологическим статусом больных ревматоидным артритом (РА) и показателями активности заболевания.

Материал и методы

В исследование включались больные, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и соответствующие классификационным критериям РА ACR/EULAR. Проводилось клиническое обследование с определением основных показателей воспалительной активности, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку больным (ООБ), общую оценку врачом (ООВ), боли по визуальной аналоговой шкале и СОЭ. Кроме того, все больные заполняли опросник HAQ и анкету для определения жизнестойкости.

Результаты/обсуждение

В исследование включено 20 больных РА (16 женщин и 4 мужчин). Средний возраст больных составлял 58,9±9,4 года, длительность заболевания – 5,5±0,5 года; 18 больных были позитивны по ревматоидному фактору и 19 – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. У 3 пациентов была ремиссия, у 6 – низкая, у 9 – умеренная и у 2 – высокая активность по DAS28. Всем больным ранее проводилось лечение метотрексатом (МТ): 16 пациентов получали его на момент обследования и у 4 МТ был ранее отменен из-за неблагоприятных реакций. Десять больных получали ранее генно-инженерные биологические препараты, и 8 из них продолжали эту терапию на момент обследования. Пять больных на момент обследования получали глюкокортикоиды. В данной группе ЧПС составляло в среднем 2,8±3,0, ЧБС – 3,8±3,4, ООБ – 31,5±20,3 мм, боль – 36,0±22,8 мм, ООВ – 27,0±15,0 мм, СОЭ – 16±12 мм/ч, HAQ – 0,69±0,57. Суммарный счет теста жизнестойкости составлял в среднем 76,3±18,3, счет вовлеченности – 36,6±8,0, контроля – 25,1±6,1, принятия риска – 17,1±9,8. Мы наблюдали значимую обратную корреляцию суммарного счета теста жизнестойкости пациента с ООБ (r=-0,46; p=0,03) и HAQ (r=-0,62; p=0,003). Отмечалась также значимая обратная корреляция между показателем вовлеченности и этими параметрами (соответственно r=-0,44; p=0,049 и r=-0,68; p=0,0008).

Выводы/заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют отчетливую взаимосвязь психологического статуса пациента с показателями, которые используются для определения активности РА. Полученные нами данные позволяют утверждать, что при определении уровня воспалительной активности у больных РА следует принимать во внимание психологические особенности пациента.

СТРУКТУРА СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Сороцкая В.Н.[1], Плахова А.О.[1], Никитина Е.С.[1], Вайсман Д.Ш.[2]
[1]Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия; [2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Введение/цель

Изучить структуру системных проявлений у больных ревматоидным артритом (РА) в рамках реализации программы диспансерного наблюдения в г. Туле за период 2018–2019 гг.

Материал и методы

В рамках программы диспансерного наблюдения проводились физикальный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование больных РА (n=70) г. Тулы, прикрепленных к одному медицинскому учреждению по территориальному принципу. Доля мужчин составила 16%, женщин – 84%. Средний возраст пациентов – 63±13 лет, средняя продолжительность болезни – 11 лет.

Результаты/обсуждение

Из 70 наблюдаемых пациентов системные проявления выявлены у 31 (60,85%). В структуре системных проявлений наибольший процент составили ревматоидные узелки (55%), нейропатия регистрировалась в 10 случаях (32%). Наименьший процент составили синдром Шегрена (10%) и плеврит (3%). Среди мужчин наиболее часто выявлялись ревматоидные узелки (83%), среди женщин – ревматоидные узелки (50%) и нейропатия (31%).

Выводы/заключение

1. В результате диспансерного наблюдения больных РА выявлен высокий процент системных проявлений – предиктора высокоактивной, генерализованной формы болезни. 2. Необходимо своевременное выявление и тщательное наблюдение больных с высокой активностью РА для назначения корректной рациональной терапии и предотвращения развития внесуставных проявлений.

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Ананьева Л.П., Гарзанова Л.А., Конева О.А., Овсянникова О.Б.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

При системной склеродермии (ССД) встречаются различные типы поражения почек. Степень выраженности почечной патологии может варьировать от бессимптомного снижения почечной функции до жизнеугрожающих повреждений, которые до настоящего времени представляют сложную проблему в терапевтическом плане. Ритуксимаб (РТМ) применяется в терапии ССД и других аутоиммунных заболеваний с многообещающими результатами. Цель – оценить влияние РТМ на функцию почек у больных ССД за период длительного наблюдения.

Материал и методы

Все пациенты имели достоверный диагноз ССД, удовлетворяющий критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR). Все пациенты получали глюкокортикоиды, 43% – иммуносупрессанты. Суммарная доза РТМ составила 2,9±1,1 г (от 0,5 до 6 г), срок наблюдения – 48 мес. В исследование включены 90 пациентов, 75 женщин и 15 мужчин в возрасте 47±14 (от 17 лет до 71 года), длительностью заболевания в среднем 70,3 мес (от 7,2 до 264 мес).

Результаты/обсуждение

Признаки хронической болезни почек (ХБП) имели 20 пациентов. У 15 из них отмечалось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 60–89 мл/мин/1,73 м^2, у 1 пациента – умеренное снижение (45–59 мл/мин/1,73 м^2), у 2 – существенное снижение (30–44 мл/мин/1,73 м^2) и у 1 – СКФ составила <15 мл/мин/1,73 м^2. У 4 пациентов существенное снижение СКФ развилось в исходе истинного склеродермического криза. Исходно СКФ у пациентов в общей группе составила 100,2±23 (от 13 до 153) мл/мин/1,73 м^2. На фоне терапии РТМ отмечалось достоверное снижение СКФ в общей группе больных в конце наблюдения СКФ составила 94,6±22 (от 8 до 140) мл/мин/1,73 м^2. Однако в группе с ХБП из 20 человек более чем у половины пациентов (n=11) после терапии РТМ отмечалось нарастание СКФ, у 2 больных СКФ не менялась, и у 7 человек отмечалось ее снижение.

Выводы/заключение

В ходе исследования отмечено незначительное, но достоверное снижение СКФ на фоне терапии РТМ. Возможно, снижение СКФ было связано с субклинической хронической нефропатией у пациентов с ССД, а также влиянием сопутствующей терапии или естественным снижением у лиц старшего возраста. Однако с учетом выявленной тенденции к стабилизации почечной функции у пациентов с ХБП требуется дальнейшее изучение влияния терапии РТМ на нефропатию у пациентов с ССД.

ПРИМЕНЕНИЕ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: СВЯЗЬ ИММУНОГЕННОСТИ С ТЕРАПИЕЙ

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Введение/цель

Иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжелых респираторных инфекций у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Вакцинация при системной красной волчанке (СКВ) призвана обеспечить непрерывность иммуносупрессивной терапии, уменьшение риска тяжелых обострений и летального исхода, а также эффективна с фармакоэкономических позиций. Цель – изучение иммуногенности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ, а также влияния проводимой иммуносупрессивной терапии на вакцинальный ответ.

Материал и методы

В исследование включено 34 пациента в возрасте от 19 до 68 лет с диагнозом СКВ, из них женщин – 30, муж-

чин – 4. Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ ACR (1997) и SLICC/AKR (2012). Длительность заболевания составила от 9 мес до 20 лет. На момент вакцинации у 3 пациентов регистрировалась высокая, у 4 – средняя, у 22 – низкая активность заболевания, у 5 – ремиссия. Проводимая терапия: 33 пациента получали глюкокортикоиды (ГК) 5–30 мг/сут в пересчете на преднизолон, 27 – гидроксихлорохин, 19 – цитостатики (7 – микофенолата мофетил, 6 – метотрексат, 1 – микофеноловую кислоту, 3 – азатиоприн, 2 – циклофосфамид), 11 – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): 5 – ритуксимаб, 6 – белимумаб. Ритуксимаб вводили в дозах 500–1000 мг на курс 1 раз в 6–12 мес, белимумаб – от 400 до 720 мг 1 раз в месяц. ППВ-23 в количестве 0,5 мл (1 доза) вводили подкожно. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, а также определяли уровень антител (АТ) к *Streptococcus pneumoniae* в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов VaccZymeTM PCP IgG 2 (The Binding Site Ltd, Великобритания). Вакцинальный ответ оценивали по продолжительности и выраженности в зависимости от проводимого лечения.

Результаты/обсуждение

Через 1 и 3 мес после вакцинации у большинства больных (82,4 и 96,7% соответственно) отмечалось значимое (более чем в 2 раза по сравнению с исходным) повышение концентрации АТ к полисахаридам клеточной стенки *S. pneumoniae*. Через год после вакцинации у 22 (64,7%) пациентов («ответившие» на лечение) сохранялось более чем двукратное повышение концентрации пневмококковых АТ; 12 (35,3%) больных расценены как «не ответившие» на терапию, у них отсутствовало значимое нарастание титров АТ. Среди 11 пациентов, получающих ГИБП, полноценный вакцинальный ответ наблюдался значительно реже, чем у больных без ГИБП (36,4 и 78,3% соответственно; p=0,04). При лечении ритуксимабом количество «не ответивших» было больше, чем среди получавших белимубаб, но значимо не различалось (80 и 50% соответственно; p=0,6). Отмечено, что добавление цитостатиков в схему терапии не оказывало дополнительного негативного влияния на вакцинальный ответ.

Выводы/заключение

Показана достаточная иммуногенность ППВ-23 у больных СКВ, в том числе получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию. В то же время применение анти-В-клеточных препаратов в составе комбинированной терапии приводило к значимому снижению вакцинального ответа.

АРТРИТ МЕЛКИХ СУСТАВОВ КИСТЕЙ – ТРУДНОСТИ АМБУЛАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ткаченко И.В., Журавлева М.О.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Введение/цель

Онихомикозом страдает от 10 до 20% населения, среди патологии ногтевой пластины грибковое инфицирование весьма распространено и составляет не менее 30% случаев. Совместное ведение пациентов врачами дерматовенерологом и ревматологом традиционно при псориатическом, реактивном артритах. Однако еще одной патологией, являющейся точкой соприкосновения специалистов амбулаторного звена, стал микоз. Представляем клиническое наблюдение случая артрита на фоне онихомикоза.

Материал и методы

На консультацию к ревматологу направлен пациент 32 лет с артралгиями, не купирующимися монотерапией нестероидными противовоспалительными препаратами, для верификации диагноза. Больному в поликлинических условиях было проведено клиническое, лабораторно-инструментальное, иммунологическое обследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на стационарном ультразвуковом сканере Hitachi Aloka Prosound F37.

Результаты/обсуждение

Пациент длительно (в течение 12 лет) страдал грибковым поражением ногтей кистей. Инфицирование произошло в период военной службы по призыву. На момент осмотра отмечался тотальный гипертрофический онихомикоз ногтей II, III и V пальцев правой кисти. Верифицирован возбудитель – дерматофит *Trichophyton rubrum*, который является лидирующим агентом онихомикоза (75–90% случаев). Пациент предъявлял жалобы на болезненность и припухлость дистальных межфаланговых сочленений II, III и V пальцев правой кисти. Симптомы возникли в течение полугода. Суставы дефигурированы, при пальпации болезненны, движения в них ограниченны, «симптом сжатия» положителен. Отмечалась умеренная активность по DAS28. На рентгенограмме костно-деструктивных изменений не выявлено. При УЗИ суставов и периартикулярных тканей кистей в пораженных сочленениях выявлены выраженные и умеренные синовиты, отек капсулы, неравномерное утолщение, уплотнение синовиальной оболочки, свидетельствующие о хронизации воспаления, и отсутствие в ней усиления кровотока. В других суставах кистей (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных) ультразвуковая патология не регистрировалась. Лабораторные исследования [острофазовые показатели общего и биохимического анализов крови, иммунологического (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum*)] не подтвердили наличие ревматоидного или реактивного артрита.

Выводы/заключение

Отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих об известных ревматических заболеваниях с локализацией суставного синдрома в сочленениях кистей, четкая вовлеченность, содружественность пораженных ногтевых пластин и дистальных межфаланговых суставов позволяют думать о микотической природе артрита. Поэтому в проводимом лечении необходимо учитывать этиологический фактор и комбинированно применять антимикотическую терапию.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Филимонова О.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Один из способов повышения эффективности терапии псориатического артрита (ПсА) – применение ком-

бинации нескольких базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) уже на ранних этапах развития болезни. Цель – изучить клиническую эффективность комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у больных ПсА.

Материал и методы

Исследование проведено у 20 пациентов с достоверным диагнозом ПсА, имеющих тяжелое течение болезни и отсутствие эффекта от предшествующей монотерапии БПВП. Среди пациентов преобладали женщины (n=18), средний возраст составил 51,3±7,6 года. Длительность поражения сустава – 9,2±7,5 года, стаж кожного псориаза – 23,0±13,7 года. Все они имели вульгарный очаговый (n=7) или распространенный (n=13) псориаз в прогрессирующей (n=15) или стационарной (n=5) стадии, полиартритический (n=17) вариант суставного синдрома, I–III стадии болезни. У 4 пациентов был выявлен сакроилиит, у 8 – спондилоартрит. В качестве терапии больные получали комбинацию метотрексата 10 мг в неделю и сульфасалазина 2 г в сутки в течение 6 мес. У всех пациентов определяли суставной индекс, число болезненных и припухших суставов, общую оценку боли по визуальной аналоговой шкале, выраженность и продолжительность утренней скованности, индекс тяжести псориаза PASI. Клиническую эффективность оценивали также по динамике критериев ACR, модифицированных для ПсА.

Результаты/обсуждение

В процессе комбинированной терапии у больных ПсА произошло уменьшение числа болезненных и припухших суставов (p<0,001), боли в суставах по ВАШ (p<0,01), утомляемости, выраженности и длительности утренней скованности (p<0,05). Также зарегистрировано статистически значимое (p<0,05) снижение индекса PASI. У 53,3% пациентов отмечена эволюция прогрессирующей стадии псориаза в стационарную, полное купирование кожного синдрома наблюдалось у 13,3% больных. К 6 мес терапии 20% улучшение согласно критериям ACR (ACR20) имели 80% пациентов, ACR50 – 60%, ACR70 – 47%. Ремиссия заболевания была достигнута у 4 (20%) больных. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) отмечены у 6 (30%) пациентов: были зарегистрированы повышение уровней трансаминаз (n=2) и диспептические расстройства (n=4). НЛР потребовали отмены препаратов у 5 (25%) больных.

Выводы/заключение

Комбинированная терапия метотрексатом и сульфасалазином является эффективной, приводя к клиническому улучшению у 80% больных ПсА. Однако у 30% пациентов наблюдаются НЛР, которые требуют отмены препаратов у каждого четвертого больного.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Филимонова О.Г., Чупраков П.Г.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

Введение/цель

Оценить вегетативную регуляцию у больных псориатическим артритом (ПсА).

Материал и методы

Исследование было проведено у 91 больного ПсА. Пациенты были разделены на две группы: больные ПсА без сердечно-сосудистых заболеваний (n=56), больные ПсА в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) (n=35). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Среди больных ПсА преобладали женщины (62%), средний возраст составил 49,9±8,1 года, длительность суставного синдрома – 11,5±6,9 года, стаж псориаза – 20,7±13,3 года. Для оценки вегетативного статуса были использованы опросник Вейна и метод определения вариабельности сердечного ритма (ВСР) путем «коротких» записей (300 интервалов *R–R*) в стандартных условиях.

Результаты/обсуждение

Согласно опроснику вегетативного статуса Вейна у больных ПсА преобладал симпатический тип регуляции – 61%, парасимпатикотония наблюдалась у 39% пациентов. Было выявлено, что показатель SDNN ниже у больных ПсА обеих групп по сравнению со здоровыми (p<0,05), что свидетельствует об усилении симпатической регуляции, которая подавляет активность автономного контура. У больных ПсА, в отличие от контрольной группы, наблюдались нарушения центральных механизмов регуляции ВСР с дисбалансом вегетативной нервной системы (ВНС), зависящие от наличия АГ. Так, у больных ПсА они характеризовались снижением тонуса парасимпатической нервной системы с уменьшением мощности высокочастотного компонента спектра (HF) (p<0,05) и увеличением индекса вегетативного равновесия и индекса напряжения (p<0,05). У больных ПсА в сочетании с АГ выявлены более глубокие нарушения ВСР: кроме снижения тонуса парасимпатического отдела ВНС, наблюдалось более выраженное увеличение тонуса симпатической нервной системы (p<0,05), что отражает комбинированные нарушения центральных механизмов регуляции сердечного ритма. Они характеризуются увеличением амплитуды моды, индекса напряжения и снижением вариационного размаха (p<0,05). Обнаружена обратная корреляционная связь между степенью активности ПсА (p<0,05) и спектральными показателями LF, VLF, индексом вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). Отмечалась прямая корреляция между степенью функциональной недостаточности и индексом вегетативного равновесия (p<0,05), между числом болезненных, припухших суставов и индесом активации подкорковых центров (p<0,01); обратная – между СОЭ и LF/HF, индексом централизации (p<0,05). Выявлена отрицательная корреляционная связь между утомляемостью по визуальной аналоговой шкале и SDNN (p<0,01), индексом вегетативного равновесия (p<0,05); возрастом больных и SDNN (p<0,01), VLF (p<0,05); положительная – между утомляемостью и амплитудой моды (p<0,05), возрастом и амплитудой моды (p<0,01), индексом активации подкорковых центров (p<0,05). Не обнаружено корреляции между параметрами ВСР и длительностью заболевания.

Выводы/заключение

Таким образом, у больных ПсА вегетативный статус характеризуется преобладанием симпатикотонии. Статистические и спектральные показатели ВСР у больных ПсА ниже, чем у здоровых, и зависят от степени активности воспалительного процесса. ПсА вызывает нарушение центральных механизмов регуляции сердечного ритма с дисбалансом ВНС в сторону преобладания симпатических влияний, которые более выражены при наличии сопутствующей АГ.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ШЕГРЕНА И БОЛЕЗНЬЮ ШЕГРЕНА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИЦЕНТРОМЕРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Хван Ю.И.[1], Чальцев Б.Д.[1], Васильев В.И.[2], Пальшина С.Г.[1], Сафонова Т.Н.[3], Родионова Е.Б.[4], Сокол Е.В.[1], Торгашина А.В.[1], Раденска-Лоповок С.Г.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение/цель

Выявление клинико-лабораторных особенностей пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и субтипом БШ, ассоциированной с антицентромерными антителами (АЦА).

Материал и методы

Было выделено две группы пациентов, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2012 г.: 1-я группа пациентов с классической БШ (БШ АЦА-), удовлетворяющих российским критериям БШ, состоит из 83 пациентов (81 женщина, двое мужчин), средний возраст которых составил 52 года (от 28 до 82 лет), с впервые диагностированной БШ; 2-я группа пациентов с БШ, ассоциированной с АЦА (БШ АЦА+), состоит из 83 пациентов (80 женщин, 3 мужчины), средний возраст которых составил 60,3 года (от 29 до 80 лет), соответствующих российским критериям БШ и высокопозитивных по АЦА. Мы оценили клинические, лабораторные, инструментальные (офтальмологические, стоматологические) признаки БШ, а также наличие АЦА, MALT-лимфомы слюнных желез и неоднородной структуры околоушных слюнных желез (ОУСЖ) на УЗИ.

Результаты/обсуждение

Жалобы на сухость во рту в группе БШ АЦА+ предъявляли 78 пациентов (93%), а в группе БШ АЦА- – 68 (82%), что соответствовало данным стимулированной сиалометрии; ксеростомия (<2,5 мл) определялась у 55 из 69 пациентов (80%) в группе БШ АЦА+, у 58 из 82 пациентов (71%) в группе БШ АЦА-. Паренхиматозный паротит на сиалограмме был выявлен у 78 из 82 пациентов (95%) с БШ АЦА+ и у 80 из 83 пациентов (96%) с БШ АЦА-, при этом по данным УЗИ ОУСЖ неоднородная структура в виде наличия гипоэхогенных образований в группе БШ АЦА+ была у 38 из 42 (90%), а в группе БШ АЦА- – у 59 из 62 (95%). Жалоб на сухость в глазах было больше в группе БШ АЦА+: 73 пациента против 54 с классической БШ, – что соответствовало гиполакримии на основании теста Ширмера – 70 из 82 пациентов (85%) с БШ АЦА+, 43 из 83 (52%) с БШ АЦА-, наличию сухого кератоконъюнктивита – 56 из 82 (68%) с БШ АЦА+, 36 из 83 (43%) с БШ АЦА-. У 26 из 80 пациентов (30%) с БШ АЦА+, 31 из 83 пациентов (37%) с БШ АЦА- отмечалось увеличение ОУСЖ 1–2-й степени, всем пациентам была проведена биопсия ОУСЖ, по данным которой 15 пациентам из группы БШ АЦА+ и у 7 из группы БШ АЦА- поставлен диагноз MALT-лимфомы ОУСЖ на основании гистологического, иммуногистохимического, ПЦР-подтверждения. Лейкопения (<4) наблюдалась у 5 из 71 пациента (7%) с БШ АЦА+, у 31 из 83 (37%) с БШ АЦА-. Анти-Ro/SS-A (>25 ед/мл) обнаружены у 27 из 83 пациентов (33%) с БШ АЦА+, у 76 из 83 (92%) с БШ АЦА-, анти-La/SS-B (>25 ед/мл) – у 6 из 83 (7%) и 47 из 83 (57%), при этом АНФ Hep2 (⩾1:320) у 82 из 82 (100%) пациентов с БШ АЦА+, а 80 из 83 (96%) с БШ АЦА-. Уровень ревматоидного фактора в группе БШ АЦА+ был ниже у 18 из 83 пациентов (22%), чем в группе БШ АЦА- 56 из 83 (67%). Гипергаммаглобулинемия (>18%) была выявлена у 8% пациентов с БШ АЦА+ (12 из 68), у 41% с БШ АЦА- (33 из 80), повышение IgG у 10% (6 из 63) с БШ АЦА+, у 73% (48 из 66) с БШ АЦА-.

Выводы/заключение

При сравнении двух групп пациентов с классической БШ и БШ с АЦА+ мы видим, что БШ АЦА- характеризуется большей частотой лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышения РФ, анти-Ro/La, а пациенты с БШ АЦА+ имеют более тяжелое поражение глаз и слюнных желез, высокий риск развития MALT-лимфом.

ВКЛАД АУТОИММУННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Юдкина Н.Н.[1], Волков А.В.[1], Николаева Е.В.[1], Насонов Е.Л.[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение/цель

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – актуальная проблема современной медицины из-за низкой выживаемости пациентов, ранней инвалидизации, плохого качества жизни, необходимости частых продолжительных госпитализаций и высокой стоимости ЛАГ-специфических препаратов. Наиболее распространенным вариантом ЛАГ является идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ). Гораздо реже ЛАГ ассоциируется с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь с системной склеродермией (ССД). В подавляющем большинстве случаев, несмотря на имеющуюся настороженность, диагноз ЛАГ устанавливается поздно. Поэтому выделение особенностей аутоиммунитета играет важную роль в ранней диагностике ССД и проведении дифференциальной диагностики, а также поиске новых терапевтических мишеней.

Материал и методы

Проведен анализ частоты клинических, лабораторных и инструментальных признаков ЛАГ и ССД у 51 пациента с ЛАГ-ССД в сравнении с 52 пациентами с ИЛГ и 65 больными ССД без ЛАГ. В группу контроля вошло 146 добровольцев. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) рутинно измеряли иммунонефелометрическим методом, верхняя граница нормы составила 5 мг/л. Точка разделения для уровня СРБ определялась при помощи ROC-анализа. Статистическая обработка данных проводилась методом многовариантной логистической регрессии. Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера.

Результаты/обсуждение

Средний возраст пациентов с ИЛГ составил 37,9±10,5 года, ЛАГ-ССД – 52,3±12,7 года, ССД без ЛАГ – 51,2±13,2 года. Основным критерием сопоставимо-

сти пациентов изучаемых групп стало отсутствие различий по функциональному классу (ФК). Средние значения ФК в группах ЛАГ-ССД и ИЛГ также оказались схожими (2,7±0,8 и 2,6±0,7 соответственно). При сравнении иммунологических нарушений в группах пациентов с ССД в зависимости от наличия ЛАГ установлено, что к признакам ССД, ассоциированным с ЛАГ, относятся антицентромерные антитела (ОШ 15,2; 95% ДИ 5,4–43,0), а к факторам, снижающим риск развития ЛАГ, относятся антитела к топоизомеразе-1 (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,01–0,21). Уровень СРБ в сыворотке был достоверно выше у пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой: медиана [25-й; 75-й перцентили] – 4,1 [1,9; 10,0] и 0,61 [0,25; 1,9] (p<0,000001), а также в сравнении с больными ССД без ЛАГ (1,9 [0,8; 6,4], p=0,02). При ЛАГ-ССД уровень СРБ коррелировал с ФК и давлением в правом предсердии и обратно коррелировал с дистанцией в 6-минутном тесте ходьбы. Уровень СРБ был достоверно выше у пациентов с ФК III–IV по сравнению с ФК I–II и у не выживших пациентов. Анализ методом Каплана–Майера показал, что при повышении уровня СРБ более 4,75 мг/л на момент постановки диагноза ЛАГ отмечалась худшая выживаемость (медиана 48 [16; 74] мес), чем у пациентов с нормальными значениями (медиана 91 мес), различия были достоверны (p<0,005). Чувствительность и специфичность при этом составили 67 и 61% соответственно.

Выводы/заключение

ЛАГ-ССД является уникальным фенотипом, сочетающим в себе проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний. В его основе лежит особенность аутоиммунитета с преобладанием антицентромерных антител и низкой встречаемостью антител к топоизомеразе-1. Повышение концентрации СРБ, а также влияние его исходного уровня на выживаемость свидетельствуют о значимой роли воспаления в патогенезе ЛАГ при ССД.