

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2017; 55(2)

R h e u m a t o l o g y S c i e n c e & P r a c t i c e

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

В.Н. Амирджанова — д.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

V.N. Amirdzhanova — DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin — DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.Н. Александрова — д.м.н., Москва, Россия
Л.И. Алексеева — 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
Д.Е. Каратеев — д.м.н., Москва, Россия
Н.Н. Кузьмина — 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
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
E.N. Aleksandrova — DM, Moscow, Russia
L.I. Alekseeva — DM, Moscow, Russia
L.P. Anan'eva — Professor, 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
D.E. Karateev — DM, Moscow, Russia
N.N. Kuz'mina — 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
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. Бадюкин, 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

А.М. Лиля, Санкт-Петербург, 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

A.M. Lila, St. Petersburg, 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

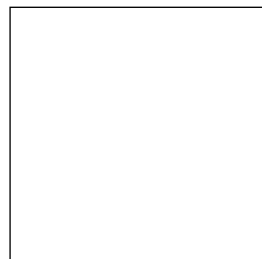
N.F. Soroka, Minsk, Belarus

V.N. Sorotskaya, Tula, Russia

T.M. Chernykh, Voronezh, Russia

N.P. Shilkina, Yaroslavl, Russia

S.S. Yakushin, Ryazan, Russia

**Фото на обложке:**

Калягин А.Н.,
Аношенкова О.Н.,
Антипова О.В.
«Препараты гиалуроновой кислоты при остеоартрозе: возможности импортозамещения».
Рентгенограммы коленных суставов больной Л.Р. в прямой и боковой проекциях

Издательская группа АРР:

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Тел.: главный редактор (499) 614-4490
ответственный секретарь (499) 614-4285
зав. редакцией

Вера Николаевна Калмыкова
(499) 614-4490
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,
2017;55(2):121–232**

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

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.*

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога	125
<i>Кузьмина Н.Н., Мединцева Л.Г., Белов Б.С.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016.	138
<i>Насонов Е.Л.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение ингибитора интерлейкина-17А секукиумаба при псориатическом артрите.	
Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2.	151
<i>Кортаева Т.В., Зоткин Е.Г., Несмеянова О.Б., Везикова Н.Н., Ершова О.Б., Измозжерова Н.В., Петрова М.С., Кастанян А.А., Якупова С.П., Агафина А.С., Станислав М.Л., Новодережкина Е.А., Насонов Е.Л., Mease P.J.</i>	
Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (RA33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии	159
<i>Кузнецова П.А., Маслянский А.Л., Лапин С.В., Ткаченко О.Ю., Мазуров В.И.</i>	
Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа α -1-антитрипсина при системных васкулитах	164
<i>Первакова М.Ю., Чудинов А.Л., Лапин С.В., Беляева И.Б., Мазуров В.И., Блинова Т.В., Суркова Е.А., Эмануэль В.Л., Инамова О.В.</i>	
Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита.	169
<i>Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Корсакова Ю.О., Разумова И.Ю., Бадокин В.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных панникулитами	177
<i>Савушкина Н.М., Амирджанова В.Н., Глухова С.И., Егорова О.Н., Белов Б.С.</i>	
Анализ терапевтической тактики ведения больных остеоартритом в популяции Республики Таджикистан	182
<i>Шукурова С.М., Хамроева З.Д.</i>	
Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите.	187
<i>Кабалык М.А.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава (лекция)	192
<i>Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний.	201
<i>Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В., Черняева Е.В., Устюгов Я.Ю., Улитин А.Б., Иванов Р.А.</i>	

ОБЗОРЫ

Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите	211
<i>Кондратьева Л.В., Попкова Т.В.</i>	
Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело	218
<i>Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.</i>	

ДИСКУССИЯ

Что делать с многообразием терминов, отражающих вред лекарственных препаратов?	224
<i>Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Российские врачи и ученые договорились о совместной борьбе с аутоиммунными заболеваниями (по материалам первой междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»).	227
<i>Авдеева А.С.</i>	
Резюме Совета экспертов «Вопросы “выживаемости” генно-инженерных биологических препаратов и возможности переключения на секукиумаб при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике».	230

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Rheumatic fever: Semicentennial experience in studying the problem. Reflections of a rheumatologist 125
Kuzmina N.N., Medynitseva L.G., Belov B.S.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis 138
Nasonov E.L.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis:
A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. 151
*Korotaeva T.V., Zotkin E.G.I., Nesmeyanova O.B., Vezikova N.N.,
Ershova O.B., Izmozherova N.V., Petrova M.S., Kastanyan A.A., Yakupova S.P.,
Agafina A.S., Stanislav M.L., Novoderezhkina E.A., Nasonov E.L., Mease P.J.*
- Anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 (anti-RA33) antibodies in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis 159
Kuznetsova P.A., Maslyansky A.L., Lapin S.V., Tkachenko O.Yu., Mazurov V.I.
- The diagnostic and clinical value of determination of α 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitides 164
*Pervakova M.Yu., Chudinov A.L., Lapin S.V., Belyaeva I.B.,
Mazurov V.I., Blinova T.V., Surkova E.A., Emanuel V.L., Inamova O.V.*
- The frequency and severity of extraskelatal manifestations of ankylosing spondylitis 169
Godzenko A.A., Bochkova A.G., Rumyantseva O.A., Korsakova Yu.O., Razumova I.Yu., Badokin V.V., Erdes Sh.F.
- Validation of EQ-5D and HADS indices to evaluate quality of life in patients with panniculitis 177
Savushkina N.M., Amirdzhanova V.N., Glukhova S.I., Egorova O.N., Belov B.S.
- Analysis of management tactics in the treatment of patients with osteoarthritis in the population of the Republic of Tajikistan 182
Shukurova S.M., Khamroeva Z.D.
- The clinical and pathogenetic significance of 70- and 27-kDa heat shock proteins in osteoarthritis 187
Kabalyk M.A.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection: a lecture 192
Belov B.S., Makarov S.A., Byalik E.I.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases 201
Nasonov E.L., Mazurov V.I., Usacheva Yu.V., Chernyaeva E.V., Ustyugov Ya.Yu., Ulitin A.B., Ivanov R.A.

REVIEWS

- Autoimmune diseases and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis. 211
Kondratyeva L.V., Popkova T.V.
- New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs:
the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated 218
Karateev A.E., Novikova D.S., Nasonov E.L.

DISCUSSION

- What to do with a variety of terms that reflect the harm of drugs? 224
Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

INFORMATION

- Russian physicians and scientists have agreed to jointly control autoimmune diseases:
according to the proceedings of the First Interdisciplinary Conference on Autoimmune and Immunodeficiency Diseases 227
Avdeeva A.S.
- The Expert Board's Abstract on Questions of the survival of biological agents and the possibility
of switching to secukinumab in ankylosing spondylitis in real clinical practice. 230

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

РЕКЛАМА

Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога

Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Белов Б.С.

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 115552

Контакты: Любовь
Григорьевна
Медынцева;
medincevalg@mail.ru

Contact: Lyubov
Medyntseva;
medincevalg@mail.ru

Поступила 24.01.17

Представлены основные вехи многолетнего изучения динамики течения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у российского контингента больных разных возрастных групп, результаты исследования клинических вариантов болезни, разработки и внедрения методов ее диагностики, лечения, программ реабилитации и профилактики. Освещен путь успехов и разочарований в борьбе с ОРЛ, путь, на котором за каждым ответом следовал новый вопрос.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка; диагностика; лечение; профилактика.

Для ссылки: Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Белов БС. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):125–137.

RHEUMATIC FEVER: SEMICENTENNIAL EXPERIENCE IN STUDYING THE PROBLEM. REFLECTIONS OF A RHEUMATOLOGIST Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Belov B.S.

The paper presents the main milestones of a long-term study of the time course of acute rheumatic fever (ARF) in a Russian contingent of patients from different age groups, the results of studying of the clinical types of the disease, developing, and introducing methods for its diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention programs. It highlights a path of successes and disappointments in the control of ARF, the way in which every answer is followed by a new question.

Key words: acute rheumatic fever; diagnosis; treatment; prevention.

For reference: Kuzmina NN, Medyntseva LG, Belov BS. Rheumatic fever: Semicentennial experience in studying the problem. Reflections of a rheumatologist. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):125–137 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-125-137>

Все меняется, ничто не исчезает.

Публий Овидий Назон

История развития учения о болезни в своем поступательном движении шла от простого к сложному. Знания о причинах острой ревматической лихорадки (ОРЛ) формировались от механистической гуморальной теории истечения из мозга едкой жидкости, распространяющейся по всему организму («rheuma» — течение, поток), активным представителем которой был римский врач Гален, к представлению о ней как о заболевании простудном. Выдвигались гипотезы о нервном происхождении ОРЛ, обсуждались метаболические нарушения вследствие избыточного скопления в организме кислот, а также возможность энтерального происхождения болезни — вследствие всасывания токсичных веществ из кишечника. Значительно позже было высказано предположение о роли инфекции в возникновении ОРЛ. Действительно, ряд клинических особенностей, свойственных ОРЛ (связь с ангиной, острое начало болезни, протекающее с высокой температурой, нарушением общего состояния больного), очень сближал его с другими инфекционными заболеваниями. Предпринимались попытки выделения возможного возбудителя. Часть исследователей получали при этом отрицательный результат, другие находили са-

мые разнообразные микробы: стрептококки, стафилококки, кишечную палочку и др. Длительно существовала вирусологическая и вирусно-стрептококковая теория развития болезни, сторонниками которой были известные российские ученые Г.Д. Залесский и Н.Н. Воробьева.

Не менее сложным был путь клинического осмысления болезни. Еще Гиппократ, живший в 460–377 гг. до н. э., которого часто называют «отцом медицины», в своих трудах подробно описал картину острого ревматического мигрирующего поражения суставов и заметил факт преимущественного возникновения заболевания у лиц молодого возраста.

Длительное время ОРЛ рассматривалась как болезнь суставов, пока российский ученый Г.И. Сокольский и французский интернист Буйо независимо друг от друга (1835–1838) не установили связь ревматизма с поражением сердца, и долго это заболевание заслуженно называлось «болезнью Сокольского–Буйо», а крылатое выражение Э.Ш. Ласега: «Ревматизм лижет суставы, а кусает сердце» вплоть до наших дней отражает драматизм течения болезни и его социальную значимость.

В дальнейшем ОРЛ оставалась предметом глубокого изучения большой плеяды отечественных и зарубежных исследователей-интернистов: Л. Ашоффа, В.Т. Талаева, М.Л. Скворцова, А.А. Киселя, Т.Д. Jones, Н.Д. Стражеско, С.П. Боткина, О.Д. Соколовой-Пономаревой, А.И. Нестерова, J.M. Stollerman, E.D. Kaplan, В.А. Насоновой, А.В. Долгополовой, Н.Н. Кузьминой, D. Zabricki и др.

В процессе продолжительных научных изысканий, практических наблюдений и исследований была доказана этиологическая принадлежность ОРЛ. В настоящее время ОРЛ является одной из немногих болезней ревматологического круга с четко установленным этиологическим агентом — β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) — и, по мнению академика А.И. Нестерова, представляет собой «своеобразный клинический вариант стрептококковой инфекции» [1].

ОРЛ проявляет себя как постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии) [2].

Являясь, по мнению ведущих зарубежных исследователей XX в., уникальным сердечно-сосудистым заболеванием, ОРЛ таит в себе много сюрпризов и загадок, которые касаются ее эпидемиологии, изменчивости клинических проявлений, как в острой, так и в подострой стадии болезни, формирования и течения приобретенных ревматических пороков сердца, своеобразия неврологических нарушений и исходов, что на протяжении долгого времени волновало умы клиницистов и ученых.

Таким образом, проблема ОРЛ, одного из древнейших заболеваний человечества, сохраняет свою актуальность и в настоящее время, оставаясь в центре внимания врачей, ученых и органов здравоохранения.

Что мы знаем об острой ревматической лихорадке?

Касаясь эпидемиологических аспектов ОРЛ, необходимо отметить, что она регистрируется во всех климатогеографических зонах, поражая преимущественно детское население. Наибольшие показатели распространенности и заболеваемости ОРЛ были зарегистрированы в довоенные и послевоенные годы. Однако исключительно интересен тот факт, что в годы войны (1941–1945) эти показатели значительно уменьшились и ОРЛ фактически в тот период не встречалась. Тем не менее в послевоенные годы первичная заболеваемость ОРЛ вновь достигла прежних значений, а ревматические пороки сердца (РПС) оставались в эти годы основной причиной смертности лиц молодого возраста.

В дальнейшем заболеваемость ОРЛ, по сведениям Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах начала снижаться, причем наиболее быстрыми темпами это происходило во второй половине

XX в., и в 80-е годы она составила 5 на 100 тыс. населения. Среди детей распространенность ОРЛ и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) была зафиксирована на уровне 0,3–18,6 на 1000 школьников. Эти показатели в Российской Федерации в целом имели такие же закономерности снижения, держась в пределах 0,3 на 1000 детского населения с колебаниями в различных регионах от 0,2 до 0,8 в расчете на тот же показатель.

По данным Московского детского кардиоревматологического диспансера, распространенность ОРЛ в 1999 г. в Москве составила 0,07, а первичная заболеваемость — 0,01 на 1000 детского населения. Это были самые низкие показатели по России.

В положительной эволюции заболевания, безусловно, большую роль сыграли широкое использование современных методов лечения и профилактики. **По мнению ведущих ревматологов, проблема ОРЛ была близка к разрешению.**

Однако дальнейшая динамика статистических данных вновь показала новые не совсем понятные особенности развития ОРЛ. Вспышки болезни, неожиданно возникшие в конце XX в. в США и других странах мира, в том числе и в России [3–5], озадачили врачебное сообщество. Сообщалось, что рост заболеваемости ОРЛ в экономически развитых странах не был заранее спрогнозирован и стал полной неожиданностью не только для врачей широкого профиля, но и для ревматологов. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что хорошо известное в медицине правило влияния социальных факторов на возникновение и развитие вспышек ОРЛ в последние десятилетия было кардинально нарушено, так как заболевали в основном представители средних слоев населения.

Это позволило F.W. Denny [6] назвать ОРЛ «загадочным, интригующим заболеванием». В целом неожиданный подъем заболеваемости можно считать одним из «сюрпризов» ОРЛ.

Зарубежные исследователи рассматривали этот феномен как следствие многих факторов, в том числе:

- драматического роста распространенности стрептококковой инфекции;
- ослабления настороженности к последствиям рециркуляции вирулентных штаммов БГСА;
- отсутствия теоретических подходов к прогнозированию постстрептококковых заболеваний, в частности ОРЛ;
- недостаточности знания врачами клинической симптоматики активной фазы ОРЛ вследствие ее редкой встречаемости в последнее время.

В течение последних десятилетий глобальная отягощенность ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Настораживает то, что количество ежегодно выявляемых больных с ХРБС во всем мире в значительной степени опережает число новых случаев ОРЛ и колеблется от 15,6 до 19,6 млн. Общемировая ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона — 3,3 % [7].

В Российской Федерации в 2014 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 тыс. всего населения. Распространенность ХРБС в 2014 г. достигла в указанных возрастных ка-

тегориях 11,8 и 118,4 на 100 тыс. населения соответственно [8], т. е. и здесь наблюдается значительный разрыв между вновь выявленными острыми и вновь выявленными хроническими формами ОРЛ. Следовательно, на протяжении многих десятилетий, несмотря на успехи в лечении и профилактике ОРЛ, острая фаза болезни диагностируется значительно реже, чем ее последствия.

Анализ результатов проведения многоцентровых исследований, осуществляемых под эгидой Американской кардиологической ассоциации (АКА), Всемирной федерации сердца (WHF), выполненных в последние годы, позволяет утверждать, что ОРЛ (по прежней терминологии — ревматизм) по-прежнему остается одной из актуальных проблем для большинства стран мира.

Нельзя не согласиться с постулатом J. Rotta [9] о том, что это заболевание не исчезнет, пока циркулирует стрептококк группы А, а популяция нашей планеты не может быть избавлена от него в течение нескольких последующих десятилетий.

В любом случае ясно, что ОРЛ и РПС по-прежнему будут привлекать пристальное внимание исследователей.

Прежде чем перейти к клиническим проявлениям заболевания и его диагностике, хотелось бы напомнить, каковы сущность и морфология ОРЛ.

Сущность ревматического процесса заключается в развитии сложного каскада изменений, при котором разветвляются различные по интенсивности и значимости воспалительные и пролиферативные процессы. В основе тканевых нарушений при ОРЛ лежит системная дезорганизация соединительной ткани в сочетании со специфическими пролиферативными и неспецифическими экссудативно-пролиферативными реакциями, а также поражение сосудов микроциркуляторного русла. Основным плацдармом патологических проявлений следует считать соединительную ткань, в первую очередь сердца.

Представители отечественной патоморфологической школы (В.Г. Талалаев, А.И. Струков, Н.Н. Грицман, М.А. Скворцов и др.) различали 4 фазы патологического процесса при ОРЛ: **мукоидное набухание, фибриноидные изменения, пролиферативные реакции и фазу склероза.**

Постулировалась возможность обратного развития патологического процесса в фазе мукоидного набухания, в то время как фибриноидные изменения представляли собой уже необратимую дезорганизацию соединительной ткани. Вот почему чрезвычайно важна ранняя диагностика ОРЛ, которая дала бы возможность быстрого подключения интенсивного терапевтического воздействия, способного обеспечить благоприятный исход заболевания.

Пролиферативная стадия болезни проявлялась формированием ревматических ашофф-талалаевских гранул, которые чаще всего располагались в периваскулярной соединительной ткани, интерстиции миокарда левого желудочка, сосочковых мышц, перегородки, а также в эндокарде, реже в наружной оболочке сосудов.

Согласно исследованиям М.А. Скворцова, крупнейшего патоморфолога, глубоко изучившего педиатрические аспекты заболевания, важным морфологическим субстратом поражения сердца при ОРЛ у детей считался неспецифический экссудативно-пролиферативный компонент воспаления, определявший в первую очередь клинические проявления заболевания и прямо пропорциональный степени активности патологического про-

цесса и выраженности кардита. Именно у детей это нередко проявлялось наличием клинически значимых симптомов кардита, вальвулита митрального и аортального клапанов, ревматического артрита, неврологических нарушений.

По результатам исследований последних лет отмечены достаточно значимые изменения в динамике формирования основных морфологических фаз заболевания. Так, наблюдения исследователей 80–90-х годов прошлого века (Г.Н. Богданова, Т.Е. Ивановская и др.) показали, что гранулемы в эти годы стали обнаруживаться значительно реже, а цикл формирования и рубцевания гранул сократился с 5–6 до 3–4 мес. Возможно, это и нашло отражение в модификации клинического «облика» ОРЛ, изменив так называемый патоморфоз заболевания.

Таким образом, сложный по своей структуре морфологический процесс, разветвляющийся на фоне измененной реактивности организма, обуславливал многообразие клинических проявлений болезни. Кроме того, каждый временной период накладывал отпечаток на течение заболевания, его клинический симптомокомплекс.

Роль отечественных ученых

Хотелось бы подчеркнуть, что в изучение проблемы ОРЛ огромный вклад внесли отечественные терапевты: С.П. Боткин, Н.Д. Стражеско, М.П. Кончаловский, В.И. Талалаев, А.И. Нестеров, В.А. Насонова, Е.С. Мясо-едов, М.А. Скворцов, В.В. Анохин, Н.А. Шостак и их школы, педиатры: А.А. Кисель, В.П. Бисярина, О.Д. Соколова-Пономарева, Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, А.Б. Воловик и их ученики, а также многие другие исследователи XX в.

Так, бесспорный приоритет в разработке диагностических критериев ОРЛ принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю, который в 1940 г. в своей монографии «Ревматизм у детей» дал блестящее описание основных проявлений ревматизма, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относятся: полиартрит, поражение сердца, хорея, ангулярная эритема, ревматические узелки.

Несколько позднее, в 1944 г., критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем T.D. Jones. Основные положения критериев с успехом используются педиатрами и терапевтами на протяжении многих лет.

Существенные дополнения в диагностические критерии были сделаны в 1961 г. А.И. Нестеровым, который внес в число основных признаков наличие ревматического анамнеза и положительных результатов терапии *ex juvenilibus*, а также расширил группы дополнительных критериев за счет показателей С-реактивного белка (СРБ), α -2, γ -глобулинов, сывороточных мукопротеинов, стрептококковых антител и др. В таком виде критерии много лет применялись в нашей стране, являясь уникальным диагностическим инструментом.

Однако В.А. Насонова и И.А. Бронзов еще в 1978 г. отмечали, что «описанные критерии сыграли и несомненно играют большую роль в разработке более четких требований к диагностике ревматизма, в его дальнейшем обособлении из группы сходных синдромов и заболеваний. Вместе с тем имеются и справедливые указания на то, что рекомендуемые сочетания синдромов и симптомов не всегда гарантируют достоверность диагностики» [10].

Необходимо отметить, что критерии Джонса также подвергались АКА неоднократной модификации в связи с изменчивостью течения болезни, появлением новых научных сведений об этиопатогенезе ОРЛ. Такие пересмотры были осуществлены в 1956, 1965, 1982, 1992 гг.

Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру критериев, итоги которого и были опубликованы в мае 2015 г. [11].

Основанием для этого явились:

- эпидемиологическая ситуация с ОРЛ в разных странах,
- клинический полиморфизм заболевания,
- повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику.

Следует признать заслугу разработчиков — экспертов АКА, отметив, что данный вариант пересмотренных критериев является несомненным шагом вперед в плане совершенствования распознавания ОРЛ; однако имеется ряд позиций, которые, на наш взгляд, требуют коррекции.

Какие же моменты мы считаем положительными?

Безусловно, это указание на необходимость определения риска развития ОРЛ у каждого пациента, с обязательным учетом эпидемиологической ситуации в регионе его проживания; доказанность связи особенностей клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной БГСА, подтвержденной микробиологическими и/или иммунологическими методами; обязательность верификации вальвулита как проявления клапанного поражения с помощью доплеровской ЭхоКГ и, в частности, выделение категории субклинического кардита.

Согласно представлению АКА **субклинический кардит** может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении доплеровской ЭхоКГ.

Нам чрезвычайно импонирует этот раздел модифицированных критериев АКА в силу того, что значение доплеровской ЭхоКГ при диагностике ревматического поражения сердца было высоко оценено российской школой ревматологов с первых лет ее применения.

Еще в 1983–1985 гг. Г.И. Сторожаковым, Н.М. Ворониной, Е.И. Полубенцевой и соавт. разработаны и внедрены ЭхоКГ-характеристики клапанного поражения при ОРЛ. Уже в 2003 г. признаки митральной и аортальной регургитации, выявляемые при доплеровской ЭхоКГ, были включены в состав **малых диагностических критериев ОРЛ, модифицированных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (АРР)**.

Вместе с тем при анализе переработанных критериев возникло несколько замечаний. Первое касается различного подхода к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. Конечно, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. Однако в странах, где имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется неоправданным; кроме того, на наш взгляд, патоморфоз ОРЛ в современных условиях заключается в изменении выраженности симптомов в рамках сохраняющегося клинического набора основных признаков болезни.

Выделение групп высокого и низкого риска требует применения дифференцированной тактики в обследовании этих категорий больных и определенного алгоритма их лечения.

Второе связано с некоторыми морфологическими характеристиками вальвулита, в частности, митрального клапана («болтающаяся митральная створка», разрыв хорд и т. д.). Подобная морфологическая ЭхоКГ-картина, согласно нашему опыту, свойственна пациентам с инфекционным эндокардитом, может также встречаться при миксоматозной дегенерации створок и подклапанных структур. Третье касается значимости результатов доплеровского ЭхоКГ-исследования в диагностике клапанных поражений при ОРЛ. Безусловно, подтверждением или опровержением наличия ревматического поражения клапанов сердца может служить только качественно выполненная доплеровская ЭхоКГ с точной интерпретацией результатов опытным специалистом.

Возвращаясь к истории, следует напомнить, что вторая половина XX в. ознаменовалась чрезвычайно тяжелым течением ОРЛ.

«Ревматизм не принадлежит к числу тех заболеваний, которые проносятся ураганом эпидемий, — писал А.И. Несетеров. — Он не поражает воображение статистикой смертельных катастроф, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. Это заболевание не привлекает всеобщего внимания в связи с кажущейся безнадежностью... как злокачественные опухоли. Эти обстоятельства, трудности диагностики и несовершенство современного учета приводят к недооценке действительной опасности и тяжелейших последствий ревматизма для здоровья народа» [1].

Действительно, у подавляющего большинства больных в тот период болезнь приводила к раннему формированию сложных (сочетанных и комбинированных), зачастую некурабельных пороков сердца, протекающих с выраженной недостаточностью кровообращения, приводящих нередко к летальному исходу как у взрослых, так и у детей.

Социальная значимость ревматизма нашла свое отражение в создании в 1958 г. по инициативе академика А.И. Нестерова в РСФСР Научно-исследовательского института, получившего название **Института ревматизма**, ставшего впоследствии центром отечественной ревматологической науки.

Уникальность института заключалась в том, что наряду с терапевтическими койками было создано детское отделение. Таким образом, здесь могли одновременно лечиться пациенты самого разного возраста (от детей 3 лет до пожилых людей). Перед институтом встали крупномасштабные задачи теоретического и клинического плана, по разработке важнейших вопросов, касающихся различных аспектов ОРЛ, а именно — этиопатогенеза, клинических проявлений заболевания, его лечения и профилактики.

Хотелось бы подробнее остановиться на клинической картине ОРЛ в различные периоды XX в.

Выраженный клинический симптомокомплекс, т. е. истинную клиническую картину ОРЛ, мы наблюдали в 60-е и 70-е годы XX в.

Наш многолетний клинический опыт, а также опыт других отечественных и зарубежных исследователей позволил выявить четкую возрастную закономерность в развитии первичной ОРЛ. Двух- или трехлетние дети заболе-

вали ОРЛ крайне редко. В более старшем возрасте заболеваемость ОРЛ возрастала, достигая максимума у детей 10–14 лет и подростков. Было установлено, что возрастная реактивность оказывает влияние не только на развитие заболевания, но и на формирование клинической картины в целом.

Наличие различной остроты патологического процесса и степени его выраженности, как у детей, так и у взрослых, позволило академику А.И. Нестерову выделить три степени активности: максимальную, умеренную и минимальную. Степень активности определялась с учетом клинических данных, результатов функционального (электрокардиография — ЭКГ, фонокардиография, рентгенография) и лабораторного (показатели воспалительной активности) обследования. В зависимости от степени активности применялись дифференцированные терапевтические комплексы.

Основной отличительной чертой ОРЛ у детей всегда являлось наличие более отчетливого экссудативного компонента воспаления. Это находило отражение в клинических проявлениях заболевания, а именно — в более частом поражении сердечно-сосудистой системы, сопровождавшемся выраженным ревмокардитом, протекающим с обширным поражением клапанного аппарата, перикарда, вовлечением в патологический процесс других серозных оболочек в виде полисерозита, поражения легких, почек, абдоминального синдрома и т. д. У таких больных нередко наблюдались недостаточность кровообращения, а процент исхода заболевания в порок сердца достигал 80–90. Чаще встречались экстракардиальные проявления, такие как полиартрит, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки, отражавшие высокую клиническую активность, были свойственны частые рецидивы заболевания. Характерно, что у пациентов раннего возраста болезнь рецидивировала чаще.

Изложенное позволяет утверждать, что ОРЛ в детском возрасте в 60–70-е годы XX в. характеризовалась многосимптомностью и полиморфизмом клинических проявлений, протекала тяжелее, чем в других возрастных группах с преобладающей максимальной активностью патологического процесса. На основании многолетних наблюдений более 4 тыс. пациентов были включены в научные программы по разработке вопросов клинических проявлений, особенностей течения заболевания в различных возрастных группах, их лечения и профилактики.

С целью повышения надежности распознавания, а также улучшения качества обработки постоянно возрастающего объема информации медицина стала все шире использовать достижения точных наук: математики, теории информации и кибернетики. К тому времени уже были накоплены сведения о распознавании ряда заболеваний с помощью программ медико-кибернетической диагностики. Это были работы Н.М. Амосова, М.Л. Быховского и А.А. Вишневого, Л.И. Беневоленской и соавт., а также многих других исследователей.

Логическая структура «машинного» диагноза не противоречила логике «живого» врачебного мышления, так как предполагала выполнение тех же процедур, а именно — получение и переработку информации, т. е. осуществлялась по определенному алгоритму. Нами был использован «распознающий алгоритм» «обобщенного портрета класса», разработанный в Институте проблем управления АН СССР.

В итоге большой работы были сформулированы рекомендации, которые уже не требовали использования электронно-вычислительных машин (ЭВМ) и математической подготовки врачей, были разработаны критерии для оценки степени выраженности кардита: ярко выраженный, умеренно выраженный и слабо выраженный. Знание этого вопроса давало нам основания для проведения адекватной терапии с прогнозируемым лучшим исходом. Несколько позднее, также с помощью кибернетических приемов и ЭВМ, были разработаны прогностические таблицы для предсказания исхода первичного ревмокардита.

Внедрение в практическое здравоохранение таблиц позволило улучшить распознавание первичного ревмокардита, снизить процент диагностических ошибок, а также уменьшить частоту формирования пороков сердца с помощью назначения оптимального лечения. Однако наличие «квалифицированного консультанта» в виде таблиц не исключало решающей роли специалиста, распознающего наличие того или иного симптома или синдрома.

На обширном материале были выполнены серия докторских (Е.Н. Максакова, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Лепская, Б.П. Шох, В.В. Шедов), а также ряд кандидатских диссертаций, результаты которых внедрены в практическое здравоохранение.

Материалы исследований широко освещались на конференциях, съездах, конгрессах в нашей стране и за рубежом. Была разработана программа противовоспалительной терапии, включая впервые использованные в 50-х годах XX в. именно при данной патологии глюкокортикоиды, что привело к значительному снижению выраженности системных поражений, исчезновению катастрофических форм кардита, тяжелого поражения центральной нервной системы — от распространенной малой хорей до «хорейческих бурь». Эрадикация БГСА в период острой фазы ОРЛ посредством применения препаратов пенициллинового ряда в совокупности с проведением в жизнь научно обоснованной первичной и вторичной бициллинопрофилактики, а также создание системы этапного наблюдения за больными (стационар, санаторий, поликлиника) резко изменили уровень первичной заболеваемости ОРЛ и более чем в 3,5 раза уменьшили частоту рецидивов.

Успехи были бесспорны. Однако все ли это можно связать только с научными достижениями? Несомненно, что и само заболевание внесло свои коррективы.

В клинических проявлениях ОРЛ во второй половине (80–90-е годы) XX в. наблюдалась положительная эволюция основных признаков.

Кардит

Как уже неоднократно указывалось, ведущим проявлением заболевания, определяющим тяжесть его течения и исход, всегда являлось поражение сердца — ревмокардит. Ревматический кардит встречался в эти годы еще у подавляющего числа детей (80–85%). При этом у 1/5 из них он протекал изолированно, в виде так называемой кардиальной формы, которая всегда была более сложной для диагностики, у остальных — сочетался с полиартритом или хореей [12].

Одной из важнейших проблем ОРЛ было изучение первичного ревмокардита. Его широкое исследование открывало перспективы раннего распознавания заболева-

ния, назначения оптимального лечения, предупреждения формирования порока сердца в исходе болезни с целью достижения практического выздоровления ребенка. Это было нашим самым заветным желанием. Детская клиника прицельно занималась этой проблемой. Под нашим наблюдением находились 450 детей с первой атакой заболевания. Диапазон клинических проявлений первичного ревмокардита был очень широким: от слабовыраженного, протекающего с явлениями очагового миокардита или минимальными признаками эндокардита, что встречалось не часто, до ярко выраженного кардита с клинической картиной панкардита или сочетанным вовлечением клапанного аппарата сердца.

Каковы же были клинические проявления у этой категории больных?

Симптоматика ревмокардита во многом определялась преимущественным поражением той или иной оболочки сердца — миокарда, эндокарда, перикарда. Однако в связи с трудностями разграничения поражения отдельных оболочек сердца в клинической практике широкое распространение получил термин «ревмокардит». Его диагностика основывалась главным образом на объективных данных, так как субъективные жалобы в детском возрасте нередко отходили на второй план и только у 4–6% детей при тщательном расспросе выявлялись неприятные ощущения в области сердца в начале заболевания, а также повышенная утомляемость, особенно после школьных занятий.

К ранним симптомам первичного ревмокардита относились нарушение частоты сердечных сокращений в виде тахикардии (30–40%) или брадикардии (20–30%), у 80–85% больных в дебюте заболевания отмечалось умеренное расширение границ сердца, определяемое как клинически, так и рентгенологически, при аускультации у подавляющего большинства пациентов обнаруживалось ослабление (приглушение) тонов сердца. Достаточно часто при первичном ревматическом поражении сердца определялись дополнительные III (40–75%), реже — IV (15–25%) тоны.

К наиболее постоянным признакам заболевания относилось появление патологических шумов. В зависимости от преимущественного поражения миокарда или клапанного эндокарда шум имел различную локализацию, интенсивность, длительность, тембр и проводимость.

Необходимо подчеркнуть, что приоритетом отечественных педиатров явилось выделение в общей клинической картине первичного ревмокардита компонента клапанного поражения (А.Б. Воловик, Е.С. Лепская, Н.П. Варик, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.). Это было принципиально важным, так как именно у детей с вальвулитом чаще всего формировались РПС. Особое значение в распознавании клапанного поражения всегда принадлежало качественной (звуковой) характеристике впервые появившегося шума. Так, при эндомиокардите с поражением митрального клапана систолический шум обычно был продолжительным, имел дующий оттенок, лучше всего прослушивался в зоне проекции митрального клапана и на верхушке, нередко проводился влево за пределы сердечной области, усиливаясь в положении на левом боку и после нагрузки. Эти звуковые особенности позволяли интерпретировать этот шум как эндокардиальный.

Следует отметить, что при митральном вальвулите одновременно с систолическим шумом мог выслушиваться

мезодиастолический шум, который появлялся в разгар ревмокардита и под влиянием активного лечения довольно быстро исчезал, что позволяло расценивать его как проявление первичного ревмокардита («шум текущего кардита»). Вальвулит аортального клапана клинически характеризовался так называемым льющим диастолическим шумом вдоль левого края грудины.

На ЭКГ при ревмокардите нередко регистрировались тахикардия, брадикардия и дыхательная аритмия; выявлялись миграция водителя ритма, удлинение атриовентрикулярной проводимости I и, значительно реже, II степени, интерференция с диссоциацией; нарушение биоэлектрических процессов в миокарде желудочков (70–75%).

У детей с выраженным вальвулитом митрального клапана на ЭКГ нередко отмечались признаки острой перегрузки левого предсердия с митрализацией зубцов *P*. У части больных эти изменения сочетались с начальными симптомами увеличения левого желудочка. При вальвулите аортального клапана на ЭКГ нередко регистрировались признаки диастолической перегрузки левого желудочка.

Рентгенологическое исследование несомненно помогало диагностике. У пациентов с митральным вальвулитом оно выявляло «митральную» конфигурацию сердца за счет выполнения «тали» сердца ушком левого предсердия, увеличение размеров обеих левых сердечных камер. У отдельных больных имелись признаки нарушения легочной гемодинамики по типу венозного застоя при митральной и аортальной недостаточности и тенденции к артериальной гипертензии при митральном стенозировании. Для вальвулита аортального клапана были характерны горизонтальное положение и аортальная конфигурация сердца, преимущественное увеличение размеров левого желудочка, относительное усиление пульсации его и аорты.

С 1980 г. мы получили возможность выполнения ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ), которое позволяло объективизировать клапанное поражение (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина).

При вальвулите митрального клапана с помощью М-сканирования у 75% детей выявлялись утолщение и «рыхлость» эхосигнала от створок и хорд клапана. Примерно у 1/3 пациентов была ограничена подвижность задней створки, уменьшена систолическая экскурсия сомкнутых митральных створок. Нередко обнаруживалось небольшое пролабирование створок в конце систолы, свидетельствующее о поражении подклапанного аппарата. Ультразвуковое исследование в М-режиме выявляло мелкоамплитудное диастолическое трепетание митральных створок у 50% детей с аортальным вальвулитом. У части больных обнаруживалось утолщение эхосигнала от створок аортального клапана (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева и др.).

Использование аппаратуры нового поколения, а именно — для доплеровской ЭхоКГ, позволило Е.И. Полубенцевой в 1993–1995 гг. дополнить критерии ревматического эндокардита, которые с успехом могли быть применены в любой возрастной группе. Согласно ее наблюдениям, ревматический эндокардит митрального клапана включал следующие признаки: краевое булавовидное утолщение передней митральной створки; гипокинезию задней митральной створки; митральную регургитацию; переходящий куполообразный изгиб передней митральной створки.

При доплеровской ЭхоКГ аортального клапана отмечались ограниченное краевое утолщение створок, их преходящий пролапс и аортальная регургитация.

Кроме того, в 1995 г. Е.И. Полубенцевой были опубликованы результаты исследования группы больных, включающей пациентов детской клиники Института ревматологии РАМН, у которых был описан выявляемый при доплеровской ЭхоКГ симптомокомплекс **афоничного кардита**. Впервые даны гемодинамические характеристики такого поражения, при котором регургитация могла быть аускультативно не верифицирована даже опытным специалистом. Данный феномен был назван автором **ревматическим кардитом без органического шума**. Таким образом, по сути симптомокомплекс субклинического кардита, клинико-эхокардиографические признаки которого даны в публикации АКА (2015), был описан российскими специалистами значительно ранее.

В целом в 80–90-е годы XX в. мы наблюдали положительную эволюцию ОРЛ. Преобладало острое течение заболевания с высокой и умеренной степенью активности и значительной частотой экстракардиальных поражений, превышавшей 80%. Процент формирования пороков сердца в исходе ОРЛ был достаточно высоким (30,4), вместе с тем отмечено достоверное снижение частоты их развития у детей, имевших в острой фазе заболевания симптомокомплекс вальвулита (46,2%).

Высокий процент исхода ОРЛ в порок можно объяснить тем, что в нашей практике в научные разработки включались пациенты с абсолютно достоверным диагнозом ОРЛ, основным «большим» критерием которой был кардит. Вместе с тем внедрение в терапевтическую практику новых терапевтических комплексов, в частности дифференцированное использование глюкокортикоидов, позволило в значительной степени снизить частоту формирования РПС и степень их выраженности: с 80–90% в 60-е годы до 46,2% в 80–90-е годы.

В структуре клапанных поражений преобладал вальвит митрального клапана с увеличением частоты вовлечения в процесс подклапанных структур в острой фазе заболевания (1/4 больных с вальвулитом митрального клапана) и формированием у 13% пролапса митрального клапана (ПМК) ревматической природы.

Катамнестическое наблюдение выявило медленное прогрессирование клапанных поражений у 1/3 больных с развитием митрального стеноза комиссурального типа и длительным сохранением компенсации порока. В этот период у 15% больных нами впервые было отмечено пролонгированное течение суставных поражений (до 2–3 нед), потребовавших тщательного диагностического поиска [12].

Новой страницей в изучении ОРЛ явилась проблема **«солдатского ревматизма»**.

Из воспоминаний В.А. Насоновой: «...В 1970–80 гг. в армии наблюдались вспышки ОРЛ. Институт ревматизма подписал договор с военно-медицинским управлением Московского военного округа, и к нам начали госпитализировать заболевших солдат. Это была классическая картина ОРЛ, напоминавшая таковую у детей в прошлые годы».

В клинике Института пролечены 200 солдат-новобранцев в период 1978–1983 и 1989–1990 гг. (Б.С. Джузенова, В.А. Насонова). Клиническая картина ОРЛ характеризовалась особой яркостью симптоматики и максимальной выраженностью лабораторных показателей воспалитель-

ной активности процесса. У 86% больных ОРЛ обнаружены клинико-эпидемиологические и иммунологические доказательства перенесенной БГСА-инфекции. К особенностям суставного синдрома, по мнению авторов, следует отнести нередкое вовлечение в патологический процесс мелких суставов стоп и кистей, а также грудино-ключичных и крестцово-подвздошных сочленений, что свидетельствовало о генерализованном характере поражения опорно-двигательного аппарата. Кардит, наблюдавшийся у 96,5% больных, характеризовался сочетанием субъективных (боли в сердце, перебои, одышка) и объективных (систолический и мезодиастолический шумы, нарушения ритма и проводимости на ЭКГ) признаков. В то же время увеличения размеров сердца и значительных гемодинамических нарушений не наблюдалось. На основании непосредственных и отдаленных результатов исследования была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, диклофенак), сопоставимая с таковой при лечении преднизолоном. Однако, несмотря на активную противовоспалительную терапию с первых дней развития болезни, у 20% больных не удалось предотвратить формирование пороков сердца при всех вариантах лечения.

В 1987 г. известный американский педиатр профессор F.W. Denny отметил: *«Мы воспитали целое поколение молодых врачей, которые никогда не видели ни одного случая ОРЛ и, следовательно, не знают, как она выглядит, и имеют очень слабое представление о том, как ее диагностировать»*.

В то же время изучение проблемы ОРЛ у новобранцев *«послужило для всех нас очень хорошей клинической школой и позволило значительно приблизиться к пониманию сущности этой болезни»* (В.А. Насонова).

Таким образом, в 80–90 годы прошлого века в России, как и во многих странах мира, наблюдалась явная положительная динамика в течении ОРЛ. Смягчение клинических проявлений кардита улучшало прогноз заболевания, однако значительно усложняло его диагностику.

Хотелось бы сказать несколько слов о **диагностике РПС**.

В отличие от прошлых десятилетий, формирование пороков сердца после первичного ревматизма (ОРЛ) в 80–90-е годы XX в. встречалось в 2,5 раза реже, и частота развития РПС составляла в эти годы от 25 до 30% (Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.П. Шох). Это можно было объяснить метаморфозами заболевания и положительной его эволюцией.

Многолетнее катамнестическое наблюдение, проведенное нами, позволяло констатировать два основных пути формирования порока сердца у детей:

- 1) порок сердца являлся следствием перенесенного вальвулита и развивался в течение ближайших 1–3 лет после ревматической атаки. Такой путь характерен для больных с ярко выраженным кардитом и высокой степенью активности патологического процесса;
- 2) формирование порока не зависело от характера перенесенной атаки и продолжалось спустя несколько лет после нее, что позволяло предположить в этом случае вторично-латентное (бессимптомное) течение ревматического процесса. Об этом свидетельствовали наличие светлого промежутка после первой атаки и отсутствие указаний на рецидивы за истекший период времени.

В спектре пороков сердца ведущее место в эти годы занимала нерезко выраженная недостаточность митрального клапана. В катамнезе у 5% пациентов происходило нивелирование ее симптоматики, что могло найти объяснение в возможности адаптационной перестройки внутрижелудочковой гемодинамики в период физического роста организма. Рецидивы заболевания усиливали проявления пороков и сопровождались развитием их сложных и комбинированных форм.

Следует отметить, что в структуре РПС у детей в последнее время, как и в прежние годы, преобладали пациенты с изолированными их вариантами, прежде всего с митральной недостаточностью. Реже встречались недостаточность клапанов аорты, сочетанные митрально-аортальные пороки и митральный стеноз.

Примерно у 7–10% (а по данным некоторых авторов – до 25–27%) детей после перенесенного первичного ревмокардита формировался ПМК (В.В. Сафронов, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева, S. Uysal).

Интересным наблюдением, на наш взгляд, являлось отсутствие у 1/3 пациентов с ПМК ревматического генеза признаков недостаточности митрального клапана. Для ПМК ревматической природы было характерно наличие «неполного» симптомокомплекса ПМК (Л.Г. Медынцева).

Пороки сердца в конце XX в. отличались более медленным по сравнению с предыдущими десятилетиями темпом их формирования, нерезкой степенью выраженности и стойкой компенсацией на протяжении ряда лет. Возвратный ревмокардит, особенно в подростковом возрасте, утяжелял течение болезни, приводил к нарастанию частоты возникновения РПС до 40% и более, имел отчетливую тенденцию к усложнению порока.

Что можно сказать о ревматическом артрите?

В конце XX в. экстракардиальные проявления ОРЛ встречались достаточно часто, однако интенсивность их заметно уменьшилась. Суставной синдром наблюдался у 2/3 детей с первой атакой ОРЛ, сохранялись присущие ему ранее летучесть и поражение различного числа преимущественно крупных и средних суставов, реже регистрировался «синдром простыни». Ревматический артрит отличался кратковременностью и малой выраженностью, часто бывал редуцированным или имел пролонгированное течение. Преобладающей формой поражения являлся переходящий олигоартрит, реже моноартрит. У 10–15% больных развивались полиартралгии. Это позволяло сделать вывод о весьма широком спектре поражения суставов при ОРЛ на протяжении всего XX в.

При повторных атаках ревматический артрит встречался реже, но имел те же клинические особенности.

Ревматический артрит обычно сочетался с кардитом, но мог протекать изолированно.

Чем удивила нас хорея на протяжении XX века?

J. Stollerman считал хорею самым загадочным проявлением ОРЛ. Она встречалась у 12–17% больных ОРЛ, поражая преимущественно девочек в возрасте от 6 до 15 лет.

Заболевание чаще всего начиналось постепенно с неустойчивого настроения, астенизации ребенка, плаксивости, раздражительности, симптомов вегетативной дистонии. Позднее присоединялся основной симптомокомплекс – снижение мышечного тонуса, гиперкинезы, диско-

ординация движений. Гиперкинезы проявлялись беспорядочными, нестереотипными, насильственными движениями различных мышечных групп и сопровождались изменениями почерка, невняtnостью речи, неловкостью движений. Ребенку было трудно поднести ложку ко рту, самостоятельно пить и есть. Гиперкинетический синдром усиливался при волнении, исчезал во время сна. Чаще насильственные движения были двусторонними, реже односторонними по типу гемихореи. Выполнение координационных проб было затруднено. Обычно выявлялся положительный симптом «дряблых плеч» (при поднимании рук больного сзади за плечи голова глубоко погружалась между ними); отмечались втяжение подложечной области при вдохе (парадоксальное дыхание), задержка обратного сгибания голени при проверке коленного рефлекса (симптом Гордона). Встречались больные с настолько выраженной мышечной гипотонией, что они полностью обездвиживались. Такой симптомокомплекс получил название «паралитической формы», или «мягкой» хореи.

Во второй половине XX в. выраженность клинических проявлений хореи, так же как и других признаков ОРЛ, заметно уменьшилась, практически не встречались «хореическая буря» и «паралитическая форма».

Изолированная хорея (без поражения сердца), как правило, не давала повышения показателей воспалительной активности и титров антистрептококковых антител. По мнению А. Taranta, это является отражением длительного латентного периода после стрептококковой инфекции, за время которого указанные параметры нормализуются. Существует также точка зрения, согласно которой хорею вызывает слишком слабая и кратковременная стрептококковая инфекция. В то же время есть другой взгляд на взаимозависимость между хореями и стрептококковой инфекцией.

Мнения о частоте поражения сердца при хореи также различны. Чаще всего первая ее атака представляла собой изолированное проявление ОРЛ (85–90%), реже она сочеталась с кардитом и/или артритом, причем частота кардита при повторных атаках хореи возрастала.

Длительное катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими хорею, выявило у 7–10% через 7–8 лет формирование РПС при отсутствии клинически видимого обострения процесса. Некоторые исследователи, в частности G. Stollerman, полагали, что эти дети имеют субклинические признаки кардита, последствия которого могут быть выявлены позже. В статье американских авторов указывается на возможность субклинического течения кардита в условиях современной действительности. По нашим данным, формирование РПС после хореической атаки может быть связано именно с таким, не распознанным на ранних стадиях, проявлением кардита. Это совпадает с мнением американских исследователей.

В конце XX в. американскими учеными был описан синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with group A Streptococcal infection) – педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А.

Типичными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства, навязчивые мысли и навязчивые движения; 2) дебют заболевания в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологиче-

ская связь с предшествующей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденной микробиологическими и серологическими методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы).

Назначение противострептококковой антибиотикотерапии приводило к быстрому уменьшению психоневрологической симптоматики.

Имеет ли этот синдром отношение к ОРЛ? Можно ли поставить знак равенства между синдромом PANDAS и тяжелой формой хореи, которую мы наблюдали у девочек-подростков в середине XX в.? Или это новая нозологическая форма? Пришло время ответить и на эти вопросы.

Что нового узнали мы об анулярной эритеме?

Кольцевидная эритема (анулярная сыпь) наблюдалась у 7–10% детей. Клинически она проявлялась бледно-розовыми кольцевидными высыпаниями, обычно не сопровождавшимися зудом или другими субъективными проявлениями. Эта сыпь не возвышалась над уровнем кожи, исчезала при надавливании. Локализовалась преимущественно на боковых поверхностях туловища, реже на руках и ногах.

Диагностическое значение анулярной эритемы в настоящее время несколько поколебалось, так как она нередко возникает при других инфекционно-аллергических заболеваниях и состояниях и в то же время может длительно рецидивировать (мы наблюдали это неоднократно).

Ревматические узелки в последние годы практически не встречаются, даже у детей с повторной ОРЛ, поэтому их диагностическое значение близко к нулевому. Но мы хорошо помним, что они проявлялись округлыми, плотными, варьирующими по размерам от нескольких миллиметров до 1–2 см безболезненными образованиями. Преимущественная их локализация — у мест прикрепления сухожилий, над костными поверхностями и выступами, в области локтевых, локтевых, пястно-фаланговых суставов, на затылке, под апоневрозом.

Как уже указывалось, в конце XX в. поражение внутренних органов и серозных оболочек у детей с ОРЛ наблюдалось очень редко (у 5–7% больных) и проявлялось преимущественно в виде абдоминального синдрома в дебюте ревматической атаки. Боль в животе могла быть различной по своей выраженности и локализации, с быстрым обратным развитием симптомов на фоне антиревматической терапии.

Поражение легких (ревматическая пневмония, легочный васкулит, плеврит), почек (гломерулонефрит), наблюдавшиеся при тяжелом течении первой и повторных атак ОРЛ, в конце XX в. практически не встречались.

Лечение

Ревматология XX в. достигла бесспорных успехов в вопросах лечения ОРЛ, как у взрослых, так и у детей. Накопленный отечественными и зарубежными авторами опыт, основанный на знании важнейших этиопатогенетических особенностей заболевания и данных о фармакодинамике и фармакокинетике антиревматических средств, нашедший широкое освещение в мировой литературе, был положен в основу разработанного нами в XX в. комплексного лечения, включающего несколько этапов:

- I этап — пребывание ребенка в стационаре;
- II этап — долечивание больного в местном санатории;

- III этап — диспансерное наблюдение по месту жительства.

Такая терапия в детском возрасте была обеспечена в СССР стройной системой организации медицинских учреждений: стационары для больных ревматизмом детей, местные санатории (для Москвы — Красная Пахра, Быково и др.), поликлиническая сеть с обязательным наличием в ней ревматологических кабинетов.

Научная программа детского отделения была частью сформулированной институтом (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.) целевой, многоцентровой программы по лечению ОРЛ, в выполнении которой принимали участие большое количество научных центров СССР.

Главной задачей такой программы являлось не только подавление активности патологического процесса, но и предупреждение формирования РПС. Наибольшие перспективы открывались в детском возрасте, где берут начало истоки болезни (Д.Д. Лебедев, В.П. Бисярина, Р. Massell, K. Lorenz и др.).

Центральное же место в лечении занимала медикаментозная терапия. Врач того времени располагал небольшим количеством препаратов. Широкое распространение получила тогда ацетилсалициловая кислота, применявшаяся как в терапевтической, так и в педиатрической практике.

Реже, чем ацетилсалициловая кислота, применялись производные пиразолона (амидопирин, анальгин). Эти препараты обладали противовоспалительным действием. К сожалению, препараты пиразолонового ряда и салицилаты, наряду с противовоспалительным действием, оказывали ряд побочных эффектов. Поэтому они использовались с большой осторожностью, особенно у детей.

С середины XX в. в практику лечения ревматических заболеваний стремительно вошли глюкокортикоиды. Так, ошеломляющий результат был получен крупным американским исследователем Ф. Хенчем в 1949 г. при использовании в лечении ревматоидного артрита кортизола, стоящего в первом ряду среди гормональных препаратов.

Накопленные данные показали, что эти средства отличает глубокий механизм воздействия на факторы, ведущие к развитию аллергических и аутоаллергических реакций, а также непосредственно на воспалительный процесс.

Одновременно начались параллельные испытания гормонов при других ревматических заболеваниях, в том числе при ОРЛ. Наш институт был одним из первых в Советском Союзе, где были развернуты широкие научные исследования по оценке их эффективности и безопасности (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, И.А. Бронзов, Л.В. Иевлева, И.Н. Михайлова и многие другие).

После долгих дебатов, широкого обсуждения, анализа различных точек зрения, представленных преимущественно в зарубежной литературе, детское отделение приняло решение начать использование глюкокортикоидов при ОРЛ у детей (Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина, Е.Н. Максакова, Л.С. Алексеев и др.). Тактика лечения включала использование небольших доз гормонов (0,5–0,7 мг/кг) в виде суточной дозы коротким курсом в 1–1,5 мес с постепенным снижением дозы препарата

и отменой его за этот срок. Эффект превзошел все ожидания. За весь период наблюдения в институте такую терапию получили более 500 детей в возрасте от 5 до 15 лет с первичным ревмокардитом.

Во время пребывания ребенка в стационаре активность патологического процесса быстро снижалась, что позволяло в ранние сроки применять в комплексном лечении физические тренировки. Важным элементом в стационаре была лечебная гимнастика (А.В. Долгополова, Л.С. Алексеев, С. Коларов). Назначенная в оптимальные сроки и правильно дозируемая лечебная гимнастика оказывала благоприятное влияние на организм ребенка.

Стойкое улучшение состояния давало возможность переводить ребенка для долечивания в местный ревматологический санаторий. Задача местного санатория заключалась в том, чтобы путем применения соответствующего лечебно-охранительного режима, ряда терапевтических мероприятий добиться окончательного снижения активности ревматического процесса с его ремиссией и восстановлением функциональной способности сердечно-сосудистой системы (Е.И. Волкова, С. Коларов и др.). В целом санаторный этап реабилитации получил высокую оценку врачей, органов здравоохранения и родителей, которые охотно направляли туда своих детей. Местный санаторий являлся важным звеном этапной терапии ревматизма, которое позволяло умело сочетать лечебное действие природных факторов с другими видами восстановительной терапии.

Таким образом, разработанный отечественными педиатрами (А.А. Кисель, Д.Д. Лебедев, Н.И. Савватинская, З.И. Эдельман, Е.И. Волкова и др.) принцип этапной терапии ревматизма по существу представлял собой патогенетически обоснованную систему медицинской реабилитации детей, страдающих этим заболеванием (А.В. Долгополова, Б.П. Шох).

По данным А.А. Киселя, Д.Д. Лебедева, Е.И. Волковой, ревматизм у детей сразу не мог быть остановлен, а характеризовался медленным темпом развития, и только тщательное обследование ребенка позволяло выявить не закончившийся воспалительный процесс. В силу этого третьим, не менее важным, этапом комплексной реабилитационной терапии являлось диспансерное наблюдение. Большое значение на этом этапе имела профилактика рецидивов заболевания.

Огромную роль в отечественной ревматологии сыграло внедрение в клиническую практику бициллина-5, созданного в 1964 г. под руководством академика З.В. Ермольевой. Применение данного препарата, представляющего собой смесь 1,2 млн ЕД бензатин-пенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензил-пенициллина, позволило существенно (в 4–17 раз) снизить частоту повторных ревматических атак и, следовательно, повысить продолжительность жизни больных с РПС. Отмечая несомненно большое медицинское и социальное значение бициллинопрофилактики, исследователи указывали и на недостаточную ее эффективность у 13–37% больных.

В качестве возможных причин данного явления фигурировали:

- а) «внешние» факторы (обострение очаговой хронической стрептококковой инфекции, недостаточно леченные интеркуррентные стрептококковые инфекции, нерегулярное введение бициллина-5);

- б) формирование и персистенция L-форм стрептококка, устойчивых к пенициллиновым антибиотикам;

- в) высокая аллергенность препарата, обусловленная входящей в его состав новокаиновой солью бензилпенициллина и влекущая за собой его отмену.

Дальнейшие работы показали, что безуспешное лечение стрептококковых инфекций и возникновение повторных ревматических атак, по всей вероятности, связаны с недостаточными концентрациями антибиотика, создаваемыми в крови больных на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятой профилактической дозы. Так, проведенные сравнительные фармакокинетические исследования различных лекарственных форм бензатин-пенициллина свидетельствовали о том, что сывороточные концентрации свободного пенициллина, необходимые для ингибции А-стрептококка, сохранялись после инъекции бициллина-5 только в течение 7 дней, что не удовлетворяло требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для адекватной вторичной профилактики ОРЛ. В то же время опыт длительного мониторинга больных ХРБС продемонстрировал выраженный профилактический эффект экстенциллина при круглогодичном внутримышечном введении препарата в дозе 2,4 млн ЕД 1 раз в 3 нед в отношении А-стрептококковой инфекции глотки и повторных атак ОРЛ. В дальнейшем экстенциллин был рекомендован как препарат первого ряда для проведения качественной вторичной профилактики ревматической лихорадки.

Профилактика острой ревматической лихорадки в XXI в.

В настоящее время особое внимание обращается на вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, и в первую очередь — на современную диагностику и адекватную антимикробную терапию БГСА-ассоциированного тонзиллита/фарингита, постоянно находящиеся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АКА и Американской академии педиатрии, а также Американского общества инфекционных болезней.

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т. е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ. Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при вызванном БГСА тонзиллите только при непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) при БГСА-инфекции глотки в настоящее

время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) необоснованно вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолы второго поколения (так называемые респираторные — левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекции глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости. Необходимо помнить, что данная группа препаратов имеет противопоказания для применения в детском возрасте.

Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации, которая может длиться ≥ 6 мес, возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана.

Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано:

- 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе;
- 2) во время вспышки БГСА-ассоциированного тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т. п.);
- 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников;
- 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции;
- 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства.

В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев — пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности, микроэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, в первую очередь касающиеся фармакокинетики препарата, но это — дело ближайшего будущего.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе при непереносимости бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастающего резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макро-

лидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-ассоциированного тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, оказалось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов.

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т. д.

Вклад академика В.А. Насоновой в развитие проблемы острой ревматической лихорадки

В 1970 г. академик В.А. Насонова встала за штурвал Института ревматологии и, будучи в течение 30 лет его директором, продолжала, наряду с другими заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, подагра), заниматься проблемой ОРЛ. Она внесла много нового, оригинального и принципиально важного в ее изучение.

В.А. Насонова горячо поддержала концепцию клапанного поражения сердца и, в частности, клинко-эхокардиографические критерии вальвулита митрального и аортального клапанов при ОРЛ, впервые разработанные в отечественной педиатрической ревматологии детским отделением нашего института. Посещая детскую клинику, она неоднократно говорила, что педиатры имеют дело с естественной моделью заболевания.

Несомненной заслугой В.А. Насоновой явилось внедрение в отечественную ревматологию вместо термина «ревматизм» терминологического обозначения «острая ревматическая лихорадка», которым в последние десятилетия пользовались зарубежные ревматологи. Это открыло принципиально новые возможности. Коллеги из разных стран теперь могли говорить на одном языке, вкладывая в это понятие одно и то же содержание, ученые могли более точно сопоставлять результаты научных исследований. В отличие от многих исследователей, В.А. Насонова утверждала, что характерным признаком поражения сердца при ОРЛ следует считать не миокардит или перикардит, а валь-

вулит митрального и/или аортального клапанов. В настоящее время это находит подтверждение в подавляющем большинстве зарубежных работ.

С именем В.А. Насоновой тесно связан последний вариант отечественной классификации ОРЛ. Она была инициатором, организатором и вдохновителем работы над ней. Неоднократные встречи, горячие дискуссии со многими учеными способствовали формированию классификации, которой мы пользуемся в настоящее время.

Подводя итоги...

Внедрение результатов многолетнего труда большого коллектива исследователей в практическое здравоохранение ознаменовалось значительными успехами в борьбе с ОРЛ. Первичная заболеваемость ОРЛ, по данным ряда исследователей, снизилась более чем в 100 раз, сократилась распространенность болезни, одновременно произошло смягчение клинических проявлений ОРЛ, резко упала летальность.

Согласно высказываниям академика В.А. Насоновой, *«трудно назвать какое-либо другое заболевание, статистические материалы которого за относительно короткий срок претерпели бы столь ошеломляющие изменения»*.

Патоморфоз ОРЛ в XXI в. несомненно привел к улучшению прогноза, но в то же время значительно затруднил диагностику заболевания и правильную интерпретацию основных проявлений ОРЛ: кардита, артрита, хореи, что потребовало значительного расширения диагностического поиска.

Существенным вкладом в изучение проблемы ОРЛ явилась разработка многоцентровой программы по выяснению влияния возрастной реактивности на течение ОРЛ в широком диапазоне: от детей и подростков до взрослых и пожилых людей. Выявлены особенности течения болезни в детском возрасте. Выполнение этой программы обогатило ревматологию, особенно педиатрическую, новыми данными.

Конец XX и начало XXI в. — это время внедрения в медицину новых технологий, в том числе совершенствования методов доплеровской ЭхоКГ. «Эра эхокардиографии» значительно расширила возможности клинициста в ранней диагностике поражений сердца, способствуя подбору своевременной противоревматической терапии, улучшая прогноз заболевания.

Надо сказать, что наряду с колоссальными успехами в сложной проблеме ОРЛ имеются нерешенные вопросы.

Так, следует помнить о естественном течении ОРЛ, которая может характеризоваться волнообразностью своих проявлений. Нельзя забывать и об эволюции стрептококковой инфекции, которая способна проявить свою мощь в любое время, что может сопровождаться ростом заболеваемости ОРЛ.

Необходимо понимать, что выросло целое поколение врачей, которые не видели больных с истинной ОРЛ, и поэтому сейчас, в XXI в., как никогда актуально звучат слова мыслителя средневековья Парацельса: *«Болезнь не может приспособливаться к знаниям врача»*.

Послесловие

Анализируя и обобщая более чем полувековой (1960–2015) опыт наблюдения за большой когортой пациентов (несколько тысяч детей и взрослых), страдающих ОРЛ, оценивая вопросы эпидемиологии, клинические

проявления заболевания, результаты широкого спектра дополнительных методов обследования (лабораторные, инструментальные) с применением кибернетических приемов и ЭВМ, мы выявили большой спектр глобальных, разноплановых изменений, которые коснулись распространенности, заболеваемости ОРЛ, летальности при ней. Выявлены изменения клинического облика болезни на протяжении большого промежутка времени.

Никакое другое ревматическое заболевание не показывало таких ошеломляющих положительных результатов. ОРЛ преподнесла нам много сюрпризов, приготовила много загадок. И все это мы видели своими глазами.

Чем же еще нам запомнился XX век? Во-первых, бесспорной положительной эволюцией ОРЛ, главным образом, со стороны клинического симптомокомплекса, в первую очередь — диагностических критериев, используемых нами в течение этого времени. Так, среди критериев ОРЛ отдельные симптомы и признаки исчезли полностью и не встречаются последние 15–20 лет. К ним относятся прежде всего ревматические узелки. Можно ли понять, почему этот признак-симптом исчез первым — или этот вопрос останется загадкой?

Следующий основной критерий ОРЛ, кольцевидная эритема, стал встречаться значительно реже. Однако мы наблюдали пациентов с рецидивирующей анулярной сыпью при очень скромных других клинических симптомах заболевания.

Очень интересная метаморфоза произошла с артритом. Хотя до последнего времени сохранялся его летучий болевой характер («синдром простыни»), число пораженных суставов стало значительно меньше, вплоть до моноартикулярных форм. Иногда процесс принимал пролонгированное течение, поражая преимущественно кисти пациента, что дало основание обсуждать коморбидность двух состояний — ОРЛ и ювенильного артрита. Что это — не совсем понятная особенность течения ОРЛ или только данного симптома?

Большие изменения произошли в облике выраженного кардита с ранним формированием в его исходе сложных пороков сердца. Ярко выраженный кардит, который был бичом в странах с высоким и средним уровнем заболеваемости ОРЛ, в последние 10–15 лет встречается крайне редко. Совершенствование возможностей ЭхоКГ-исследований позволило расширить диапазон распознавания ревматического поражения сердца, что в значительной степени способно улучшить прогноз заболевания путем раннего применения лечебных и профилактических методов воздействия на болезнь. Однако остается вопрос: связано ли наблюдающееся в настоящее время субклиническое течение кардита только с расширением наших диагностических возможностей?

Самым интригующим проявлением ОРЛ на протяжении всего XX в. оставалась хорея. Она, как и другие признаки этого заболевания, несомненно проделала положительную динамику. Ее особенностью явилось то, что в последние годы она чаще всего поражала детей, перенесших перинатальную энцефалопатию и нередко имеющих функциональные тики. Это позволило нам говорить о сочетании или коморбидности указанных состояний.

Важное место в ряду дифференциально-диагностических состояний занял синдром PANDAS, который с момента своего описания стал весьма популярной концеп-

туальной моделью среди практикующих врачей и исследователей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и обсессивно-компульсивными расстройствами оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным, и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли в подтверждении взаимосвязи повторных БГСА-инфекций глотки и обострения тиков или обсессивно-компульсивных расстройств в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением уровня цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков (например, у больных с ревматической хореой). В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейропсихиатрических расстройств.

Хотелось бы подчеркнуть, что полувековой опыт изучения ОРЛ открыл нам глаза на многие особенности ее те-

чения. Но не меньше задач остаются нерешенными. Чем еще удивит нас ОРЛ в XXI в.? Сохранит ли она свою уникальность или поставит перед нами новые вопросы?

Цитата из Овидия, представленная в виде эпитафии к настоящей статье, полностью соотносится с современным состоянием проблемы ОРЛ. Об этом, в частности, свидетельствует имеющийся симптомокомплекс у ряда наших больных, наблюдаемых в настоящее время. Интерес к ОРЛ по-прежнему не угасает. Поэтому авторы считают целесообразным завершить данную статью высказыванием академика В.А. Насоновой: «Острая ревматическая лихорадка — проблема, которую забывать нельзя».

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нестеров АИ. Ревматизм. Москва: Медицина; 1973. 392 с. [Nesterov AI. *Revmatizm* [Rheumatism]. Moscow: Medicina; 1973. 392 p.].
2. Насонова ВА, Кузьмина НН, Белов БС. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):48-52 [Nasonova VA, Kuz'mina NN, Belov BS. Classification and nomenclature of rheumatic fever. *Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):48-52 (In Russ.)].
3. Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН, Якушева ЕО, Логинова ЕЮ. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Российской Федерации (по данным 1995 г.). Клиническая ревматология. 1996;(4):29-34 [Folomeeva OM, Amirdzhanova VN, Jakusheva EO, Loginova EJu. Rheumatic diseases and rheumatological service in the Russian Federation (according to 1995). *Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology*. 1996;(4):29-34 (In Russ.)].
4. Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr*. 1994;124(1):9-16. doi: 10.1016/S0022-3476(94)70247-0
5. Kaplan EL. Rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol*. 1990;2(5):836-8. doi: 10.1097/00002281-199002050-00025
6. Denny FW. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation*. 1987;76(5):963-70. doi: 10.1161/01.CIR.76.5.963
7. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 2013;137(4):643-58.
8. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. Москва; 2015 [*Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy* [Morbidity of the population of Russia in 2014. Statistical materials]. Moscow; 2015].
9. Ротта И. Перспективы новых подходов в диагностике и инфекций, вызванной стрептококком группы А и контроль за ревматической лихорадкой. Ревматология. 1986;(6):3-8 [Rotta I. Prospects for new approaches in diagnosis and infections caused by group A streptococcus and control of rheumatic fever. *Revmatologija*. 1986;(6):3-8 (In Russ.)].
10. Насонова ВА, Бронзов ИА. Ревматизм. Москва: Медицина; 1978. 192 с. [Nasonova VA, Bronzov IA. *Revmatizm* [Rheumatism]. Moscow: Medicina; 1978. 192 p.].
11. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-18. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205
12. Шох БП, Мединцева ЛГ. Клинические проявления и исход первой атаки ревматизма у детей в 1980-е годы. Клиническая ревматология. 1993;(1):12-5 [Shoh BP, Medynceva LG. Klinicheskie projavlenija i ishod pervoj ataki revmatizma u detej v 1980-e gody. *Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology*. 1993;(1):12-5 (In Russ.)].

Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 10.03.17

Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний и в течение длительного времени оставаться недифференцированным или завершаться спонтанно. В статье обсуждаются новые рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению пациентов с ранним артритом, в которых отражены достижения за последние 10 лет, связанные с новыми методами диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь — как кардинального симптомокомплекса РА. Рекомендации включают три общих принципа и 12 рекомендаций, касающихся диагностики и лечения раннего артрита. Особое внимание уделяется необходимости раннего назначения метотрексата, монотерапия которым является «золотым стандартом» в фармакотерапии РА. В заключение обсуждаются новые данные, касающиеся возможности профилактики РА в группе пациентов с АЦЦП-позитивными артралгиями.

Ключевые слова: ранний артрит; ревматоидный артрит; метотрексат; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138–150.

THE 2016 EULAR GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY ARTHRITIS

Nasonov E.L.^{1,2}

Early arthritis, which is frequently defined as undifferentiated arthritis, can be an early stage of rheumatoid arthritis (RA), the first manifestation of a wide spectrum of rheumatic diseases and remain undifferentiated for a long time or end spontaneously. The article discusses new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for the management of patients with early arthritis, which reflect the past decade's advances in new methods for the diagnosis and treatment of early arthritis primarily as a cardinal RA symptom complex. The guidelines include three general principles and 12 recommendations for the diagnosis and treatment of early arthritis. Special attention is given to the need for early use of methotrexate, monotherapy with the latter is the gold standard for the pharmacotherapy of RA. In conclusion, the paper discusses new evidence for the possibilities of preventing RA in a group of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive patients with arthralgias.

Key words: early arthritis; rheumatoid arthritis; methotrexate; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Nasonov E.L. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):138–150 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>

Артрит периферических суставов относится к числу самых частых проявлений в дебюте ревматических заболеваний, а определение его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) представляют сложную клиническую проблему. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний, в течение длительного времени оставаться недифференцированным или завершаться спонтанно (так называемый «самолimitирующий» артрит) [1]. Первая версия рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению (диагностике, лечению, обучению пациентов и др.) пациентов с ранним артритом была опубликована в 2007 г. [2]. Позднее (2010–2016) эксперты EULAR разработали рекомендации, касающиеся в первую очередь стратегии и тактики лечения раннего РА синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3–7]. Новая вер-

сия рекомендаций EULAR по ведению пациентов с ранним артритом отражает достижения, касающиеся новых методов диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь как кардинального симптомокомплекса в дебюте РА, за последние 10 лет [8]. Рекомендации включают три общих принципа и 12 рекомендаций.

Принцип А. Ведение пациентов с ранним артритом должно быть направлено на организацию оптимального диагностического и лечебного процесса (best care) и основываться на «совместном решении пациента и ревматолога». Это положение рассматривается как всеобъемлющий процесс коммуникации, включающий обмен информацией, знаниями, и направлено на достижение консенсуса в отношении стратегии и тактики диагностики и лечения болезни.

Принцип В. Ревматологи — специалисты, которые должны оказывать первичную помощь пациентам с ранним артритом, поскольку исходы у пациентов, наблюдающихся у ревматологов, лучше, чем при наблюдении у врачей общей практики [9, 10]. В то же время подчеркивается, что данная рекомендация

зависит от структуры ревматологической службы в разных странах и при нехватке ревматологов эта роль может делегироваться врачам общей практики (терапевтам), имеющим опыт ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, при консультативной поддержке специалиста-ревматолога.

Принцип С. Достоверный диагноз пациентам с ранним артритом может быть поставлен только после тщательного клинического обследования, которое должно быть подкреплено анамнестическими данными, клиническим осмотром, необходимыми лабораторными и инструментальными методами исследования.

Рекомендация 1 (уровень доказательности Ib; сила рекомендации B). Пациент с артритом (отек любого сустава в сочетании с болями и скованностью более 30 мин) должен быть направлен на консультацию к ревматологу в течение не более 6 нед от момента появления симптомов артрита.

Обращается внимание на необходимость разработки и совершенствования опросников для пациентов и врачей общей практики (терапевтов), применение которых может способствовать более быстрой диагностике раннего артрита [11, 12]. Эта рекомендация подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что задержка в направлении к ревматологу — одна из ведущих причин поздней постановки диагноза, а следовательно, назначения адекватной терапии [9, 10, 13, 14].

Рекомендация 2 (уровень доказательности Ib; сила рекомендации C; рис. 1). Клиническое обследование является методом выбора для выявления артрита и может быть подкреплено ультразвуковым исследованием (УЗИ) суставов.

Хотя в серии исследований продемонстрирована более высокая «чувствительность» УЗИ в отношении выявления синовита мелких суставов кистей и коленного сустава [15], чем при клиническом осмотре, следует принимать во внимание низкую специфичность выявляемых при УЗИ изменений и отсутствие данных об их прогностическом значении в отношении риска развития РА [14]. Сходный вывод делается и в отношении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15, 16]. Рекомендуется проводить МРТ

только в сложных случаях, но не для прогнозирования развития РА у пациентов с ранним артритом в качестве рутинного метода.

Рекомендация 3 (уровень доказательности Ib; сила рекомендации C). При невозможности поставить достоверный диагноз у пациентов с ранним НДА следует оценить факторы риска развития стойкого и/или «эрозивного» артрита. К ним относятся число припухших суставов, острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ), РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и данные визуализации (imaging), включающие рентгенологическое исследование, УЗИ и МРТ суставов.

По мнению экспертов, важно отличать ранний НДА от раннего РА. Известно, что у пациентов с ранним артритом после исключения других заболеваний (инфекционный артрит, артриты при заболеваниях соединительной ткани, реактивный артрит, периферический артрит при спондилоартропатиях и кристаллические артриты) «рабочим» диагнозом нередко остается НДА. Тем не менее наиболее часто (примерно в половине случаев) ранний артрит эволюционирует в РА [17–20].

Следующим этапом диагностического процесса является оценка клинических и лабораторных «маркеров» риска персистирования артрита и формирования эрозий в суставах — параметров, часто определяющих постановку диагноза достоверного РА [21]. Проведено очень много исследований, свидетельствующих о том, что «позитивность» по РФ и/или АЦЦП и уровень антител в сыворотке являются прогностическим фактором персистирующего и эрозивного артрита. Это послужило основанием для включения этих показателей в диагностические критерии РА Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR 2010 г. [21]. Выявлена независимая связь между обнаружением АЦЦП, диагнозом РА и рентгенологическим прогрессированием деструкции суставов при раннем РА [22–26]. Значение РФ для диагностики РА не однозначно. По данным большинства исследований, «чувствительность» РФ для диагностики РА умеренная (40–60%), реже высокая (60–80%), а «специфичность» колеблется от 60 до 80%.

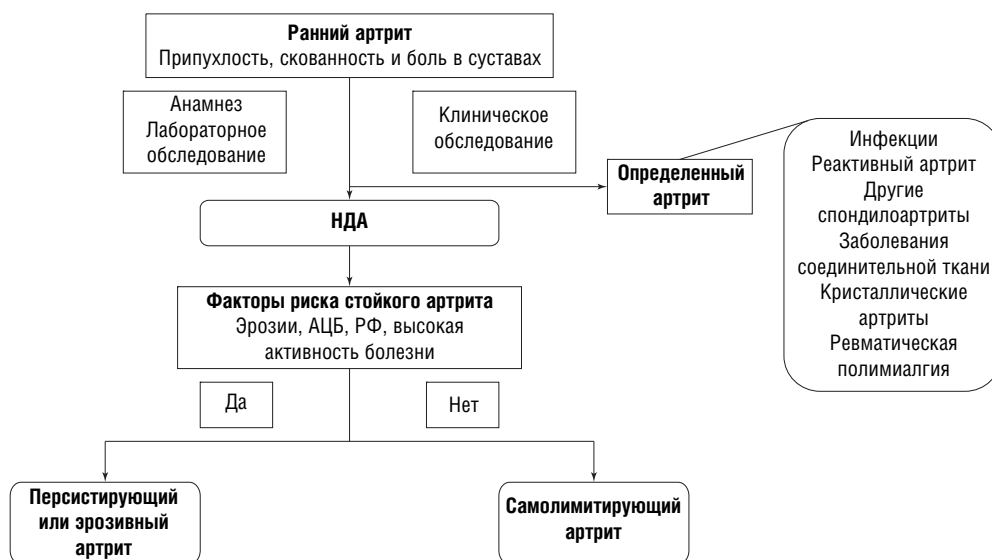


Рис. 1. Диагностика и прогноз при раннем артрите. АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам, РФ — ревматоидный фактор

«Чувствительность» АЦЦП сходна с таковой для РФ (60–80%), но «специфичность» выше, чем РФ, – 80–100%. В серии исследований показано, что «специфичность» одномоментного обнаружения РФ и АЦЦП такая же, как только РФ или только АЦЦП [14, 17, 18, 27–31]. Высокие титры РФ и/или АЦЦП более «строго» ассоциируются с диагнозом РА [отношение шансов (ОШ)=3,9], чем низкие титры антител (ОШ=2,2) [32]. Определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину не имеет существенных преимуществ перед определением АЦЦП [33–39]. Исследование антикарбамилированных антител также не имеет существенной дополнительной «ценности» для диагностики РА у пациентов с ранним артритом по сравнению с РФ и АЦЦП [40].

Важным «предиктором» возможности развития РА у пациентов с ранним артритом являются эрозии в суставах, выявление которых с помощью стандартного рентгенологического исследования позволяет в большинстве случаев поставить достоверный диагноз этого заболевания [21, 41]. Обнаружение «субклинического» синовита с помощью УЗИ и/или МРТ суставов создает предпосылки для прогнозирования риска прогрессирования поражения суставов при раннем РА, но имеет низкую «специфичность» в отношении постановки диагноза РА [16, 42]. Синовит сгибателей и разгибателей кисти по данным УЗИ [43] и МРТ [44] – «специфичный», но «мало чувствительный» признак РА.

Рекомендация 4 (уровень доказательности Ia; сила рекомендации A; рис. 2). Пациентам, имеющим факторы риска развития стойкого (персистирующего) артрита, следует незамедлительно назначить БПВП, желательно не позднее чем через 3 мес от момента развития первых симптомов, даже если спектр клинических проявлений не соответствует критериям воспалительного ревматического заболевания.

По мнению экспертов, эта рекомендация имеет решающее значение для улучшения прогноза у пациентов с ранними хроническими артритом, включая ранний РА,

ранний псориатический артрит (ПсА), или у пациентов, имеющих риск стойкого и/или эрозивного артрита, который в определенной степени можно рассматривать как синоним РА. Положение о необходимости начать терапию в течение первых 3 мес от момента развития симптомов соответствует представлению об «окне возможности». Установлено, что инициация терапии БПВП в эти сроки ассоциируется с улучшением прогноза: частота достижения ремиссии, эффективность терапии (положительная динамика индексов активности), замедление прогрессирования деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования) и параметры, отражающие качество жизни пациентов (HAQ) [45–49]. Эксперты, однако, подчеркивают, что в реальной клинической практике допускается «задержка» с назначением БПВП до 6 мес после появления первых симптомов (припухлость суставов) артрита [32, 49, 50].

Рекомендация 5 (уровень доказательности IA; сила рекомендации A). Среди БПВП МТ является «якорным» препаратом и, в отсутствие противопоказаний, является обязательным компонентом стратегии «первой линии» у пациентов с риском персистирования раннего артрита (табл. 1 и 2).

Это положение проходит красной нитью через все рекомендации, касающиеся терапии раннего артрита и раннего РА [1–6, 50, 51]. Данные, касающиеся эффективности монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ и другими БПВП или МТ и ГК, суммированы в табл. 1. В исследовании CareRA (Care in early RA) [52] была установлена высокая (и сходная) частота развития ремиссии у пациентов с ранним РА и высоким риском прогрессирования, получавших монотерапию МТ, комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ или МТ и ЛЕФ в комбинации с «bridging»-терапией высокими дозами ГК. В исследовании COBRA-light (COmbinatietherapie Bij Reumatoïde Artritis) лечение МТ в сочетании с высокими дозами преднизолона (ПРЕД) столь же эффективна в отношении развития ремиссии, как и комбинированная терапия МТ +

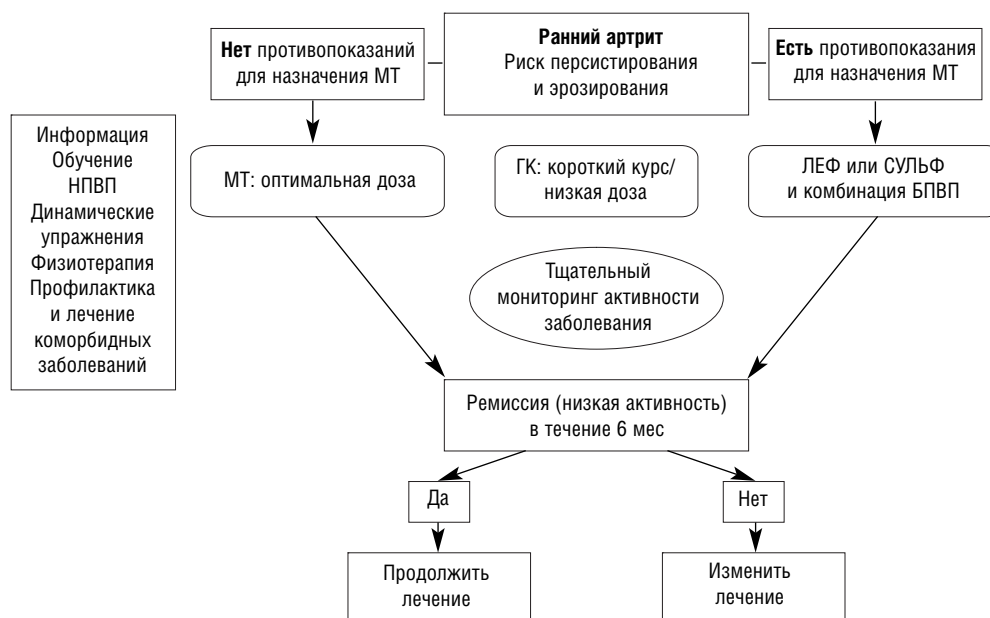


Рис. 2. Ранний артрит: стратегия лечения. МТ – метотрексат, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

СУЛЬФ + ПРЕД [53]. Еще в одном исследовании — tREACH (treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort study) — комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с ГК не превосходила по эффективности монотерапию МТ и ГК [54]. По данным исследования TEAR (The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis), монотерапия МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ + ГК [55]. Все это вместе взятое, а также данные о худшей переносимости комбинированной терапии БПВП по сравнению с монотерапией МТ [56] послужили основанием для того, чтобы рекомендовать монотерапию МТ (с ГК или без них) в качестве «терапии выбора» у подавляющего большинства пациентов с ранним РА.

Важный аспект эффективного лечения раннего артрита связан с оптимизацией дозы МТ. Речь идет о быстрой эскалации дозы препарата (до 20–20 мг/нед), рациональном применении подкожной формы МТ, которая должна рассматриваться при назначении высокой дозы препарата (≥ 15 мг/нед) или плохой переносимости таблетированной формы препарата [57].

В серии РКИ было показано, что комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ [56]. В то же время материалы систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) позволили сделать «парадоксальный» вывод о том, что более высокая эффективность ГИБП в комбинации с МТ, по сравнению с монотерапией МТ, может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ и таблетированной формы, а не более эффективной подкожной формы этого препарата [58]. Монотерапия ингибиторами Янус-киназы (JAK) эффективнее монотерапии МТ [59, 60]. Однако и в этих исследованиях большинство больных получали неадекватную дозу МТ (около 15 мг/нед) и только в таблетированной форме.

Доказано, что поэтапная интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной ее эффективности ГИБП — столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП (индукционная терапия) начиная с дебюта болезни [61–73]. Преимущество комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ в отношении торможения деструкции суставов по данным рентгенологического исследования выражено в минимальной степени, и имеет ли это реальное прогностическое значение — остается не ясным. Более того, данные метаанализов РКИ не выявили достоверных различий в клинической эффективности «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом, МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [74–76], в отношении как прогноза, так и возможности поддержания ремиссии. При этом эффективную дозу МТ (> 15 мг/нед) как в основной, так и в контрольной группах получали только 25–50% пациентов.

Исследований сравнительной эффективности монотерапии МТ и других БПВП — ЛЕФ, СУЛЬФ и ГХ — не проводилось. По данным исследований, включающих пациентов с развернутым РА, которые были проведены более 15 лет назад, ЛЕФ не уступает МТ, а эффективность СУЛЬФ и, особенно, ГХ достоверно ниже, чем у МТ [1, 7]. Новые данные, касающиеся сравнения эффективности и безопасности МТ и ЛЕФ (а также других БПВП) при раннем РА, отсутствуют. В то же время ГХ в комбинации с МТ обладает определенными позитивными метаболическими эффектами [77–79], что позволяет рекомендовать его назначение в комбинации с МТ пациентам, имеющим кардиоваскулярную коморбидность и сахарный диабет.

Рекомендация 6 (уровень доказательности IV; сила рекомендации D). Нестероидные противовоспалительные

Таблица 1 Сравнительная эффективность индукционной терапии ГИБП и МТ с последующей отменой ГИБП по сравнению с монотерапией МТ при раннем артрите

Исследование (уровень доказательности)	Отмена ГИБП	Отмена, начиная с	Характеристика пациентов	Начальная терапия	Клинический исход после отмены ГИБП	Рентгенологическое прогрессирование после отмены ГИБП
Detert J. et al. [63] HIT HARD (1b)	Да	Недели 24	Ранний РА (n=87) (n=85)	АДА + МТ МТ + ПЛ	DAS28 ремиссия через 48 нед 42% 37%	сСШ через 48 нед 2,6 6,4*
Atsumi T. et al. [65] C-OPERA (1b)	Да	Недели 52	Ранний РА, высокий риск прогрессирования (n=108) (n=71)	ЦЗП + МТ МТ+ ПЛ	Ремиссия SDAI через 104 нед 41% 29%*	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 2 года 16% 32%***
Horslev-Petersen K. et al. [68] OPERA (2b)	При низкой активности	Недели 54	Ранний артрит (n=89) (n=91)	АДА+МТ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 24 мес 69% 66%	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 2 года 84% 80%
Smolen J.S. et al. [71] OPTIMA (2b)	При низкой активности	Недели 26	Ранний артрит (n=102) (n=112)	АДА+МТ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 78 нед 66% 68%**	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 78 нед 81% 78%
Emery P. et al. [67] AVERT (2b)	При низкой активности	Недели 54	Ранний артрит с АЦЦП (n=119) (n=116) (n=116)	АБЦ+МТ АВЦ+ПЛ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 18 мес 18% 12% 9%*	Нет данных

Примечание. HIT HARD — High Induction Therapy with Anti-Rheumatic Drugs; C-OPERA — Certolizumab-Optimal Prevention of joint damage for Early RA; OPERA — Optimized treatment algorithm in Early RA; AVERT — Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment. АДА — адалимумаб, ПЛ — плацебо, ЦЗП — цертолизумаба пэгол, АБЦ — абатацепт, сСШ — средний счет Шарпа. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

препараты (НПВП) эффективны в качестве симптоматической терапии, но должны использоваться в минимально эффективных дозах и в течение максимально короткого времени, после оценки желудочно-кишечных, почечных и кардиоваскулярных факторов риска. Это рекомендация соответствует мнению экспертного сообщества, акцентирующего внимание в первую очередь на безопасности применения этого класса препаратов в ревматологии [80]. (<http://www.fda.gov>; <http://www.ema.europa.eu>).

Рекомендация 7 (уровень доказательности *IA*; сила рекомендации *A*). Системное применение ГК позволяет снизить интенсивность боли, подавить воспаление и замедлить прогрессирование деструкции суставов, но, с учетом кумулятивного накопления нежелательных реакций (НР), ГК следует применять в максимально низких дозах и в течение не более 6 мес. Внутрисуставное (в/с) назначение ГК целесообразно использовать для подавления локальных суставных проявлений раннего артрита.

Данные метаанализа нескольких РКИ (хотя только небольшое число исследований было проведено у пациентов с ранним артритом) свидетельствуют о том, что системное применение ГК улучшает «клинические» и «структурные» исходы РА [56, 81, 82]. Обращается особое внимание на риск НР (инфекционных осложнений и кардиоваскулярной патологии, увеличения массы тела, артериальной гипертензии, диабета, катаракты, остеопороза), который нарастает при достижении высокой кумулятивной дозы ГК и их длительном приеме [83–91].

Особо подчеркивается недопустимость монотерапии ГК, которая может «маскировать» симптомы раннего артрита и, тем самым, затруднять диагностику других ревматических заболеваний, дебютирующих с поражения суставов.

Рекомендация 8 (уровень доказательности *Ib* и *IV*; сила рекомендации *A* и *D*). Основная цель назначения терапии БПВП – достижение ремиссии. Регулярная оценка активности заболевания, НР и характера коморбидной патологии создает предпосылки для выбора оптимальной терапии, направленной на достижение этой цели.

Следует обратить внимание, что предыдущие рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ранним РА [1], были фактически первыми, в которых именно достижение ремиссии рассматривалась как основная цель фармакотерапии, и предвосхищали концепцию «Лечение до достижения цели – Treat to Target», сформулированную для РА [92], а затем других ревматических заболеваний, включая ПсА [93], спондилоартриты [94], подагру [95] и системную красную волчанку (СКВ) [96]. Доказано, что ремиссия ассоциируется с лучшими исходами, чем низкая активность болезни [97–99]. Для характеристики состояния ремиссии на фоне терапии рекомендуется использовать ACR-EULAR Boolean или клинические индексы ремиссии [100].

Рекомендация 9 (уровень доказательности *IA* и *IV*; сила рекомендации *A* и *D*). Мониторинг эффективности терапии должен включать определение числа болезненных и припухших суставов, общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента и, в качестве компонентов

Таблица 2 Стратегические («Лечение до достижения цели») исследования эффективности индукционной и последовательной (step-up) терапии у пациентов с ранним артритом

Исследования (уровни доказательности)	Число больных	Начальная терапия	Тип интенсификации терапии	Пошаговая (step-up) интенсификация с:	Ремиссия через 12 мес	Рентгенологическое прогрессирование после отмены терапии		
Nam J. et al. [72] (IDEA) (1b)	55	ИНФ + МТ	Увеличение дозы ИНФ	26-й недели	DAS44 <1,6	48%	ΔсСШ через 50 нед	1,2
	57	МТ + МПРЕД + ПЛ	Комбинированная терапия БПВП			36%		2,8
Ter Wee M. et al. [73] (COBRA-light) (1b)	81	МТ + СУЛЬФ + ГК	Увеличение дозы МТ, затем ЭТЦ	26-й недели	DAS44 <1,6	47%	ΔсСШ через 52 нед	0,5±1,6
	81	МТ + ГК	ЭТЦ			38%		0,6±1,4
Horslev-Petersen K. et al. [69] (OPERA) (1b)	89	АДА + МТ	БПВП в комбинации с ГИБП	12-й недели	DAS28-CPБ <2,6	74%	сСШ через 51 нед	5,0±5,2
	91	МТ + ПЛ	БПВП в комбинации с АДА			49%***		5,5±6,2
De Jong P. et al. [54] (tREACH) (1b)	91	Комбинированная терапия БПВП + ГК (в/м)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА	12-й недели	DAS <1,6	61%	ΔсСШ через 52 нед	0,1 (0,0–1,0)
	93	Комбинированная терапия БПВП + ГК (п/о)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА			54%		0,0 (0,0–1,0)
	97	МТ + ГК (п/о)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА			51%		0,0 (0,0–1,0)
Atsumi T. et al. [65] (C-OPERA) (2c)	159	ЦЗП + МТ	Открытое ЦЗП + МТ	24-й недели	DAS28 <2,6	57%	ΔсСШ через 52 нед	0,4±2,7
	157	МТ + ПЛ	ЦЗП + МТ			37%***		1,6±4,9
Bijlsma J. et al. [66] (U-ACT-EARLY STRATEGY STUDY) (1b)	106	ТЦЗ + МТ	ТЦЗ + МТ + ГХ, затем ингибиторы ФНО + МТ	24-й недели	DAS28 <2,6 с ЧПС ≤4	86%	ΔсСШ через 52 нед	0,5±1,5
	103	ТЦЗ + ПЛ	ТЦЗ + ГХ, затем ТЦЗ + МТ			88%		0,8±3,2
	108	МТ + ПЛ	МТ + ГХ, затем МТ + ТЦЗ			77%		1,0±2,9*

Примечание. IDEA – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis, МПРЕД – метилпреднизолон, ИНФ – инфликсимаб, ЭТЦ – этанерцепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, ФНО – фактор некроза опухоли.

индексов активности, показатели СОЭ и СРБ. Активность артрита должна оцениваться каждые 1–3 мес до достижения ремиссии. Для оценки исходов заболевания следует оценивать прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического обследования и мнению пациентов (patient-reported outcome).

Рекомендация 10 (уровень доказательности IA; сила рекомендации B). У пациентов с ранним артритом нефармакологические методы, включающие динамические упражнения и физиотерапию, могут рассматриваться как компонент дополнительной терапии.

Эта рекомендация экстраполирована из материалов крайне немногочисленных РКИ, касающихся использования нефармакологических методов при РА [56, 101]. Имеются данные, что физиотерапия положительно влияет на функциональный статус пациентов, но не на активность заболевания [102], а физические упражнения улучшают функцию кисти [103, 104].

Рекомендация 11 (уровень доказательности IIb; сила рекомендации C и D). При раннем артрите важным компонентом ведения пациентов являются рекомендации, касающиеся отказа от курения, гигиены зубов и полости рта, контроля массы тела, профилактики и лечения коморбидных заболеваний, вакцинации.

Эта рекомендация, основанная на мнении экспертов, учитывает данные многочисленных исследований, подтверждающих значение профилактики и лечения коморбидной патологии (инфекции, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, поражение легких, остеопороз, депрессия, злокачественные новообразования) для улучшения прогноза у пациентов с ранним артритом [105–111]. Установлено, что коморбидность влияет на продолжительность жизни, функциональный статус и качество жизни пациентов независимо от активности заболевания, снижает эффективность терапии и увеличивает риск НР. Например, отмечена связь между увеличением индекса массы тела [112–115], курением [116–119] и снижением вероятности достижения ремиссии на фоне лечения БПВП и ГИБП.

Рекомендация 12 (уровень доказательности Ia и Ib; сила рекомендации B). Важное значение имеет корректное информирование пациентов о характере заболевания (включая коморбидную патологию), его исходах, достоинствах и потенциальных недостатках терапии.

Имеются данные, что приверженность пациентов лечению зависит в первую очередь от качества информации, предоставляемой пациенту, и в целом от создания атмосферы доверия врача и пациента [56, 120].

Обсуждение

Подготовка обновленной версии рекомендаций EULAR, касающихся ведения пациентов с ранним артритом, основана на методах, предложенных комитетом EULAR по стандартизации [121]. Ведение (management) пациентов с ранним артритом включает следующие компоненты, фокусирующиеся на снижении риска хронизации заболевания: направление пациентов на консультацию ревматолога (referral), постановка диагноза, оценка прогноза, информирование и обучение пациентов, назначение нефармакологических и фармакологических методов лечения и динамическое наблюдение. Следует обратить внимание на ограниченность данных, касающихся ведения пациентов с собственно «ранним артритом». Поэтому

му при создании рекомендаций эксперты учитывали материалы исследований, касающиеся раннего РА и даже развернутого РА. Однако, по мнению экспертов, эта экстраполяция вполне допустима в отношении «раннего артрита, имеющего тенденцию к хроническому течению». Как уже отмечалось, во многом рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ранним стойким артритом, совпадают с рекомендациями по лечению пациентов с ранним РА (обычно длительностью <6 мес) [4, 5]. В состав комитета вошли 20 ведущих ревматологов из 12 стран Европы, социальный работник и два представителя организаций пациентов. Следует обратить внимание на очень высокий уровень согласия между экспертами по каждому пункту рекомендаций (в среднем от 9,0 до 9,9). Экспертами был сформулирован широкий круг вопросов в отношении ведения пациентов с ранним артритом, требующих дальнейших исследований.

Диагноз и прогноз

1. Какие «инструменты» могут помочь врачам общей практики диагностировать ранний артрит и решить вопрос о направлении пациента на консультацию к ревматологу в первую очередь?

2. Может ли УЗИ суставов улучшить диагностику и оценку прогноза?

3. Может ли МРТ суставов улучшить диагностику и оценку прогноза?

4. Каково диагностическое значение скрининга на антинуклеарный фактор?

5. Какие новые биомаркеры могут помочь улучшить оценку активности заболевания, прогнозирование эффективности терапии?

Лечение и исход

1. Можно ли разработать модель, позволяющую прогнозировать оптимальную терапевтическую стратегию при раннем артрите?

2. Можно ли определить, при каком уровне риска развития стойкого артрита различные методы фармакотерапии будут иметь лучшее соотношение эффективность/безопасность?

3. Обладает ли комбинированная терапия стандартными БПВП лучшим соотношением эффективность/безопасность, чем монотерапия МТ?

4. Можно ли улучшить определение терминов «низкая доза» и «короткий курс» ГК с оптимальным соотношением польза/риск в среднесрочной и долгосрочной перспективах?

5. Каков оптимальный режим (низкая дневная доза, или высокая доза с быстрым снижением, или парентеральное введение) применения ГК для достижения наиболее благоприятного исхода при раннем артрите?

6. Сможет ли «инструментальная» ремиссия быть более полезной, чем «клиническая ремиссия», для выбора терапии?

7. Каков оптимальный интервал для оценки рентгенологического прогрессирования деструкции суставов?

8. Какова эффективность нефармакологических методов лечения?

9. Могут ли физические упражнения и активность снизить риск сердечно-сосудистой патологии?

10. Какой план исследований наиболее подходит для оценки сравнительной эффективности и фармакоэкономических преимуществ различных терапевтических стратегий лечения раннего артрита?

11. Приводят ли отказ от курения, гигиена полости рта, диетические рекомендации и психологическая коррекция к улучшению прогноза?

12. Какие методы образования пациентов и физические упражнения наиболее эффективны при раннем артрите?

В заключение целесообразно акцентировать внимание на новых данных, которые пока не нашли отражение в рекомендациях EULAR по ведению пациентов с ранним артритом, но могут иметь решающее значение в отношении профилактики и лечения РА. Речь идет о возможности замедления или даже предотвращения трансформации раннего артрита в РА, т. е. фактически о вторичной профилактике РА [122–125] (табл. 3). В этом отношении особый

интерес представляет субанализ исследования PROMPT (The **PRO**bable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [131, 132, 134], в которое были включены пациенты с НДА, которые не соответствовали критериям ACR (1987). Напомним, что пациенты, включенные в это исследование, были рандомизированы на две группы, первой из которых назначался МТ (стартовая доза 15 мг/нед п/о), а второй — плацебо (ПЛ). Продолжительность лечения составила 12 мес. В группе пациентов, получавших МТ, отмечено замедление развития РА и прогрессирования суставов, особенно выраженные в группе АЦЦП-позитивных пациентов (67% против 93%; $p < 0,001$) [134]. Однако через 5 лет достоверных различий в группах, получавших годовой курс МТ и ПЛ, выявлено не было

Таблица 3 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА

Авторы	Тип исследования (число больных)	Заболевание	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
Bos W. et al. [126]	РКИ (n=83)	АЦЦП- и/или РФ-позитивная артралгия	100 мг ДП (в/м) против 100 мг ПЛ в начале и через 6 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) в процессе проспективного наблюдения	У 3 из 42 (7,1%) в группе ДП против 3 из 41 (7,3%) в группе ПЛ через 26 нед	ДП не предотвращает развитие РА
Salem B. et al. [127]	РКИ (n=17)	НДА <12 мес с обострением после введения ГК	ИНФ (3 мг/кг) против ПЛ через 9, 2, 6 и 14 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 52 нед	У 10 из 10 (100%) против 5 из 7 (71%)	У пациентов с прогностически неблагоприятным течением НДА короткий курс ИНФ не предотвращает развитие РА
Emery P. et al. [128]	РКИ (n=50)	АЦЦП-позитивный НДА	АБЦ (10 мг/кг) против ПЛ в течение 6 мес	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 1 год	12 из 26 (46%) в группе АБЦ против 16 из 24 (67%) в группе ПЛ	Монотерапия АБЦ не предотвращает развитие РА
Machold K. et al. [129]	РКИ (n=303)	НДА >1 сустава длительностью <16 нед	120 мг МПРЕД (в/м) против ПЛ (в/м)	Развитие РА через 52 нед	У 69 из 153 (45,1%) против 76 из 150 (50,7%) в группе ПЛ	Лечение МПРЕД при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
Verstappen S. et al. [130]	РКИ (n=222)	НДА ≥2 суставов длительностью 4–10 нед	3 инъекции МПРЕД (80 мг в/м) против ПЛ – 0, через 1 и 2 нед	Клинический диагноз РА по мнению ревматолога	У 5 из 111 (48,6%) в группе МПРЕД против 67 из 111 (60,4%) в группе ПЛ ($p=0,145$)	Лечение МПРЕД при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
Van Aken J. et al. [131]	РКИ (n=110)	Вероятный РА (ACR, 1958), длительность симптомов <2 лет	МТ против ПЛ в течение года	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 5 лет	У 25 из 55 (45%) в группе МТ и у 29 из 55 (53%) в группе ПЛ	Лечение МТ в течение года не подавляет прогрессирование вероятного РА в достоверный РА
Burgers L. et al. [132]		Вероятный РА (ACR, 1958), с риском прогрессирования в РА			У 6 из 11 (55%) в группе МТ против 11 из 11 (100%) в группе ПЛ	Лечение МТ предотвращает развитие РА в группе пациентов с высоким риском прогрессирования НДА в РА
Gerlag D. et al. [133] (PRAIRI)	РКИ (n=81)	Артралгия с высоким риском прогрессирования в РА (РФ- и/или АЦЦП-позитивные; СРБ > 3 мг/л, или СОЭ > 28 мм/ч, или синовит по данным МРТ или УЗИ)	РТМ (1000 мг в/в) против ПЛ в течение в среднем 17 мес	Соответствие критериям РА (ACR/EULAR, 2010)	У 16 из 40 (40%) в группе ПЛ (в течение 12 мес) против 14 из 41 (34%) в группе РТМ (через 17 мес)	Одна инфузия РТМ (1000 мг) замедляет развитие РА ($p < 0,0001$)

Авторы	Тип исследования (число больных)	Заболевание	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
Планируемые исследования						
StopRA	РКИ (n=200)	С артралгией и без нее, АЦЦП-позитивные	ГХ (200–400 мг/сут) против ПЛ (1 год)	Предотвращение развития РА в течение последующих 3 лет		
TREAT EARLIER	РКИ (n=200)	Клинически подозрительная артралгия и субклинический синовит кистей или стоп (МРТ) независимо от выявления АЦЦП и/или РФ	В/м МПРЕД (120 мг) 1 раз + МТ против в/м МПРЕД (120 мг) 1 раз + ПЛ (1 год)	Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010) или НДА (>2 суставов в течение >4 нед)		
APIPPRA	РКИ (n=206)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	АБЦ (125 мг в/м) против ПЛ (1 год)	Частота развития РА или клинически выраженного синовита		
ARIAA	РКИ (n=98)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	АБЦ (125 мг в/м) против ПЛ (6 лет)	Число больных с положительной динамикой МРТ-синовита и остеоартрита кистей. Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010)		
STAPRA	РКИ (n=220)	Только позитивность по РФ и АЦЦП или высокие титры АЦЦП	Аторвастатин (40 мг/сут) против ПЛ (3 года)	Частота артрита по мнению ревматолога		

Примечание. ДП – дипроспан.

[131]. В предыдущих исследованиях было показано, что в отсутствие лечения лишь примерно у трети пациентов НДА прогрессирует в достоверный РА, а у остальных пациентов могут развиваться спонтанные ремиссии, другие заболевания или они остаются в группе НДА [135]. Это позволило высказать предположение о том, что эффективность терапии при раннем РА следует оценивать в первую очередь у пациентов с высоким риском развития РА. Согласно валидированной прогностической модели (счет Leiden) [136, 137], среди 110 пациентов, включенных в исследование PROMPT, только у 22 больных был высокий риск развития РА [132], которое имело место у 6 из 11 пациентов (55%), получавших МТ, и у всех 11 пациентов группы ПЛ (100%; $p=0,011$). Время, в течение которого у пациентов развился РА, составило в группе МТ 22,5 мес, а в группе ПЛ – 3 мес ($p<0,001$). Безлекарственная ремиссия достигнута у 4 из 11 (36%) пациентов в группе МТ и ни у кого в группе ПЛ ($p=0,031$). Положительный эффект МТ в группе высокого риска не зависел от выявления АЦЦП и не наблюдался у пациентов с низким риском. Эти данные свидетельствуют об уникальной способности МТ предотвращать развитие РА при раннем артрите, которое не было ранее продемонстрировано ни у одного БПВП (см. табл. 3). Тот факт, что лечение МТ предотвращало развитие РА только у части пациентов, наиболее вероятно связан с применением относительно низкой дозы МТ (15 мг/нед п/о), коротким курсом лечения (12 мес) или гетерогенностью патогенетических механизмов, определяющих раннюю стадию развития РА; некоторые из которых недостаточно контролируются МТ.

Новые перспективы кардинального улучшения исходов РА связаны с возможностью профилактики развития заболевания в «преартритической» фазе, проявляющейся так называемыми «клинически подозрительной артралгией» (clinically suspect arthralgia) или АЦЦП-позитивной

артралгией, при которых годовой риск развития РА составляет 32–35%, а трехлетний риск достигает 50% [138, 139]. Предварительные результаты исследования PRAIRI (Prevention of RA by Rituximab) свидетельствуют о замедлении прогрессирования заболевания у пациентов с РФ/АЦБ-позитивными артралгиями и субклиническими признаками синовита, получивших инфузию анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [133]. В настоящее время запланирована серия исследований, касающихся оценки эффективности ГХ (исследование SropRA – Strategy to prevent the onset of clinically Apparent Rheumatoid Arthritis), МТ (TREAT EARLIER – Treat Early Arthralgia to Reverse or Limit Impending Exacerbation to Rheumatoid Arthritis), блокады стимуляции Т-лимфоцитов АБЦ (APIPPRA – Arthritis Prevention In the Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis with Abatacept и ARIAА – Abatacept Reversing Subclinical Inflammation as Measured by MRI in ACCP Positive Arthralgia), аторвастатина (STAPRA – STatins to Prevent Rheumatoid Arthritis) в отношении предотвращения РА у пациентов с артралгиями, имеющими риск развития РА. Таким образом, проблемы прогнозирования риска развития РА у пациентов не только с ранним артритом, но и с АЦЦП-позитивной «воспалительной артралгией» и подходы к вторичной профилактике РА у этой категории пациентов следует рассматривать как наиболее актуальное направление исследований в современной ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):15-24. doi: 10.1136/ard.2010.130625
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45. doi: 10.1136/ard.2005.044354
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
- 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 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537-46. doi: 10.1002/art.27692
- Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology*. 2013;52:452-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes231
- Bruschi E, Casu C, Filippini D, et al. Improving diagnosis of early inflammatory arthritis: results of a novel triage system. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:606-9.
- Tavares R, Wells GA, Bykerk VP, et al. Validation of a self-administered inflammatory arthritis detection tool for rheumatology triage. *J Rheumatol*. 2013;40:417-24. doi: 10.3899/jrheum.120096
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7. doi: 10.1136/ard.61.4.290
- Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic literature informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. *BMJ*. 2017 Jan;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406
- Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
- Mangnus L, Schoones JW, van der Helm-van Mil AHM. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open*. 2015;1:e000005. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000005
- Raza K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:231-8.
- Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R16. doi: 10.1186/ar4148
- Van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:20-5. doi: 10.1136/ard.2005.038471
- Binard A, Alassane S, Devauchelle-Pensec V, et al. Outcome of early monoarthritis: a followup study. *J Rheumatol*. 2007;34:2351-7.
- 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;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1251-6. doi: 10.1136/ard.2010.144402
- Van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:245-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
- Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1789-95. doi: 10.1136/ard.2009.125534
- Degboe Y, Constantin A, Nigon D, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. 2015;1:e000180. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000180
- Akdemir G, Verheul MK, Heimans L, et al. Predictive factors of radiological progression after 2 years of remission-steered treatment in early arthritis patients: a post hoc analysis of the IMPROVED study. *RMD Open*. 2016;2:e000172. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000172
- Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1627-33. doi: 10.1007/s10067-007-0558-5
- Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:499-504. doi: 10.1007/s10067-006-0309-z
- Emad Y, Shehata M, Ragab Y, et al. Prevalence and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies for future development of rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20:358-65. doi: 10.3109/s10165-010-0286-6
- Chen D, Li H, Liang L, et al. Clinical features and independent predictors in the further development of rheumatoid arthritis in undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:2827-32. doi: 10.1007/s00296-013-2799-8

31. Moghimi J, Ghorbani R, Hasani F, et al. Discriminative and diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Iranian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:601-5. doi: 10.1007/s00296-012-2414-4
32. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589-95. doi: 10.1136/ard.2010.130310
33. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R592-603. doi: 10.1186/ar1719
34. Van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2232-41. doi: 10.1002/art.24716
35. Pratt AG, Charles PJ, Chowdhury M, et al. Serotyping for an extended anti-citrullinated peptide autoantibody panel does not add value to CCP2 testing for diagnosing RA in an early undifferentiated arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2056-8. doi: 10.1136/ard.2010.148197
36. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:93-100. doi: 10.1093/rheumatology/keq230
37. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R12. doi: 10.1186/ar2362
38. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EWN, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:730-2. doi: 10.1136/ard.2009.108456
39. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:357-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201056
40. Regueiro C, Peiteado D, Nuno L, et al. Predictive value of anti-carbamylated protein antibodies in patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2620.
41. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:479-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202779
42. Rezaei H, Torp-Pedersen S, af Klint E, et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis – a probabilistic approach. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:448. doi: 10.1186/s13075-014-0448-6
43. Sahbudin I, Pickup L, Cader Z, et al. Ultrasound-defined tenosynovitis is a strong predictor of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):69-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1591
44. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-detected tenosynovitis in the hand and wrist in early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:869-76. doi: 10.1002/art.39000
45. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1292-5. doi: 10.1136/ard.2010.142729
46. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201456
47. Lukas C, Combe B, Ravaud P, et al. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: data from the Etude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and follow-up of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum*. 2011;63:1804-11. doi: 10.1002/art.30371
48. Söderlin MK, Bergman S; BARFOT Study Group. Absent «Window of Opportunity» in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2160-8. doi: 10.3899/jrheum.100991
49. Van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206047
50. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39480
51. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8-26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
52. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
53. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1071-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
54. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
55. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-35. doi: 10.1002/art.34498
56. Daïen CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404
57. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
58. Duran J, Bockorny M, Dalasl D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
59. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476

60. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum.* 2016 Oct 9. doi: 10.1002/art.39953
61. Emery P, Bingham C, Burmester GR. The first study of certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve early rheumatoid arthritis patients led to sustained clinical response and inhibition of radiographic progression at 52 weeks: the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1493
62. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
63. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612
64. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:536-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202433
65. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. The first early rheumatoid arthritis, certolizumab pegol, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study: C-Opera, in patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria, demonstrates inhibition of joint damage progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:484. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1448 (FRI0278)
66. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016 Jul 23;388(10042):343-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4
67. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
68. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM, et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1645-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208166
69. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:654-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202735
70. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol treatment in mtx-naïve, early rheumatoid arthritis patients is maintained after discontinuation up to 1 year. *Arthritis Rheum.* 2016;75:75-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207511
71. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383:321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
72. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
73. Ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1233-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205143
74. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
75. Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000371. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000371
76. Mazouyes A, Clay M, Bernard AC, et al. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spain.* 2016 Dec 15. pii: S1297-319X(16)30208-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.010
77. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502
78. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):46-57. doi: 10.1002/art.39833
79. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1). pii: e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867
80. 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
81. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:97. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
82. Seegobin SD, Ma MHY, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R13. doi: 10.1186/ar4439
83. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702
84. Del Rincon I, Batafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:264-72. doi: 10.1002/art.38210
85. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021

86. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
87. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
88. Bijlsma JWJ, Buttgerit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55 Suppl 2:ii3-ii5. doi: 10.1093/rheumatology/kew344
89. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) — место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53:238-50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
90. Palmowski Y, Buttgerit T, Dejaco C, et al. The "official view" on glucocorticoids in rheumatoid arthritis. A systematic review of international guidelines and consensus statements. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec 28. doi: 10.1002/acr.23185
91. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
92. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
93. 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;75:499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
94. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
95. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep 22. pii: annrheumdis-2016-209467. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467
96. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
97. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:724-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204178
98. Ruysen-Witrand A, Guernec G, Nigon D, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1676-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204906
99. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R56. doi: 10.1186/ar4491
100. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
101. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006853. doi: 10.1002/14651858.CD006853.pub2
102. Ekelman BA, Hooker L, Davis A, et al. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence. *Occup Ther Health Care*. 2014;28:347-61. doi: 10.3109/07380577.2014.919687
103. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2014;66:217-27. doi: 10.1002/acr.22102
104. Mathieux R, Marotte H, Battistini L, et al. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:400-3. doi: 10.1136/ard.2008.094532
105. 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;73:62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
106. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
107. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
108. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015;1:e000128. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000128
109. Daïen CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open*. 2015;1:e000012. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000012
110. Bacconier L, Rincheval N, Flipo R-M, et al. Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatology*. 2015;54:520-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu371
111. Radner H, Yoshida K, Mjaavatten MD, et al. Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:167-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.010
112. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1235-42. doi: 10.1002/acr.21978
113. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2029-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
114. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Extended report: remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
115. Mirpourian M, Salehi M, Abdolahi H, et al. The association of body mass index with disease activity and clinical response to combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014;19:509-14.
116. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1509-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601

117. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26-36. doi: 10.1002/art.27758
118. Rojas-Serrano J, Perez LL, Garcia CG, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1589-93. doi: 10.1007/s10067-011-1775-5
119. Wessels JAM, van der Kooij SM, le Cessie S, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1765-75. doi: 10.1002/art.22640
120. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:954-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206807
121. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
122. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis: progress toward prevention. *Arthritis Rheum.* 2016;68(4):779-88. doi: 10.1002/art.39603
123. Mankia K, Emery P. A new window of opportunity in rheumatoid arthritis: targeting at-risk individuals. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):260-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000268
124. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Prevention of rheumatoid arthritis: Now is the time, but how to proceed? *Arthritis Rheum.* 2017 Feb 19. doi: 10.1002/art.40061
125. Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):607-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev347
126. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):571-4. doi: 10.1136/ard.2008.105767
127. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1178-80. doi: 10.1136/ard.2007.084269
128. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1519.
129. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):495-502. doi: 10.1136/ard.2009.122473
130. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al; STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):503-9. doi: 10.1136/ard.2009.119149
131. Van Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):396-400. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202967
132. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TW, et al. Clinical trials aiming to prevent Rheumatoid Arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification; the PROMPT-trial as example. *Arthritis Rheum.* 2017 Feb 19. doi: 10.1002/art.40062
133. Gerlag D, Safy M, Majer K, et al. Prevention of rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in earliest phase of the disease: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):125[OP0182]. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6042
134. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
135. Van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis that presented with undifferentiated arthritis compared to rheumatoid arthritis at presentation: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:20-5. doi: 10.1136/ard.2005.038471
136. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):433-40. doi: 10.1002/art.22380
137. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2241-7. doi: 10.1002/art.23681
138. Van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijnen M, et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1824-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208138
139. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490-4. doi: 10.1136/ard.2008.105759

Применение ингибитора интерлейкина-17А секукинаума при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2

Коротаева Т.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Несмеянова О.Б.², Везикова Н.Н.³,
Ершова О.Б.⁴, Измозжерова Н.В.⁵, Петрова М.С.⁶, Кастанян А.А.⁷, Якупова С.П.⁸,
Агафина А.С.⁹, Станислав М.Л.¹, Новодережкина Е.А.¹⁰, Насонов Е.Л.^{1,11}, Mease P.J.¹²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ³ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия; ⁴ГАОУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева», Ярославль, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ⁶СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ⁸ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье»», Казань, Россия; ⁹СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ООО «Новартис Фарма», Москва, Россия; ¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ¹²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle WA, USA
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²454076 Челябинск, ул. Воровского, 70; ³185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ⁴150003 Ярославль, ул. Загородный сад, 11; ⁵620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁶190068 Санкт-Петербург, Большая Подьяческая ул., 30; ⁷344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок,

Выполнен анализ эффективности и безопасности секукинаума (СЕК) в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) FUTURE 1 и FUTURE 2, а также субанализ данных, полученных на российской популяции пациентов с активным псориатическим артритом (ПсА). В исследования FUTURE 1 и FUTURE 2 суммарно были включены 1003 пациента с активным ПсА. Они получали СЕК (n=703) или плацебо (ПЛ; n=300). Применение СЕК в дозе 300 или 150 мг без предварительной внутривенной (в/в) нагрузочной дозы либо в дозе 150 или 75 мг с в/в нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния пациентов с ПсА. Наблюдаемая на 24-й неделе положительная динамика основных клинических проявлений ПсА сохранялась до 52-й недели терапии. Применение СЕК было эффективным как в группе пациентов, не получавших в прошлом ингибиторы фактора некроза опухоли α , так и у больных, которым ранее назначались эти препараты, а результат терапии не зависел от сопутствующего приема метотрексата. Частота развития онкологических заболеваний была низкой и сопоставимой в группах СЕК и ПЛ. Как показал анализ объединенных данных о безопасности двух РПКИ, частота возникновения злокачественных новообразований, скорректированная по длительности применения препарата, составила 0,5 на 100 пациенто-лет в группах СЕК и 0,9 в группах ПЛ. Профиль безопасности СЕК в этих РПКИ соответствует таковому в предыдущих исследованиях препарата.

Данные объединенного анализа российской субпопуляции больных ПсА полностью согласуются с результатами, полученными при оценке всех пациентов, включенных в FUTURE 1 и FUTURE 2 и подтверждают важнейшую роль ИЛ17А в патогенезе ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; секукинаум; эффективность; безопасность; интерлейкин 17.

Для ссылки: Коротаева ТВ, Зоткин ЕГ, Несмеянова ОБ и др. Применение ингибитора интерлейкина 17А секукинаума при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):151-158.

USE OF THE INTERLEUKIN-17A INHIBITOR SECUKINUMAB IN PSORIATIC ARTHRITIS: A SUBANALYSIS OF THE RUSSIAN POPULATION IN THE INTERNATIONAL RANDOMIZED CLINICAL TRIALS FUTURE 1 AND FUTURE 2

Korotaeva T.V.¹, Zotkin E.G.¹, Nesmeyanova O.B.², Vezikova N.N.³,
Ershova O.B.⁴, Izmozherova N.V.⁵, Petrova M.S.⁶, Kastanyan A.A.⁷, Yakupova S.P.⁸,
Agafina A.S.⁹, Stanislav M.L.¹, Novoderezhkina E.A.¹⁰, Nasonov E.L.^{1,11}, Mease P.J.¹²

The investigators carried out an analysis of the efficacy and safety of secukinumab (SEC) in the randomized placebo-controlled trials (RPCTs) FUTURE 1 and FUTURE 2, as well as a subanalysis of the data obtained in the Russian population of patients with active psoriatic arthritis (PsA). The FUTURE 1 and FUTURE 2 trials enrolled a total of 1003 patients with active PsA. They received SEC (n = 703) or placebo (PL) (n = 300). The use of SEC 300 or 150 mg without previous intravenous (IV) loading dose or either 150 or 75 mg with the IV loading dose led to a significant improvement in patients with PsA. The positive changes in the main clinical manifestations of PsA at 24 weeks persisted until 52 weeks of therapy. SEC was effective in both the patients who had not previously received tumor necrosis factor- α inhibitors and those who had previously taken these drugs, and the result of therapy did not depend on concomitant methotrexate use.

The incidence of cancer was low and comparable in the SEC and PL groups. Analysis of the combined data on the safety of the two RPCTs showed that the treatment duration-adjusted incidence of malignant neoplasms was 0.5 per 100 patient-years in the SEC groups and 0.9 in the PL groups. The safety profile of SEC in these RPCTs corresponds to that in the previous studies of the drug.

The data from the pooled analysis of the Russian subpopulation of patients with PsA fully agree with the results obtained in the evaluation of all the patients included in FUTURE 1 and FUTURE 2 and confirm the most important role of IL-17A in the pathogenesis of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; secukinumab; efficacy; safety; interleukin-17.

For reference: Korotaeva TV, Zotkin EG, Nesmeyanova OB, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: A subanalysis of the Russian population in the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):151-158 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-151-158>

29; *420097 Казань, ул. Достоевского, 52; *197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9; *125315 Москва, Ленинградский проспект, 72, к. 3; *119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; *747 Broadway, Seattle, WA 98122-4307, USA

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

³V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia; ⁴N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Yaroslavl, Russia; ⁵Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;

⁶Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

⁸ООО «Your Health» Research Medical Complex, Kazan, Russia; ⁹City Hospital Forty, Kurortnyi District, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰ООО «Novartis Farma», Moscow, Russia; ¹¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

¹²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle WA, USA

¹³4A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552; ¹⁴70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ¹⁵3, Pirogov St., Petrozavodsk 185019;

¹⁶11, Zagorodnyi Sad St., Yaroslavl 150003; ¹⁷3, Repin St., Yekaterinburg 620028;

¹⁸30, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 119068;

¹⁹29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022;

²⁰52, Dostoevsky St., Kazan 420097; ²¹9, Borisov St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706; ²²72, Leningradsky Prospect, Build. 3, Moscow 125315; ²³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

²⁴747 Broadway, Seattle, WA 98122-4307, USA

²⁵747 Broadway, Seattle, WA 98122-4307, USA

Контакты: Татьяна Викторовна Коротеева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 10.08.17

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой гетерогенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся такими клиническими проявлениями, как периферический артрит, спондилит, дактилит, энтезит и псориаз. ПсА сопровождается функциональными нарушениями, главным образом, за счет необратимого повреждения суставов, снижением качества и продолжительности жизни больных [1–3]. Считается, что возникновение ПсА может быть обусловлено генетическими факторами, а также воздействием окружающей среды на организм. Несмотря на наличие ряда общих с псориазом признаков и генетических маркеров, вероятность развития ПсА имеет более тесную связь с аллелями лейкоцитарного антигена человека HLA-B, в частности, HLA-B27 и HLA-B39 [4]. ПсА страдает от 0,3 до 1% населения [2]. Примерно у 30% пациентов в течение 5–10 лет после возникновения псориаза кожи развивается ПсА [2, 3]. По нашим данным, ПсА выявлен у 59,2% из 103 обследованных больных с псориазом [5]. Заболевание обычно возникает в возрасте 30–40 лет с одинаковой частотой у представителей обоего пола [2, 3, 6]. Кроме того, до 20% больных псориазом страдают не выявленным в связи с недостатками диагностики ПсА [7].

Несмотря на активное внедрение в последние годы терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в первую очередь ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), лечение ПсА остается сложной проблемой, так как около половины пациентов, которые их получают, не удовлетворены результатами [8]. Значительная часть больных либо не отвечают на проводимое лечение, либо не переносят ингибиторы ФНО α ; кроме того, их эффективность может снижаться со временем [3]. Таким образом, актуальной является разработка новых направлений патогенетически обоснованного лечения ПсА.

Последние исследования продемонстрировали ключевую роль провоспалительного цитокина интерлейкина 17 (ИЛ17) в патогенезе заболевания [9, 10]. Например, было показано, что количество циркулирующих Th17-клеток памяти у пациентов с ПсА выше, чем у больных ревматоидным артритом [11], уровень Th17 в синовиальной жидкости при ПсА выше, чем при остеоартрите, и у здоровых людей [12]. Кроме того, при ПсА в синовиальной ткани повышена экспрессия ИЛ17А и рецептора ИЛ17 [13], а также количество ИЛ17А-позитивных тучных клеток [14]. При этом увеличение числа клеток, продуцирующих ИЛ17А, связано с повышением активности заболевания и тяжестью структурных повреждений суставов [15]. Полагают, что ИЛ17А играет ключевую роль в патогенезе псориаза и ПсА, способствуя не только усиле-

нию воспалительного процесса в суставах и энтезисах, но и прогрессированию повреждения и ремоделирования их тканей [16].

Недавно компанией Novartis был разработан и исследован в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) препарат секукинумаб (СЕК), представляющий собой человеческое моноклональное антитело к ИЛ17А, которое препятствует его связыванию с рецептором и тем самым подавляет эффекторные функции этого цитокина.

В статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности СЕК в РПКИ FUTURE 1 и 2, а также субанализ данных, полученных на российской популяции пациентов с активным ПсА.

Материал и методы

С целью оценки эффективности и безопасности применения СЕК при активном ПсА были проведены два международных РПКИ – FUTURE 1 [17] и FUTURE 2 [18]. В них были включены 1003 пациента с активным ПсА. Участники исследования получали СЕК (n=703) или плацебо (ПЛ; n=300).

Российская популяция была представлена 27 и 55 пациентами, получавшими СЕК в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 соответственно. В целом, 23 российских пациента получали ПЛ (13 и 10 пациентов соответственно во FUTURE 1 и FUTURE 2). Субанализ российской популяции включал оценку следующих показателей: ACR20, ACR 50, PASI 75 и PASI90, а также изменение по сравнению с исходным средних значений следующих параметров: DAS28-СРБ, SF-36 ФК и HAQ-DI на 24-й и 52-й неделях.

Продолжительность FUTURE 1 составила 2 года, а завершившие его пациенты смогли принять участие в дополнительном открытом исследовании (рис. 1). Длительность РПКИ FUTURE 2 составляет 5 лет (пациенты получают препарат каждые 4 нед до 256-й недели; рис. 2).

В рамках РПКИ FUTURE 1 пациенты получали нагрузочную внутривенную (в/в) дозу, составляющую 10 мг/кг, исходно, на 2-й и 4-й недели лечения. Затем выполнялись подкожные (п/к) инъекции СЕК 150 или 75 мг каждые 4 нед (см. рис. 1).

В исследовании FUTURE 2 пациенты были рандомизированы в 4 группы, где п/к вводили ПЛ, СЕК в дозе 300, 150 или 75 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, а затем, начиная с 4-й недели, – каждые 4 нед (см. рис. 2). На 16-й неделе пациентов классифицировали как «ответивших» (при уменьшении на 20% и более числа болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов по сравнению с исходным уровнем) или как «ранних не ответивших» на терапию (не достигли указанного выше улучшения). Пациенты, ответившие

на терапию, — на 24-й, а ранние «не ответившие» — на 16-й неделе были повторно рандомизированы в лечебные группы в соотношении 1:1 для получения СЕК 150 или 75 мг п/к (РПКИ FUTURE 1; см. рис. 1) и СЕК 300 или 150 мг п/к (РПКИ FUTURE 2) каждые 4 нед (см. рис. 2).

Основными критериями включения в исследования FUTURE 1 и FUTURE 2 являлись:

- Диагноз активного ПсА, установленный в соответствии с критериями CASPAR.
- Возраст >18 лет.
- Длительность ПсА ≥6 мес.
- Наличие ЧБС >3 из 78 и ЧПС >3 из 76, при этом дактилит каждого пальца считался как один сустав.
- Отсутствие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).
- Активный бляшечный псориаз, который определялся наличием как минимум одной псориагической бляшки диаметром ≥2 см (кроме инверсного псориаза с локализацией высыпаний в подмышечных впадинах, под молочными железами или в паху), наличие псориаза ногтей, а также подтвержденный дерматологом бляшечный псориаз в анамнезе
- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как минимум в течение 4 нед до начала рандомизации. При этом доза НПВП должна была оставаться стабильной за 2 нед до рандомизации и до 24-й недели терапии.
- Стойкая активность ПсА, несмотря на прием НПВП или базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая метотрексат в дозе 25 мг/нед, или глюкокортикоидов (ГК) в дозе 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.
- Пациенты, получавшие ингибиторы ФНОα, должны были демонстрировать недостаточный ответ на ранее проводимую или текущую терапию ингибитором ФНОα при применении в рекомендованных дозах в течение как минимум 3 мес или прекратить лечение ингибитором ФНОα в связи с плохой переносимостью или наличием противопоказаний для продолжения лечения.

Критериями исключения были:

- Выявление в момент скрининга РФ или АЦЦП.
- Наличие других активных воспалительных заболеваний суставов или позвоночника.
- Недавно перенесенные генерализованные инфекции, за исключением простудных заболеваний, а также наличие или анамнез текущих хронических или рецидивирующих заболеваний на момент включения в исследование.
- Злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе (за исключением леченой базально-клеточной карциномы, актинического кератоза, цервикальной карциномы *in situ*, а также состояния после удаления неинвазивных злокачественных полипов толстого кишечника).
- Ранее проведенная терапия антилимфоцитарными препаратами или недавняя вакцинация живыми вакцинами.
- Предыдущая терапия ГИБП, не являющимися ингибиторами ФНОα.

Было разрешено проведение сопутствующей терапии пероральными ГК (≤10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и метотрексатом (≤25 мг/нед) в стабильных дозах. Прием других БПВП был запрещен.

По окончании скрининга пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в три группы в исследовании FUTURE 1 и в четыре группы в соотношении 1:1:1:1 — в исследовании FUTURE 2.

Основным показателем эффективности СЕК в обоих исследованиях была доля пациентов, достигших 20% ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20).

В качестве дополнительных показателей эффективности оценивались:

- доля пациентов с ответом **PASI75** и **PASI90** (PASI оценивали только у пациентов с общей площадью поражения кожи 3%);
- динамика **DAS28-CPB**;
- динамика физического компонента (ФК) **SF-36**;
- динамика функционального индекса **HAQ-DI** (Health assessment questionnaire disability index);
- доля пациентов, достигших по меньшей мере 50% улучшения по критериям **ACR (ACR50)**;
- динамика **дактилитов и энтезитов** (анализ объединенных данных по всем дозам СЕК у пациентов с дактилитами и энтезитами до начала терапии);
- динамика рентгенологических изменений по **модифицированному счету Шарпа** (выполняли только в исследовании FUTURE 1 на основании анализа объединенных данных для всех исследуемых доз СЕК).

Оценивались также безопасность и переносимость СЕК.

Статистический анализ. Анализ данных, полученных в общей популяции FUTURE 1 и FUTURE 2, выполняли в иерархической последовательности. Если на фоне лечения СЕК ответ ACR20 встречался статистически значимо чаще, чем в группе ПЛ, то дополнительные показатели эффективности анализировали в такой последовательности: PASI75, PASI90, DAS28-CPB, SF-36 ФК, HAQ-DI, ACR50, динамика дактилита (объединенные данные по всем дозировкам) и энтезита. Совокупный анализ российской субпопуляции выполнялся ретроспективно по каждому из этих показателей без соблюдения утвержденной иерархической последовательности.

При оценке эффективности лечения по бинарным показателям в группах с недостающими данными или в случае досрочного прекращения лечения на 24-й и 52-й неделях использовали строгий статистический подход, при котором недостающие данные учитывались как отсутствие ответа на лечение, а сам больной оценивался как «не ответивший» (non-Responders Imputation). В анализе двоичных переменных на 24-й неделе пациенты, перешедшие из группы ПЛ в группу СЕК на 16-й неделе из-за отсутствия ответа, расценивались как ранние «не ответившие» (*early escape penalty*, или *ранний выход из группы*). Пациенты, не достигшие ответа на 16-й неделе, считались «не ответившими» и на 24-й неделе.

Для сравнения различных доз СЕК с ПЛ по проценту ответивших использовали бинарную логистическую регрессионную модель. Вычисляли отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и величину *p*.

Для непрерывных переменных при отсутствии данных или в случае досрочного прекращения лечения *p* вы-

числяли с помощью модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM — Mixed Model Repeated Measures). В анализе безопасности CEK использовали данные всех пациентов, получивших по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Полученные результаты анализировали с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.3). Безопасность оценивали по данным 16-й недели, когда все пациенты находились в группах согласно исходному распределению, а также для всего периода исследования; эффективность оценивали на 24-й (первичный анализ) и 52-й неделях.

Эффективность и безопасность CEK в российской субпопуляции оценивали с помощью post-hoc анализа результатов международных РПКИ FUTURE 1 и FUTURE 2.

Результаты

Эффективность в общей популяции. В исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 исходные характеристики пациентов были сопоставимы. Примерно 2/3 больных в обоих исследованиях ранее не получали терапию ингибиторами ФНО α , 44–62% пациентов принимали метотрексат.

CEK продемонстрировал существенно более высокую эффективность, чем ПЛ, в отношении всех проявлений ПсА, включая активность артрита и псориаза, уровень физической активности, показатели качества жизни и признаки структурных изменений; при этом достигнутые уровни показателей сохранялись более 52 нед.

Ответ ACR20 на 24-й неделе в исследовании FUTURE 2 в группах CEK наблюдался у статистически значимо большего числа больных по сравнению с ПЛ, составив 54; 51 ($p < 0,0001$) и 29% ($p < 0,0399$) соответственно в группах 300; 150 и 75 мг. В исследовании FUTURE 1 (с в/в загрузочной дозой) доля пациентов с ответом ACR20 к 24-й неделе в группе CEK 150 мг составила 50%, в группе CEK 75 мг — 50,5%, что статистически значимо выше, чем в группе ПЛ — 17,3% ($p < 0,0001$) (рис. 3) [17, 18].

CEK обеспечивал значительное уменьшение тяжести и активности псориаза. На фоне лечения CEK в дозах 150 и 75 мг в исследовании FUTURE 1 и дозах 300 и 150 мг во FUTURE 2 ответ PASI75 и PASI90 отмечался достоверно чаще, чем при использовании ПЛ. В то же время у больных, получавших CEK по 75 мг с п/к загрузочной дозой (FUTURE 2), частота ответа PASI75 не отличалась от группы ПЛ, поэтому последующие конечные точки в данной группе в иерархической последовательности не оценивались [17, 18].

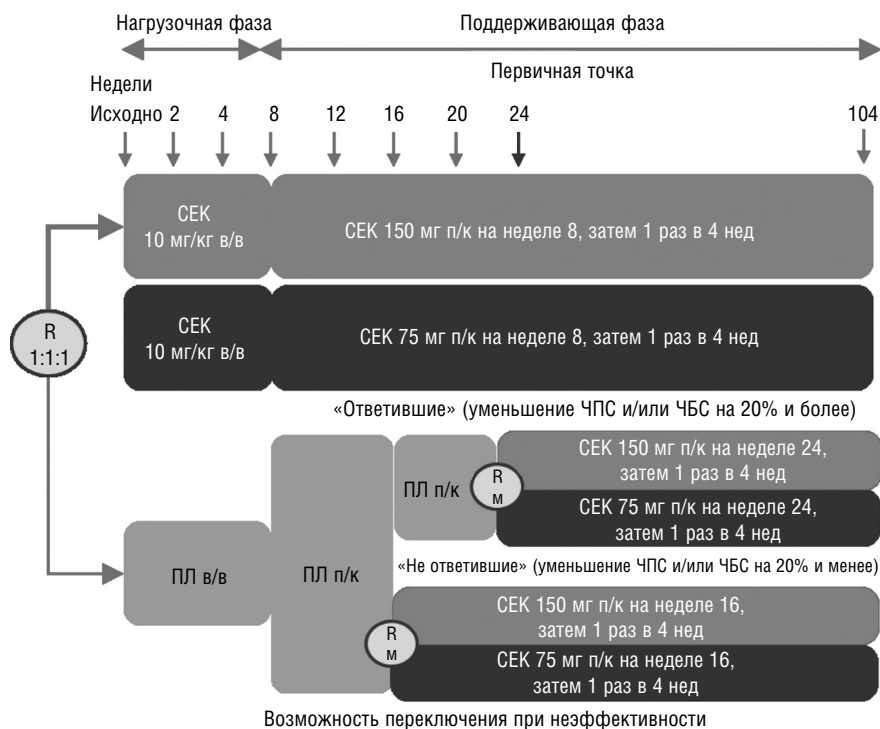


Рис. 1. Дизайн исследования FUTURE 1

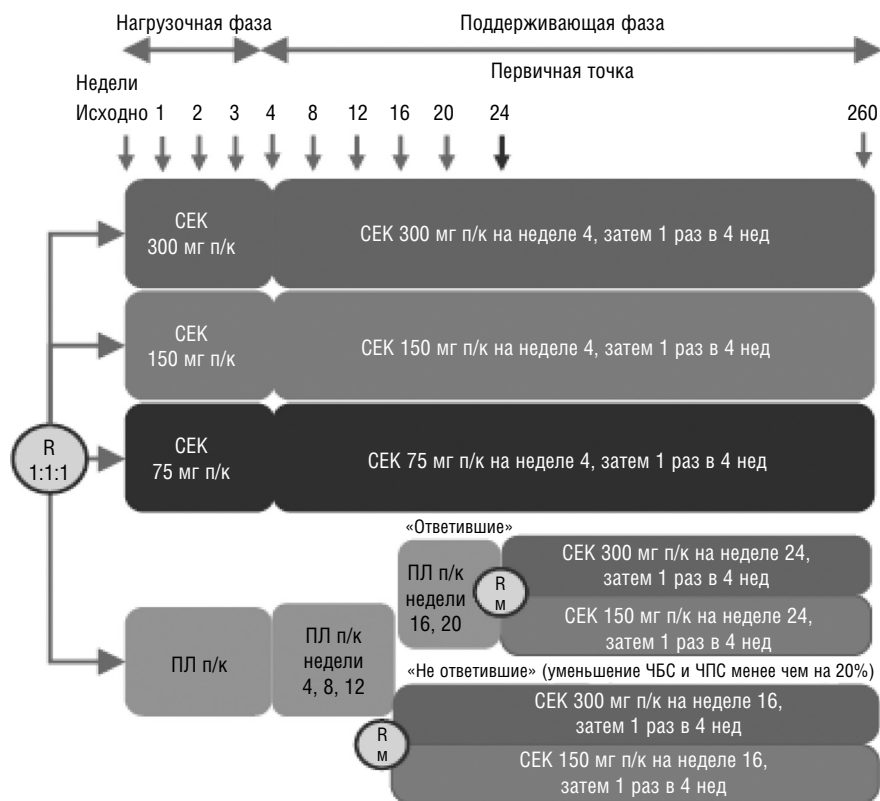


Рис. 2. Дизайн исследования FUTURE 2

Улучшение **DAS28-CPB** и **SF-36 ФК** в группах СЕК 150 и 75 мг в исследовании FUTURE 1 и в группах СЕК 300 и 150 мг во FUTURE 2 было достоверно более выраженным, чем на фоне введения ПЛ. Применение СЕК в дозе 300 мг с п/к загрузочной дозой и в дозах 150 и 75 мг с в/в нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния больных, о чем свидетельствовали динамика **HAQ-DI** и **ответ ACR50**. В целом, независимо от в/в или п/к введения загрузочной дозы, **ответ ACR50** был статистически значимо выше в группах СЕК, чем в группах ПЛ, на 24-й неделе в обоих исследованиях. К 24-й неделе у пациентов, получавших СЕК, признаки рентгенологического прогрессирования были существенно менее выраженными, чем в группе ПЛ ($p<0,05$). Доля пациентов с **разрешением энтезитов и дактилитов** к 24-й неделе также была статистически значимо выше в группе СЕК по сравнению с ПЛ как в РПКИ FUTURE 1, так и во FUTURE 2 ($p<0,05$) [17, 18].

Как в исследовании FUTURE 1, так и во FUTURE 2 частота ответа ACR20 снижения активности заболевания к 24-й неделе в группах СЕК у больных, получавших и не получавших ранее ингибиторы ФНО α , была выше, чем в группе ПЛ. В исследовании FUTURE 1 у пациентов, не получавших в прошлом ингибиторов ФНО α , **ответ ACR20** к 24-й неделе отмечался в 54,5% случаев при назначении СЕК по 150 мг и в 55,6% случаев при использовании 75 мг, по сравнению с 17,5% в группе ПЛ ($p<0,001$). В то же время при наличии неадекватного ответа на ингибиторы ФНО α в анамнезе, **ответ ACR20** отмечался у 39,0% пациентов, получавших 150 мг СЕК, и у 38,3%, получавших 75 мг СЕК, по сравнению с 16,9% в группе ПЛ ($p<0,01$) [17].

В исследовании FUTURE 2 среди пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО α , 58 и 63% достигли ACR20 соответственно в группах СЕК 300 и 150 мг ($p<0,0001$ по сравнению с ПЛ), тогда как только 45% пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , в группе СЕК 300 мг достигли ACR20 ($p=0,008$ по сравнению с ПЛ). Та же закономерность была выявлена и при оценке **PASI75**: доля пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО α , достигших PASI75 к 24-й неделе, составила 63% ($p=0,0006$) и 56% ($p=0,0018$) соответственно в группах СЕК 300 и 150 мг, тогда как среди ранее получавших терапию ингибиторами ФНО α значительное превышение доли пациентов, достигших PASI75, относительно ПЛ, наблюдалось только в группе СЕК 300 мг (64%; $p=0,0152$) [18].

Частота ответа по ACR20 не зависела от сопутствующей терапии метотрексатом.

Анализ российской субпопуляции показал статистически значимо лучшие результаты лечения в группе СЕК по сравнению с ПЛ в обоих исследованиях. Ответ ACR20 как в исследовании FUTURE 1 при применении СЕК в дозе 75 мг, так и во FUTURE 2 в группах СЕК 300 и 150 мг наблюдался достоверно ча-

ще, чем в группе ПЛ. Полученный эффект сохранялся в течение 52 нед наблюдения. Поскольку группа российских пациентов, получавших СЕК в исследовании FUTURE 1, составила всего 6,7%, а в исследовании FUTURE 2 – 18,4% от общей популяции, во избежание ошибочной интерпретации данных было решено выполнить объединенный анализ результатов, полученных в группах СЕК 150 и 75 мг в FUTURE 1 и группах пациентов, леченных СЕК по 300 и 150 мг в FUTURE 2.

Проведенный объединенный анализ показал, что эффективность СЕК в российской субпопуляции соответствует эффективности, наблюдавшейся в общей группе. Доля пациентов, достигших **ACR20** на 24-й неделе, составила 58,7% ($p=0,0017$) и была достоверно выше, чем в группе ПЛ. Частота ACR20 на 52-й неделе у российских больных, получавших СЕК, составила 73%, несмотря на то что пациенты с пропущенными данными рассматривались как не ответившие на терапию (non-Responders Imputation).

Согласно протоколу частота PASI75 и PASI90 оценивалась только у пациентов с исходным поражением по меньшей мере 3% площади кожи. В российской популяции доля таких больных в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 составляла 63 и 73% соответственно. На фоне лечения СЕК **ответ PASI75** на 24-й неделе (см. рис. 3) отмечался достоверно чаще (54,8%), чем в группе ПЛ (0%; $p=0,0046$). Улучшение состояния кожи сохранялось в течение всего времени проведения исследований, и на 52-й неделе доля пациентов, достигших PASI75, составила 71,4%, а PASI90 – 40,5%.

Проведение ретроспективного анализа влияния предшествующей терапии ингибиторами ФНО α на эффективность СЕК в российской субпопуляции было статистически некорректно в силу недостаточного числа больных: доля пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , составила в ней всего 12% (13 из 105 пациентов).

Динамика **DAS28-CPB** на фоне лечения СЕК в объединенной российской субпопуляции на 24-й неделе (снижение на 1,56) также соответствует данным, полу-

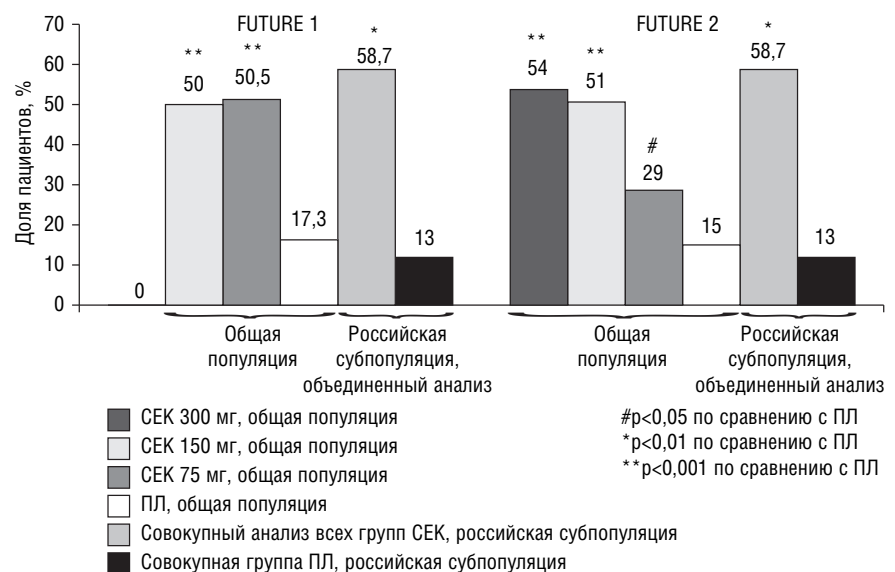


Рис. 3. Доля пациентов, достигших ответа ACR20 в общей популяции и в российской субпопуляции исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 на неделе 24

ченным в общей выборке (в FUTURE 1 снижение на 1,62 и 1,67 в группах 150 и 75 мг соответственно, в исследовании FUTURE 2 снижение на 1,61 и 1,58 соответственно в группах 300 и 150 мг). Достигнутое улучшение сохранялось в течение 52 нед. К 52-й неделе **DAS28-CPB** снизился в среднем на 1,79. Улучшение SF-36 ФК, по сравнению с исходным уровнем в российской субпопуляции, при совокупном анализе групп СЕК составило 7,55; в общей группе изменение данного параметра на 24-й неделе в исследовании FUTURE 1 составило 5,91 при 150 мг и 5,41 при 75 мг СЕК, в исследовании FUTURE2 – 7,25 и 6,39 соответственно в группах 300 и 150 мг (рис. 4).

Выявленное на 24-й неделе улучшение SF-36 ФК сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, и на 52-й неделе Δ SF-36 ФК относительно исходного

уровня в российской субпопуляции составила 6,97. Снижение HAQ-DI на фоне лечения СЕК в российской субпопуляции к 24-й неделе на 0,52 также соответствует результатам, полученным в общей группе (в исследовании FUTURE 1 Δ HAQ-DI составила в среднем -0,4 и -0,41 соответственно в группах СЕК 150 и 75 мг, в FUTURE 2 – -0,56 в группе 300 мг). На 52-й неделе среднее снижение HAQ-DI составило -0,51, что подтверждает долгосрочную эффективность СЕК.

Кроме того, ответ ACR50 к 24-й неделе наблюдался достоверно чаще (34,9%), чем у больных, получавших ПЛ ($p=0,026$), что согласуется с результатами применения СЕК в общих группах больных: 34,7% в FUTURE 1, 35% – в FUTURE 2 (рис. 5).

Безопасность. Анализ нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в ходе РПКИ, свидетельствует о том, что СЕК характеризуется благоприятным профилем безопасности [17, 18].

Результаты оценки безопасности проводимого лечения представлены в таблице. Частота НЯ была сходной во всех группах. За весь период лечения частота серьезных НЯ (СНЯ) с поправкой на экспозицию в FUTURE 1 составила 11,5 и 7,4 события на 100 пациенто-лет для пациентов, которые получили хотя бы одну дозу СЕК 150 и 75 мг соответственно, по сравнению с 9,4 события для группы ПЛ [17].

В исследовании FUTURE 2 частота СНЯ за весь период наблюдения составила 6,4; 5,1 и 11,2 события на 100 пациенто-лет для пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу СЕК 300, 150 и 75 мг соответственно, по сравнению с 8,6 события на 100 пациенто-лет в группе ПЛ [18].

Всего в российской субпопуляции во всех группах пациентов, получавших СЕК за весь период наблюдения (52 нед), было зарегистрировано 22 НЯ, отнесенных к инфекциям, тогда как в группе ПЛ – два таких случая. Однако анализ безопасности в группе ПЛ осуществлялся только до 16-й или 24-й недели, так как далее, в зависимости от ответа на терапию, пациенты группы ПЛ переклювались на лечение СЕК. Как в российской субпопуляции, так и в общей группе, назофарингиты ($n=6$) и инфекции верхних дыхательных путей ($n=3$) были наиболее часто отмечавшимися НЯ. Кроме того, в российской субпопуляции в группе СЕК было зарегистрировано три случая рожистого воспаления, отнесенных к СНЯ. У одного пациента в группе СЕК были выявлены сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Такие НЯ, как болезнь Крона или туберкулез, не были зафиксированы ни у одного пациента.

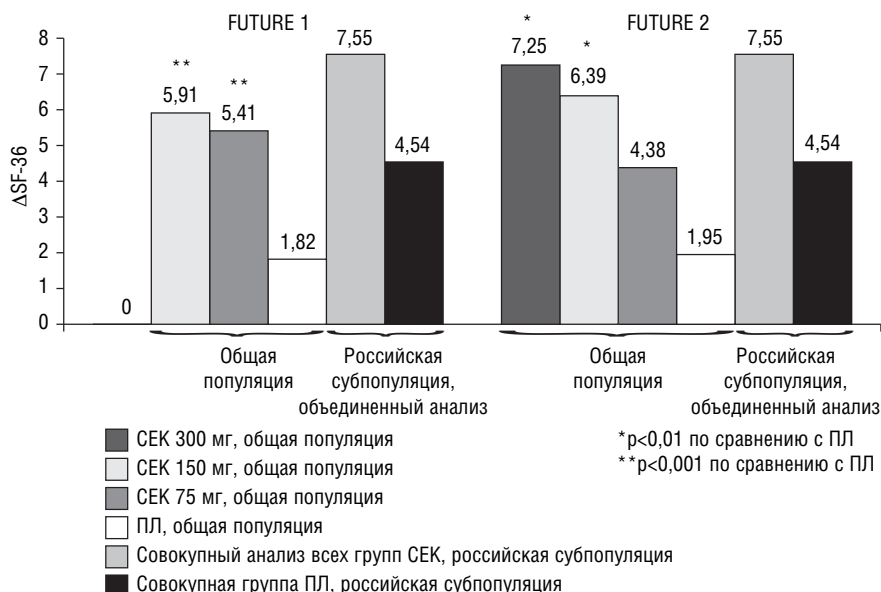


Рис. 4. Изменения физического компонента качества жизни (SF-36 ФК) у больных на 24-й неделе лечения относительно исходного показателя

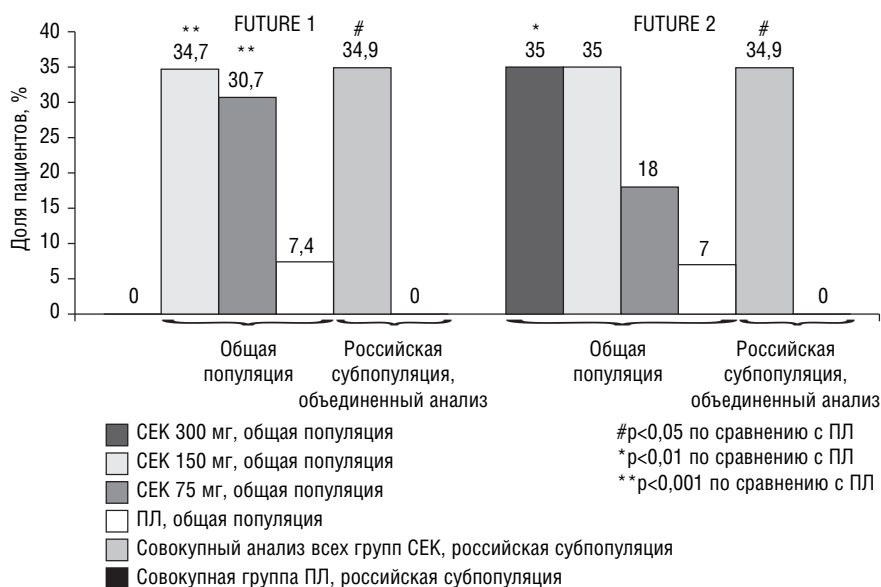


Рис. 5. Доля пациентов, достигших ответа ACR50 в общей популяции и в российской субпопуляции исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 на 24-й неделе

Наиболее часто встречающиеся НЯ (русская субпопуляция исследований FUTURE 1 и FUTURE 2), n (%)

НЯ	Плацибоконтролируемый период				Весь период оценки безопасности	
	FUTURE 1		FUTURE 2		СЕК, объединенные данные	Пл
	СЕК (n=27)	Пл (n=13)	СЕК (n=27)	Пл (n=13)		
СНЯ	0	0	0	0	10 (10,0)	1 (4,3)
Смертельные исходы	0	0	0	0	0	0
Сердечно-сосудистые НЯ:						
сердечная недостаточность	0	0	0	0	1 (1,0)	0
ишемическая болезнь сердца	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Инфекции:						
кандидозная инфекция	0	0	0	0	0	0
рожистое воспаление	0	0	2 (3,6)	0	3 (3,0)	0
синусит	0	0	0	0	0	1 (4,3)
туберкулез	0	0	0	0	0	0
Заболевания сосудов:						
тромбоз глубоких вен	0	0	0	0	1 (1,0)	0
некротизирующий васкулит	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Другие НЯ	10 (37)	3 (23,1)	6 (10,9)	1 (10,0)	58 (58,0)	5 (21,7)
Болезни крови:						
лейкопения	0	0	0	1 (10,0)	3 (3,0)	1 (4,3)
тромбоцитопения	0	0	0	0	1 (1,0)	0
Инфекции и другие НЯ:						
назофарингит	1 (3,7)	0	0	0	6 (6,0)	0
конъюнктивит	1 (3,7)	0	1 (1,8)	0	2 (2,0)	0
фиброаденома молочной железы	0	0	0	0	1 (1,0)	0
лейомиома матки	0	0	0	0	1 (1,0)	0

Злокачественные или неустановленные опухоли в общей группе FUTURE 1 отмечались у одного из 295 пациентов (0,3%), получавших СЕК по 150 мг, у 3 из 292 пациентов (1,0%), получавших СЕК по 75 мг, и у одного из 202 (0,5%) получавших ПЛ. У пациентов, получавших СЕК в исследовании FUTURE 2, выявлены случаи плоскоклеточного рака (два в группе 75 мг и один – в группе 150 мг), обусловивших выбывание пациентов (группа 75 мг) из исследования.

Антитела к СЕК были обнаружены в ходе лечения у одного из 587 пациентов (0,2%) в исследовании FUTURE 1 и у одного пациента в исследовании FUTURE 2, первоначально рандомизированного в группу ПЛ, а затем, на 24-й неделе, переведенного в группу СЕК 150 мг [17, 18].

В целом, НЯ, которые приводили к отмене исследуемого препарата, отмечались менее чем в 5% случаев и были сходны во всех группах.

Обсуждение

Введение СЕК в дозе по 300 или 150 мг с п/к загрузочной дозой, а также по 150 или 75 мг с в/в загрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния пациентов с ПсА. Наблюдаемая на 24-й неделе положительная динамика основных клинических проявлений ПсА сохранялась в течение 52 нед терапии. Применение СЕК было эффективным как в группе пациентов, не получавших в прошлом ингибиторы ФНО α , так и у пациентов с опытом их применения.

Большая доля НЯ, связанных с применением СЕК, относится к инфекциям. Данный факт объясняется тем, что ИЛ17 является важнейшим медиатором иммунного ответа на бактериальные и грибковые инфекции, особенно инфекции слизистых оболочек [9, 10, 20]. Как известно, применение ингибиторов ФНО α может быть связано с увеличением риска развития новообразований

[21], в связи с чем применение новых ГИБП требует онкологической настороженности и тщательного мониторинга. Частота развития злокачественных новообразований и опухолей кожи была низкой и сопоставимой в группах СЕК и ПЛ. Как показал анализ объединенных данных о безопасности двух исследований, частота возникновения злокачественных новообразований, скорректированная по длительности применения препарата, составила 0,5 на 100 пациенто-лет в группах СЕК и 0,9 в группах ПЛ.

Кроме того, применение ингибиторов ФНО α связано с увеличением риска развития туберкулезной инфекции [22]. На фоне терапии СЕК случаев реактивации туберкулеза пока не наблюдалось. В целом профиль безопасности СЕК в РПКИ FUTURE 1 и FUTURE 2 соответствует таковому в предыдущих исследованиях препарата [23–27].

Данные об эффективности и безопасности, полученные при объединенном анализе русской субпопуляции больных ПсА, полностью согласуются с результатами, полученными при оценке общей группы. Они подтверждают важнейшую роль ИЛ17A в патогенезе ПсА и свидетельствуют о возможности использования этого цитокина в качестве ключевой мишени при терапии ПсА.

Прозрачность исследования

Исследования, результаты которых представлены в статье, были спонсированы компанией Novartis.

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 гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:377-88. doi: 10.1007/s40257-013-0032-x
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41. doi: 10.1007/s40265-014-0191-y
- Winchester R, Minevich G, Stecenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1134-44. doi: 10.1002/art.33415. Epub 2011 Oct 17.
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42 [Chamurliева MN, Loginova EY, Korotaeva TV, Batkaev EA. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):636-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:441-7. doi: 10.2165/00128071-200304070-00001
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001
- Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatology*. 2013;149:1180-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
- Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014;141:133-42. doi: 10.1111/imm.12142
- Jandus C, Bioley C, Rivals J, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17. doi: 10.1002/art.23655
- Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359:419-29. doi: 10.1007/s11010-011-1036-6
- Van Baarsen LGM, Lebre MC, van der Coelen D, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for non-response to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther*. 2014;16:426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
- Noordenbos T, Yermenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
- Menon B, Gullick N, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1272-81. doi: 10.1002/art.38376
- Fitzgerald O, Winchester R. Editorial: emerging evidence for critical involvement of the interleukin-17 pathway in both psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1077-80. doi: 10.1002/art.38370
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (Lond)*. 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
- Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1001-17. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.031
- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14:503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011
- McInnes IB, Sieper J, Emery P, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
- Xiong H-Z, Gu JY, He ZG, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3156-72.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
- Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Secukinumab (AIN457) for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1177-88. doi: 10.1586/1744666X.2015.1095092. Epub 2015 Oct 1.
- Ryoo JY, Yang H-J, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the efficacy and safety of secukinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2016;50:341-51. doi: 10.1177/1060028015626545. Epub 2016 Jan 18.

Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (РА33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии

Кузнецова П.А.¹, Маслянский А.Л.¹, Лапин С.В.², Ткаченко О.Ю.², Мазуров В.И.³

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
*197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; *197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; *191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

¹V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
*2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; *6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; *41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Полина Андреевна Кузнецова; olejnik.polina@yandex.ru

Contact: Polina Kuznetsova; olejnik.polina@yandex.ru

Поступила 10.08.16

Аутоантитела (ААТ) к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину (РНП) встречаются при многих аутоиммунных ревматических заболеваниях (АРЗ). В настоящее время вопрос о потенциальной диагностической значимости ААТ к комплексу RA33, состоящему из РНП А2 и альтернативных вариантов сплайсинга белков РНП В1 и РНП В2, вызывает интерес у ревматологов.

Материал и методы. Нами было проведено исследование частоты выявления ААТ к РНП В1 у 300 больных с системными АРЗ, включая пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД) и болезнью Шёгрена (БШ), а также у 53 пациентов, не страдавших АРЗ, которые составили контрольную группу. ААТ к РНП В1 оценивали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Частота выявления ААТ к РНП В1 у пациентов с АРЗ была значительно выше, чем в группе контроля: 170 из 300 (56,6%) и 8 из 53 (13%) соответственно. При РА ААТ к РНП В1 были обнаружены у 78,5% (113 из 144 больных), при АС — у 40,3% (23 из 57), при ССД — у 67,5% (27 из 40), при СКВ — у 36,4% (16 из 44) и при БШ — у 13,3% (2 из 15). Диагностическая чувствительность маркера при РА составила 78,5%, диагностическая специфичность — 84,9%, отношение правдоподобия положительного результата — 5,24, отношение правдоподобия отрицательного результата — 0,24.

У больных РА уровень ААТ к РНП В1 достоверно коррелирует с содержанием С-реактивного белка и СОЭ, в то время как у пациентов с ССД была установлена связь выявления ААТ к РНП В1 с жесткостью сосудистой стенки и наличием гипертензии. Частота выявления ААТ к РНП В1 среди больных РА серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду составила 15,4%.

Заключение. ААТ к РНП В1 являются полезным лабораторным маркером (при использовании в качестве верхней границы нормы 3,3 ед/мл), но имеют ограниченную ценность в диагностике РА. ААТ к РНП В1 можно рассматривать как дополнительный диагностический маркер РА.

Ключевые слова: RA33; аутоантитела к РНП В1; системная склеродермия; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Кузнецова ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ и др. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (РА33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):159-163.

ANTI-HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN B1 (ANTI-RA33) ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC SCLEROSIS

Kuznetsova P.A.¹, Maslyansky A.L.¹, Lapin S.V.², Tkachenko O.Yu.², Mazurov V.I.³

Anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (RNP) autoantibodies (AABs) are encountered in many autoimmune rheumatic diseases (ARDs). The potential diagnostic value of the RA33 AAb complex consisting of RNP A2 and alternative domains of the splicing proteins RNP B1 and RNP B2 is now of interest to rheumatologists.

Subjects and methods. The authors studied the frequency of anti-RNP B1 AABs in 300 patients with systemic ARDs, including those with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), and Sjögren's syndrome (SS) and in 53 people without ARDs, who constituted a control group. Serum anti-RNP B1 AABs were assessed by enzyme immunoassay.

Results and discussion. The frequency of anti-RNP B1 AABs in patients with ARDs was much higher than that in the control group: 170/300 (56.6%) and 8/53 (13%) patients, respectively. Anti-RNP B1 AABs were detected in 78.5% (113/144) of the patients with RA; 40.3% (23/57) of those with AS, in 67.5% (27/40) of those with SSc, in 36.4% (16/44) of those with SLE, and in 13.3% (2/15) of those with SS. The diagnostic sensitivity of the marker for RA was 78.5%, its diagnostic specificity was 84.9%; the likelihood ratio of positive and negative results was 5.24 and 0.24, respectively.

In the patients with RA, the level of anti-RNP B1 AABs significantly correlated with that of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, while in those with SSc the detection of anti-RNP B1 AABs was related to the rigidity of the vascular wall and the presence of hypertension. The frequency of anti-RNP B1 AABs among the RA patients seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies was 15.4%.

Conclusion. Anti-RNP B1 AABs are a useful laboratory marker (with the upper limit of the normal range being 3.3 U/ml), but are of limited value in the diagnosis of RA. Anti-RNP B1 AABs may be regarded as an additional diagnostic marker for RA.

Key words: RA33; anti-RNP B1 autoantibodies; systemic sclerosis; rheumatoid arthritis.

For reference: Kuznetsova PA, Maslyansky AL, Lapin SV, et al. Anti-heterogeneous nuclear ribonucleoprotein B1 (anti-RA33) antibodies in rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):159-163 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-159-163>

Гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины (РНП) представляют собой рибонуклеопротеины, которые в норме ассоциированы с молекулами РНК [1]. Их относят к числу белков, наиболее распространенных в ядре эукариотической клетки. Рибонуклеопротеиновые комплексы состоят из разнородных ядерных РНК, кодирующих более 30 различных простых и сложных белков [2].

Функция РНП до конца не определена, но известно, что они участвуют в репарации ДНК, удлинении теломера, ядерно-цитоплазматическом транспорте, синтезе белков, что обусловлено их сложной структурой, включающей РНК. К настоящему времени описано около 30 основных представителей семейства РНП от A1 до U [3]. Шесть из них (A1, A2, B1, B2, C1 и C2) относят к «основным» белкам, которые являются «мишенями» аутоантител (ААТ) при аутоиммунных ревматических заболеваниях (АРЗ). ААТ к РНП B1, B2 и гетерогенному комплексу A2/B являются наиболее изученными и исторически обозначаются как «антиген RA33» [4]. Продукция ААТ — основное патогенетическое звено ревматоидного артрита (РА), их выявление имеет важное диагностическое значение и входит в современные классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лигой (EULAR) [5].

ААТ к РНП B1/A2 в сыворотке крови выявлялись приблизительно у 1/3 пациентов с РА, ААТ к RA33 обнаруживаются примерно у 30% больных системной красной волчанкой (СКВ) и другими АРЗ [4]. При РА их диагностическая чувствительность (ДЧ) составляет 31–62,5%, а диагностическая специфичность (ДС) — 83,8–91,2% [6].

Высокая частота данных ААТ при широком круге заболеваний ставит под сомнение современные представления о том, что ААТ к RA33 являются диагностическим маркером РА [7]. Клиническое значение выявления этих ААТ при РА, СКВ и других АРЗ окончательно не изучено, поэтому вопрос об их диагностической значимости в ревматологии остается открытым.

Целью настоящего исследования является оценка диагностической информативности определения ААТ к РНП B1 в когорте пациентов с РА в сравнении с больными различными формами АРЗ, а также с контрольной группой и сопоставление их с клиническими проявлениями заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 300 пациентов с АРЗ, а также 53 пациента контрольной группы (табл. 1). Диагнозы верифицированы на основе типичных клини-

ческих, биохимических, гистологических и серологических данных согласно соответствующим классификационным критериям каждого АРЗ: у 144 пациентов был РА (критерии ACR/EULAR 2010 г. [5]), у 57 — анкилозирующий спондилит (АС), соответствующий Нью-Йоркским классификационным критериям [8], у 44 больных — СКВ (критерии ACR 1997 г. пересмотра [9]), у 40 — системная склеродермия (ССД; критерии ACR 1980 г. [10]) и у 15 — болезнь Шёгрена (БШ; Американско-Европейские классификационные критерии [11]). Контрольную группу составили 53 пациента с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ.

Исследование было одобрено комитетом по этике центра ФГБУ им. В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге. Пробирки с плазмой крови хранились при температуре -20 °C и в дальнейшем использовались для выявления ААТ.

Измерение сосудистой плотности по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индексу аугментации (ИА) выполнялось с помощью аппланационной тонометрии с использованием системы SphygmoCor (At. Cor. Medical Pty. Ltd, Австралия). СРПВ и ИА исследовались в подгруппах больных с поздним РА, АС и в контрольной группе.

ААТ к РНП B1 IgG оценивали в образцах сыворотки крови пациентов и группы сравнения методом иммуноферментного анализа (ИФА; Medipan AG, Германия). В качестве антигена использовался рекомбинантный человеческий антиген РНП B1, который был синтезирован в системе продукции белка *E. coli*. Расчеты пограничных значений проводились с помощью ROC-анализа и построения ROC-кривых при использовании программной системы Graph.Pad. Prisma 6. Согласно рекомендациям фирмы-производителя верхняя граница нормы (ВГН) соответствует 10 ед/мл. Однако это значение носит предварительный характер в связи с тем, что данная тест-система в настоящее время не является коммерческой.

Ревматоидный фактор (РФ) оценивали латекс-иммунотурбидиметрическим методом согласно инструкции производителя тест-системы фирмы Roche Diagnostics (Германия). Концентрация РФ >15 МЕ/мл расценивалась как положительный результат теста. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялись методом ИФА согласно инструкции завода-изготовителя (Euroimmub AG, Любек, Германия). Результаты выражались в относительных единицах (RU/ml=ед/мл). Положительными считались показатели >5 ед/мл в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью программы Statistica для Windows (вер-

Таблица 1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	РА	АС	СКВ	ССД	БШ	Контроль
Число больных	144	57	44	40	15	53
Пол, мужчины/женщины, n	35/109	38/19	3/44	2/38	0/15	15/38
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	53 [47,0; 60,0]	41 [32,0; 51,0]	38 [26,5; 47,0]	54 [48,0; 61,0]	62 [55,0; 67,0]	50 [46,0; 55,0]
Длительность заболевания, мес, М (min-max)	23,2 (1,0–252,0)	108,0 (60,0–150,0)	71,0 (36,0–162,0)	72,0 (36,01–120,0)	60,0 (48,0–132,0)	–
Концентрация ААТ к РНП B1, ед/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,47 [3,7; 8,4]	5,068 [2,4; 4,9]	7,57 [3,1; 9,5]	4,7 [1,4; 5,7]	2,42 [0,84; 3,0]	2,44 [1,6; 2,8]

сия 5.5). Использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Вычислялась медиана [25-й; 75-й перцентили] уровня ААТ к РНП В1. Для оценки взаимосвязи признаков использовался тест корреляции Спирмена. Результат считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Максимальная площадь под характеристической кривой (AUC, area under curve) характеризовала ААТ к РНП В1 при РА – 0,8463 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,7916–0,9010], несколько меньшая – при ССД: 0,8439 (95% ДИ 0,7571–0,9306). Параметры диагностической информативности ААТ к РНП В1 при других заболеваниях уступали этим двум. АUC ААТ к РНП В1 при АС составила 0,7208 (95% ДИ 0,6252–0,8164), при СКВ – 0,538 (95% ДИ 0,4151–0,6608), при БШ – 0,578 (95% ДИ 0,3774–0,7785; табл. 2). Учитывая, что ложноположительный результат определения ААТ к РНП В1 с наибольшей частотой отмечался при СКВ, был проведен анализ диагностической информативности этого маркера после исключения больных СКВ. Это привело к повышению значения площади АUC до 0,7931 (95% ДИ 0,7399–0,8463).

Определение ААТ к РНП В1 при использовании ВГН 3,3 ед/мл является полезным диагностическим тестом, при котором отношение правдоподобия положительного

результата (ОППР) – 5,24, отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – 0,24, ДС – 84,9%. При значениях ВГН 10 ед/мл, соответствующих рекомендациям фирмы-производителя, ДЧ маркера составила всего 15,97%, а ДС – 99% при АUC 0,85.

При значениях ВГН 10 ед/мл повышение уровня ААТ к РНП В1 у больных АРЗ выявлялось значительно чаще ($n=38$; 12,6% случаев), чем в контроле ($n=0$).

При значениях ВГН 3,3 ед/мл встречаемость ААТ к РНП В1 при АРЗ также была выше, чем в контрольной группе: 70 из 300 (56,6% случаев) и 8 из 53 (15%) соответственно ($p < 0,001$). При РА она составила 78,5% случаев (113 из 144 больных), при АС – 40,3 % (23 из 57), при ССД – 67,5% (27 из 40), при СКВ – 36,4% (16 из 44), при БШ – 13,3% случаев (2 из 15), $p < 0,01$, $p = 0,020$, $p < 0,01$, $p > 0,05$ и $p > 0,5$ соответственно (табл. 3).

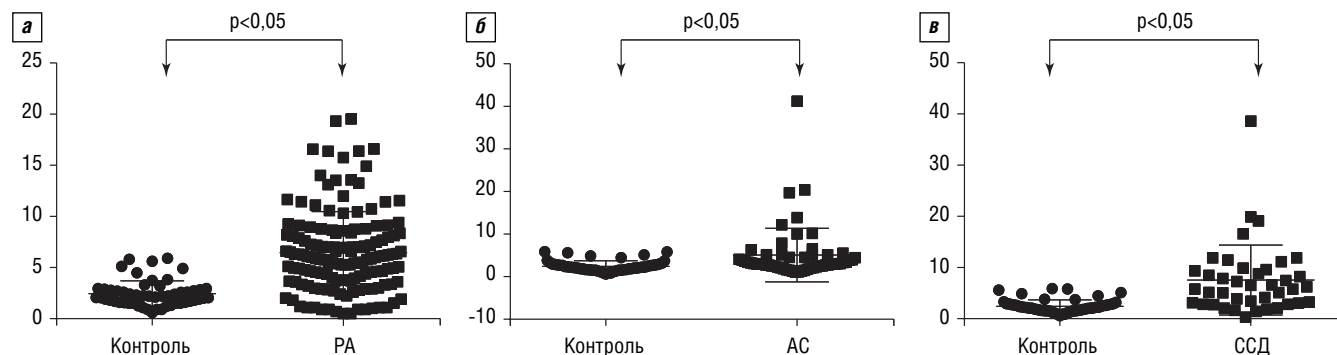
Наиболее высокая концентрация ААТ к РНП В1 была выявлена у пациентов с РА (6,5 [3,7; 8,4] ед/мл) и ССД (7,6 [3,1; 9,5] ед/мл). Концентрация этих ААТ у больных РА была значительно выше, чем при АС, СКВ и БШ: соответственно 5,1 [2,4; 4,9]; 4,7 [1,4; 5,7]; 2,4 [0,84; 3,0] ед/мл ($p < 0,001$). У больных РА и ССД концентрации ААТ к РНП В1 существенно не различались. При сравнении концентраций ААТ к РНП В1 у больных АРЗ и контрольной группы были получены значимые различия для РА, АС и ССД в сравнении с контролем ($p < 0,05$; см. рисунок).

Таблица 2 Диагностические параметры ААТ к РНП В1

Показатель	РА		АС		СКВ		ССД		БШ		АРЗ	
Число больных	144		57		44		40		15		300	
ВГН (ед/мл)	3,346	10	2,71	5,85	3,01	1,4	2,96					
AUC (95% ДИ)	0,846	0,85	0,721	0,538	0,844	0,578	0,756					
	(0,792–0,901)	(0,791–0,902)	(0,625–0,816)	(0,415–0,661)	(0,757–0,931)	(0,377–0,779)	(0,702–0,81)					
ДЧ, %	78,5	15,97	72	98	81	85	81					
ДС, %	84,9	99	68	25	77	47	68					
ОППР	5,24	5,19	2,27	1,31	3,61	1,59	2,53					
ОПОР	0,24	0,84	0,41	0,07	0,24	0,32	0,28					

Таблица 3 Частота ААТ к РНП В1 при различных значениях ВГН, %

Показатель	РА	АС	СКВ	ССД	БШ	АРЗ	Контроль
Число больных	144	57	44	40	15	300	53
ВГН 3,3 ед/мл	78,5	40,3	36,4	67,5	13,3	56,6	15
ВГН 10 ед/мл	15,3	10,5	4,5	20	6,6	12,6	0



Концентрация ААТ к РНП В1 (ед/мл) при РА (а), АС (б), ССД (в) в сравнении с контролем

По данным расчетов, 104 из 144 (72,2%) больных РА были позитивны по РФ и 89 из 144 (61,8%) — по АЦЦП (табл. 4). Уровень ААТ к РНП В1 не коррелировал с концентрацией РФ и АЦЦП (табл. 5). У пациентов, серонегативных по РФ и АЦЦП, частота выявления ААТ к РНП В1 составила 15,4% случаев. Частота выявления ААТ к РНП В1 у больных, позитивных и негативных по РФ и АЦЦП, достоверно не различались.

Выявлена отрицательная взаимосвязь содержания ААТ с длительностью заболевания, что характеризует ААТ к РНП В1 как маркер раннего РА. При раннем РА (длительность заболевания <6 мес) ААТ к РНП В1 выявлялись

Таблица 4 Встречаемость ААТ к РНП В1 у 144 пациентов с РА (%)

РФ		АЦЦП		РФ/АЦЦП		РФ или АЦЦП
+	-	+	-	+	-	+
72,2	27,8	61,8	38,2	53,5	18	28,5
15,4	15	14,6	14,5	15,6	15,4	17

Примечание. Данные рассчитывались при ВГН уровня ААТ к РНП В1 3,3 ед/мл.

Таблица 5 Корреляция уровня ААТ к РНП В1 с клиническими и лабораторными параметрами при РА

Показатели	Кoeffициент корреляции Спирмена (r)	p
Возраст	0,136	0,17
Длительность заболевания	-0,273	0,00007
СОЭ	0,232	0,006
СРБ	0,317	0,0002
DAS28	0,28	0,0006
Курение	-0,059	0,589
АЦЦП	0,126	0,133
IgM РФ	0,09	0,283
Наличие эрозий*	-0,343	0,001

Примечание. Группу контроля составили 53 донора. * — показатель оценивался в группе из 87 пациентов.

Таблица 6 Корреляция уровня ААТ к РНП В1 с клиническими и лабораторными параметрами при ССД

Показатели	Кoeffициент корреляции Спирмена (r)	p
Возраст	0,318	0,046
Длительность заболевания	0,19	0,240
Наличие гипертензии	0,33	0,009
Длительность гипертензии	0,35	0,009
ИА (плотность артериальной стенки)	0,35	0,009
СРПВ	0,39	0,004
Дигитальные эрозии	-0,34	0,007
Эзофагит	-0,31	0,016
Размеры правого желудочка	0,271	0,039
Блокада сердца	0,255	0,056
СОЭ	0,158	0,356
СРБ	0,158	0,356

чаще, чем при развернутом РА (длительность заболевания >6 мес; $p < 0,05$; см. табл. 5).

Концентрация ААТ к РНП В1 коррелировала с уровнем С-реактивного белка (СРБ), СОЭ и индексом DAS28. Выявлена отрицательная взаимосвязь с эрозивными изменениями, что характеризует ААТ к РА33 как маркер более мягкого течения заболевания (см. табл. 5).

В отличие от РА, при ССД не было выявлено взаимосвязи уровня ААТ к РНП В1 с уровнем СРБ, СОЭ и длительностью заболевания, но отмечена корреляция с возрастом пациентов (табл. 6). Содержание ААТ к РНП В1 коррелировало с СРПВ ($r = 0,39$; $p = 0,004$), ИА ($r = 0,35$; $p = 0,009$), а также с наличием артериальной гипертензии ($r = 0,33$; $p = 0,009$), дигитальных эрозий и эзофагита ($r = -0,34$, $p = 0,007$ и $r = -0,31$; $p = 0,016$ соответственно).

Обсуждение

ААТ к РНП встречаются при многих АРЗ. В настоящее время вопрос о потенциальной диагностической значимости ААТ к комплексу РА33, состоящему из РНП А2 и альтернативных вариантов сплайсинга белков РНП В1 и РНП В2, вызывает интерес у ревматологов.

Мы изучали встречаемость ААТ к РНП В1 в крови у 300 пациентов с АРЗ и у 53 пациентов из контрольной группы, которую составили пациенты с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ. При использовании ВГН 10 ед/мл повышение уровня ААТ к РНП В1 при РА было выявлено в 15,3% случаев, при ССД — у 20% больных, что совпадает с данными иных зарубежных исследований. При АС, СКВ и БШ частота ААТ к РНП была ниже (0,5; 4,5 и 6,6% случаев соответственно). Полученные нами данные сравнимы с результатами работы бельгийских исследователей, в которой ААТ к РНП В1 (РА33) при РА были выявлены у 17%, при СКВ — у 11%, при ССД — у 16%, при полимиозите — у 11%, при дерматомиозите — у 35%, при БШ — у 50%. В контрольной группе, которую составили 53 пациента с бессимптомным атеросклерозом без АРЗ и 106 больных с синдромом хронической усталости, данные ААТ были обнаружены лишь в 2,8% случаев [12]. Южнокорейские исследователи при болезни Бехчета обнаружили ААТ к комплексу РА33 у 25 из 30 (83%), при СКВ — у 4 из 30 (13%), при РА — у 8 из 30 (27%), при болезни Такаясу — у 9 из 30 больных, что составило 30% от общего числа обследуемых [13].

Мы обнаружили корреляцию уровня ААТ к РНП В1 с плотностью артериальной стенки у больных ССД. Этот факт требует дальнейших проверок в больших когортах. В последних группах пациентов с ССД установлена взаимосвязь артериальной гипертензии с плотностью артериальных стенок, а также особенностями жесткости артериальных стенок у больных ССД.

Выводы

Таким образом, ААТ к РНП В1 выявляются у пациентов с АРЗ значительно чаще, чем в контроле: 170 из 300 (56,6% случаев) и 8 из 53 (13%) соответственно. Их встречаемость особенно высока при РА (78,5% случаев) и ССД (67,5% случаев).

При ССД частота ААТ к РНП В1 коррелирует с плотностью артериальной стенки, а также с возникновением эзофагита и дигитальных эрозий. Это позволяет предполо-

жить, что ААТ к РНП В1 имеют определенный патогенетический потенциал. ДЧ маркера при РА составила 78,5%, а ДС – 84,9%, ОППР – 5,24, ОПОР – 0,24. У больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП, частота обнаружения ААТ к РНП В1 составила 15,4% случаев.

Выявлена взаимосвязь уровня ААТ к РНП В1 с показателями острофазовой активности РА, такими как СОЭ и СРБ, однако не установлено корреляционных взаимосвязей с эрозивными изменениями, что позволяет нам сделать вывод о том, что ААТ к РНП В1 не являются достоверными маркерами тяжелого прогрессирующего РА.

При ВГН 3,3 ед/мл ААТ к РНП В1 являются полезным лабораторным маркером, но имеют ограниченную ценность в диагностике РА. Определение ААТ к РНП В1 может использоваться только в качестве до-

полнительного диагностического теста. Большие проспективные исследования в дальнейшем оправданны для уточнения клинической и патогенетической значимости этих ААТ.

Прозрачность исследования

Германия, разработчик проф. Dirk Roggenbuck. Целевая субсидия спонсора (компания IMTEC-HUMAN GmbH, а также Medipran GMBH). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Krecic AM, Swanson MS. HnRNP complexes: composition, structure, and function. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11(3):363-71. doi: 10.1016/S0955-0674(99)80051-9
2. Swanson MS. Functions of nuclear pre-mRNA/mRNA binding proteins. In: Lamond AI, editor. *Pre-mRNA Processing*. Berlin, Heidelberg: Landes Co Springer Verlag; 1995. P. 17-33.
3. Maslyanskiy AL, Olinek PA, Lapin SV, et al. Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *J Immunol.* 2014;2014:Article ID 51659. doi: 10.1155/2014/516593
4. Олейник ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ и др. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом. Медицинский академический журнал. 2014;14(3):59-66 [Oleinik PA, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Anti-HNRNP (RA33) antibody in rheumatoid arthritis. *Meditinskii Akademicheskii Zhurnal.* 2014;14(3):59-66 (In Russ.)].
5. 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.* 2011;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
6. Meyer O, Tauxe F, Fabregas D, et al. Anti-RA33 antinuclear antibody in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease: comparison with antikeratin and antiperinuclear antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11:473-8.
7. Лапин СВ, Маслянский АЛ. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита. Новые перспективы. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;1(26):69-74 [Lapin SV, Maslyanskiy AL. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Kliniko-Laboratornyi Konsilium.* 2009;1(26):69-74 (In Russ.)].
8. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361. doi: 10.1002/art.1780270401
9. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664
10. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-90. doi: 10.1002/art.1780230510
11. Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва: Медицина; 2001. С. 112-132 [Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN. Criteria for the diagnosis of Sjogren's disease and syndrome. In: Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. *Izbrannye leksii po klinicheskoi revmatologii* (Selected lectures on clinical rheumatology). Moscow: Meditsina; 2001. P. 112-132].
12. Лапин СВ, Тотолян АА. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Санкт-Петербург: Человек; 2010. 272 с. [Lapin SV, Totolyan AA. *Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimunnykh zabolevanii* (Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases). Sankt-Peterburg: Chelovek; 2010. 272 p.].
13. Sung Bin Cho, Keun Jae Ahn, Do Hee Kim, et al. Identification of HnRNP-A2/B1 as a Target Antigen of Anti-Endothelial Cell IgA Antibody in Behcet's Disease. *J Invest Dermatol.* 2012;132:601-8. doi: 10.1038/jid.2011.397

Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа α -1-антитрипсина при системных васкулитах

Первакова М.Ю.¹, Чудинов А.Л.², Лапин С.В.¹, Беляева И.Б.³,
Мазуров В.И.³, Блинова Т.В.¹, Суркова Е.А.¹, Эмануэль В.Л.¹, Инамова О.В.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, ²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ²190068 Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30; ³191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

¹Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
¹6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; ²30, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint Petersburg 190068; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Маргарита Юрьевна Первакова; margaritalemer@gmail.com

Contact: Margarita Pervakova; margaritalemer@gmail.com

Поступила 12.12.16

Дефицит α -1-антитрипсина (A1AT) является распространенным генетическим нарушением, характеризующимся низким сывороточным содержанием A1AT и клинически проявляющимся легочной эмфиземой и поражением печени. Помимо классических проявлений, недостаточность A1AT нередко сопровождается гранулематозом с полиангиитом (ГПА), при этом роль дефицита A1AT в клиническом течении ГПА не определена.

Цель исследования — оценка распространенности патологических фенотипов A1AT при ГПА и других системных васкулитах (СВ) и определение их влияния на клиническое течение ГПА.

Материал и методы. В исследование вошли 86 больных СВ, включая ГПА (n=47), микроскопический полиангиит (МПА; n=16), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; n=12), узелковый полиартериит (УП; n=11). В группу контроля вошли 46 здоровых доноров. Проводилось фенотипирование A1AT в образцах крови методом изоэлектрофокусирования и определение концентрации A1AT. Фенотипы A1AT сопоставлены с суммарным индексом активности СВ BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), индексом повреждения СВ VDI (Vasculitis Damage Index), характером органного поражения и маркерами иммунного воспаления (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3, общий IgG, C3- и C4-фракции системы комплемента).

Результаты и обсуждение. Патологические фенотипы A1AT были выявлены у 17% (8 из 47) больных ГПА, 6,25% (1 из 16) больных МПА и отсутствовали при ЭГПА и УП. У 1 пациента с ГПА был PiZZ, у 4 — PiMZ, у 2 — PiMF, у 1 — PiMS-фенотип, а при МПА — PiMS-фенотип. Выявление патологического фенотипа A1AT у больных ГПА характеризовалось высокими значениями BVAS и VDI (p<0,05), а также повышением уровня сывороточного креатинина (p<0,01), антител к протеиназе 3, IgG, C3- и C4-фракций системы комплемента (p<0,05).

Выводы. Патологические фенотипы A1AT чаще обнаруживаются у больных ГПА, что сопровождается высокой иммунологической активностью заболевания, а также высокими показателями индексов активности и повреждения.

Ключевые слова: α -1-антитрипсин; дефицит α -1-антитрипсина; фенотипирование; гранулематоз с полиангиитом; системный васкулит.

Для ссылки: Первакова МЮ, Чудинов АЛ, Лапин СВ и др. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа α -1-антитрипсина при системных васкулитах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):164–168.

THE DIAGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF DETERMINATION OF α 1-ANTITRYPSIN PHENOTYPE IN SYSTEMIC VASCULITIDES

Pervakova M.Yu.¹, Chudinov A.L.², Lapin S.V.¹, Belyaeva I.B.³,
Mazurov V.I.³, Blinova T.V.¹, Surkova E.A.¹, Emanuel V.L.¹, Inamova O.V.²

α 1-Antitrypsin (α 1-AT) deficiency is a common genetic disorder characterized by low serum α 1-AT levels and a clinical manifestation of pulmonary emphysema and liver disease. In addition to its classical manifestations, α 1-AT deficiency frequently accompanies granulomatosis with polyangiitis (GPA); in this case the role of α 1-AT deficiency in the clinical course of GPA has not been defined.

Objective: to estimate the prevalence of pathological α 1-AT phenotypes in GPA and other systemic vasculitides (SV) and to determinate their impact on the clinical course of GPA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 86 patients with SV, including GPA (n=47), microscopic polyangiitis (MPA) (n=16), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (n=12), and polyarteritis nodosa (PAN) (n=11). A control group included 46 healthy donors. Isoelectric focusing was used to phenotype α 1-AT in blood samples and its concentrations were determined. The phenotypes of α 1-AT were compared with the overall SV activity index using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), the vasculitis damage index (VDI), the nature of an organ lesion, and the markers of immune inflammation (proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies, total IgG, and C3 and C4 fractions of the complement system).

Results and discussion. Pathological α 1-AT phenotypes were detected in 17% (8/47) of the patients with GPA, 6.25% (1/16) of those with MPA and absent in EGPA and PAN. Patients with GPA had PiZZ (n=1), PiMZ (n=4), PiMF (n=2), and PiMS (n=1) phenotypes; those with MPA had a PiMS-phenotype. The detection of a pathological α 1-AT phenotype in patients with GPA was characterized by the high values of BVAS and VDI (p<0.05) and the elevated levels of serum creatinine (p<0.01), anti-proteinase 3 antibodies, IgG, C3 and C4 fractions of the complement system (p<0.05).

Conclusion. Pathological α 1-AT phenotypes are more frequently detected in patients with GPA, which is accompanied by an enhanced immunological activity of the disease and high activity and damage indices.

Key words: α 1-antitrypsin; α 1-antitrypsin deficiency; phenotyping; granulomatosis with polyangiitis; systemic vasculitis.

For reference: Pervakova MYu, Chudinov AL, Lapin SV, et al. The diagnostic and clinical value of determination of α 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):164–168 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-164-168>

Белок острой фазы α -1-антитрипсин (A1AT) относится к семейству ингибиторов сериновых протеиназ и выполняет ряд защитных функций, направленных на уменьшение вторичного повреждения при воспалении [1]. Известно большое количество генетических вариантов A1AT, которые обозначают заглавными буквами латинского алфавита после префикса, означающего название гена *Pi* (*Protease inhibitor*), кодирующего A1AT. В популяции преобладает PiM-аллель, обеспечивающая сохранную функцию A1AT, а фенотип молекулы A1AT у здорового человека обозначается PiMM. Некоторые генетические варианты A1AT, например PiZ и PiS, приводят к его дефициту [2]. Для скрининга дефицита A1AT целесообразно определение именно фенотипа A1AT, а не его концентрации, которая нередко остается в пределах референсных значений [3].

Дефицит A1AT провоцирует развитие заболеваний, связанных с нарушением протеазно-антипротеазного баланса и избыточной активностью нейтрофильных протеаз [4]. Помимо классических проявлений, к которым относят первичную эмфизему и поражение печени, у больных с дефицитом A1AT могут развиваться аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, рассеянный склероз, а также гранулематозные васкулиты, ассоциированные с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) [5]. При гранулематозе с полиангиитом (ГПА, ранее – гранулематоз Вегенера) патологические фенотипы A1AT выявляются в 9–18,4% случаев [6]. Кроме того, при микроскопическом полиангиите (МПА) была обнаружена повышенная встречаемость PiS-аллели A1AT [7]. Известно, что главные антигенные мишени для АНЦА при ГПА и МПА (протеиназа 3 – PR3 – и миелопероксидаза) являются ферментами азурофильных гранул нейтрофилов и в норме подлежат нейтритализации молекулой A1AT [8, 9]. Предполагают, что их недостаточная инактивация A1AT провоцирует появление аутоантител к ферментам гранул цитоплазмы нейтрофилов и развитие аутоиммунного процесса при дефиците A1AT [10].

Единичные случаи дефицита A1AT описаны не только при ГПА и МПА, но и при других АНЦА-ассоциированных васкулитах, таких как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черджа–Стросс), а также при узелковом полиартериите (УП) [11].

В литературе не обнаружено данных, свидетельствующих о влиянии патологических фенотипов A1AT на тяжесть клинического течения ГПА, а также данных о встречаемости данного генетического нарушения при других системных васкулитах.

Целью исследования являлась оценка распространенности патологических фенотипов A1AT при ГПА, МПА, ЭГПА, УП и определение их клинической значимости при ГПА.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25». В исследовании были включены 86 пациентов с системными васкулитами: ГПА (n=47), МПА (n=16), ЭГПА (n=12), УП (n=11). Группу контроля составили здоровые доноры (n=46). Все участники исследования подписали инфор-

мированное согласие на использование результатов обследования и лечения.

Производилась оценка индекса активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), индекса повреждения VDI (vasculitis damage index), характера поражения органов и систем, определялись маркеры иммунного воспаления, уровень С-реактивного белка, фибриноген, иммуноглобулины, фракции комплемента C3 и C4, антитела к PR3, концентрация A1AT.

При оценке характера поражения органов и систем в течение первых трех лет заболевания отмечено, что у пациентов с ГПА превалировало поражение легких (76,5% случаев), ЛОР-органов (85%), почек (64%), опорно-двигательного аппарата (50%) и глаз (30%).

В клинической картине МПА преобладали поражение почек (81,3%), преимущественно в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита, поражение нервной системы (75%), кожи (68,5%), опорно-двигательного аппарата (68,5%), легких (43,8%) и сердца (37,5%).

У больных ЭГПА чаще отмечалось поражение легких (91,7%), периферической нервной системы (58,3%), опорно-двигательного аппарата (41,7%), почек (41,7%) и сердца (50%).

Клиническая картина УП характеризовалась частым вовлечением в системный процесс нервной системы (90%), опорно-двигательного аппарата (72,7%), кожи (63,6%) и сердца (45,5%).

Среднее значение Бирмингемского индекса активности васкулитов (BVAS) на момент назначения патогенетической терапии (глюкокортикоиды и цитостатики) было высоким при всех нозологиях (ГПА – 21,1, МПА – 20,1, УП – 20,7, ЭГПА – 17,4).

Среднее значение индекса повреждения VDI после первых трех лет заболевания оказалось более высоким в группе пациентов с ГПА (5,6) нежели у пациентов с УП, МПА и ЭГПА (4,7; 4,3 и 3,3 соответственно).

В полученных образцах сыворотки крови было проведено фенотипирование A1AT методом иммуноэлектрофореза (ИЭФ) с иммуноблоттингом с помощью оборудования для горизонтального электрофореза (Pharmacia, Швеция). Для создания градиента pH были использованы амфолиты pH 4,2–4,9 (GE Healthcare, Швеция). Фокусированные в агарозном геле молекулы A1AT селективно окрашивали с помощью конъюгированных с пероксидазой хрена козьих антител к A1AT (Bethyl Laboratories, Швеция). Оценка фенотипа A1AT осуществлялась посредством сопоставления полученных вариантов миграции A1AT с контрольными образцами PiMM, PiMZ и PiMS.

Результаты фенотипирования были дополнены количественным определением A1AT в сыворотке крови, которое осуществлялось на биохимическом анализаторе A15 (Biosystems, Испания) методом иммунотурбидиметрии (реактивы Sentinel Diagnostics, Италия). Определение концентрации антител к PR3 производилось с помощью коммерческого набора для иммуноферментного анализа (Euroimmun, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 4.0. Для сравнения количественных данных, в зависимости от характера распределения, были использованы параметрические и непараметрические методы. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Таблица 1 Фенотипы A1AT у пациентов с системными васкулитами и у здоровых доноров

Нозология	Нормальный фенотип A1AT	Патологический фенотип A1AT	Доля обнаружения патологических фенотипов, %
ГПА (n=47)	39 PiMM	1 PiZZ, 4 PiMZ, 2 PiMF, 1 PiMS	17,0*
МПА (n=16)	15 PiMM	1 PiMS	6,25
ЭГПА (n=12)	12 PiMM	Не обнаружен	0
УП (n=11)	11 PiMM	Не обнаружен	0
Здоровые доноры (n=46)	45 PiMM	1 PiMZ	2,2*

Примечание. * – $p < 0,01$.

Результаты

Частота выявления патологических фенотипов A1AT при ГПА была достоверно выше, нежели в группе здоровых доноров ($p < 0,01$). У одного пациента с МПА был выявлен патологический фенотип PiMS. У пациентов с УП и ЭГПА патологические фенотипы A1AT выявлены не были (табл. 1).

Так как у 47 больных ГПА было обнаружено наибольшее количество патологических фенотипов A1AT, они были разделены на две подгруппы: с нормальным и с патологическими фенотипами A1AT. Группа с патологическими фенотипами A1AT состояла из 3 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 62 лет.

Поражение легких и верхних дыхательных путей наблюдалось у всех больных с патологическими фенотипами A1AT ($n=8$), тогда как при нормальном PiMM-фенотипе оно присутствовало у 72 и 82% соответственно. При этом у больных с наличием патологических фенотипов A1AT наиболее часто отмечалось поражение легких в виде инфильтратов с формированием полостей распада и поражение ЛОР-органов в виде язвенно-некротического ринита. В то же время частота таких проявлений, как синусит, отит и подскладочная гранулема гортани, была сопоставима в обеих группах (рис. 1). Также у пациентов с патологическими фенотипами A1AT чаще отмечалось поражение почек (75%), преимущественно в виде быстро прогрессирующего некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями (по данным нефробиопсии). Церебральный васкулит редко отмечался в обеих группах (10–12,5%) в виде транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, менингеальной гранулемы, что подтверждалось данными магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) головного мозга. Поражение периферической нервной системы также определялось с более высокой частотой при наличии патологических фенотипов A1AT (50%), нежели в группе пациентов с ГПА с нормальным фенотипом A1AT (23%). Поражение глаз в виде эписклерита, конъюнктивита, увеита, ретробульбарной гранулемы отмечалось у 38% больных с патологическими фенотипами A1AT и у 28% больных с нормальным фенотипом A1AT.

Значения максимального уровня сывороточного креатинина в первый год заболевания у пациентов с патологическим фенотипом A1AT при ГПА были выше, чем у пациентов с нормальным фенотипом A1AT ($310,4 \pm 47,2$ и $90,0 \pm 15,3$ мкмоль/л; $p < 0,01$).

Средняя концентрация A1AT у больных ГПА с патологическими фенотипами A1AT была достоверно ниже, чем при ГПА с нормальным фенотипом A1AT (соответственно $1003 \pm 148,8$ и $1964 \pm 127,9$ мкг/л; $p < 0,01$).

Значение BVAS при ГПА с патологическим фенотипом A1AT оказалось достоверно выше, чем при ГПА с нормальным фенотипом A1AT ($24,63 \pm 2,897$ и $18,05 \pm 1,444$ соответственно, $p < 0,05$; рис. 2, а). Индекс повреждения VDI у больных ГПА с наличием патологических аллелей A1AT также был выше, нежели в когорте больных с нормальным фенотипом A1AT ($6,3 \pm 3,1$ и $5,4 \pm 2,6$ соответственно; $p < 0,05$).

Концентрация антител к PR3 у больных ГПА с патологическим фенотипом A1AT была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным фенотипом A1AT ($142,4 \pm 25,24$ и $86,784 \pm 14,98$ ед/мл соответственно; $p < 0,05$; см. рис. 2, б).

Средние значения неспецифических маркеров системного воспаления у больных ГПА с нормальным и патологическим фенотипом A1AT представлены в табл. 2. При патологическом фенотипе A1AT отмечались более высокие значения СОЭ, общего IgG, C3- и C4-фракций системы комплемента.

Обсуждение

Полученные результаты дают основание полагать, что дефицит A1AT может играть одну из ведущих ролей в развитии ГПА. Известно, что в норме A1AT снижает продукцию интерлейкина 17 (ИЛ17) [12] и других провоспалительных цитокинов [13], участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Недостаточность A1AT приводит не только к более интенсивной про-

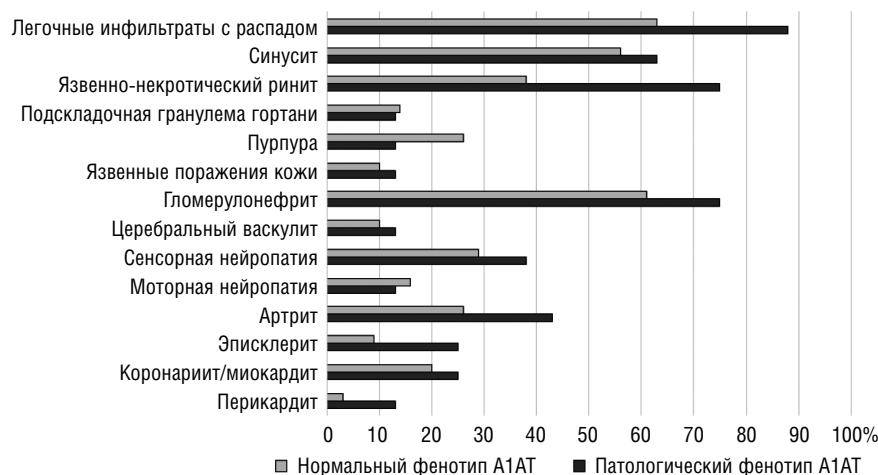


Рис. 1. Особенности клинического течения у больных ГПА в зависимости от фенотипа A1AT

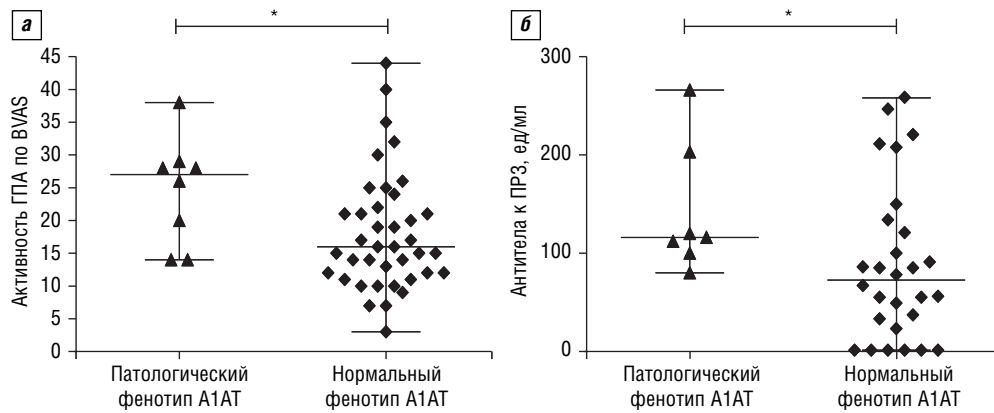


Рис. 2. BVAS (а) и содержание антител к ПРЗ (б) у больных ГПА с патологическими и нормальными фенотипами A1AT, тест Манна–Уитни. * – $p < 0,05$

дукции цитокинов, но и к увеличению содержания в кровотоке кислых протеаз нейтрофилов, которые могут становиться мишенью для аутоантител. В частности, к таким протеазам относят лактоферрин [10] и ПРЗ, которая представляет собой основную мишень иммунного ответа при ГПА [14, 15]. При тканевом воспалении ПРЗ экспрессируется на мембране нейтрофилов под действием цитокинов и участвует в индукции хемотаксиса нейтрофилов [16]. При этом A1AT действует как непосредственный ингибитор ПРЗ и модулятор хемотаксиса. Показана способность молекул A1AT к образованию комплексов с ИЛ8 и лейкотриеном B₄, в которых они теряют свои хемоаттрактантные свойства [17, 18]. Если ингибирование ПРЗ молекулой A1AT нарушено вследствие ее патологического фенотипа, то сывороточный уровень ПРЗ повышается, что может спровоцировать образование АНЦА. При этом антитела, связываясь с ПРЗ, нарушают связывание ПРЗ с молекулой A1AT и еще более затрудняют инактивацию ПРЗ [18]. Таким образом, в патогенезе ГПА A1AT играет роль важного протективного фактора; кроме того, мы обнаружили, что наличие патологического фенотипа A1AT влияет на клиническое течение васкулита.

В проведенном нами исследовании патологические фенотипы A1AT были обнаружены у 8 из 47 (17,0%) больных ГПА, у 1 из 16 (6,25%) при МПА, а также у 1 из 46 (2,17%) здоровых доноров. При ЭГПА и УП патологических фенотипов A1AT выявлено не было.

Поражение легких и верхних дыхательных путей присутствовало у всех больных с патологическим феноти-

пом A1AT; также у данной группы суммарный индекс активности васкулита BVAS был выше, чем при нормальном PiMM-фенотипе A1AT ($p < 0,05$).

У больных ГПА с патологическими фенотипами A1AT отмечались более высокие уровни азотемии и индекса повреждения VDI, а также были обнаружены более высокие значения концентрации антител к ПРЗ, СОЭ, уровней общего IgG, C3- и C4-фракций системы комплемента.

Таким образом, выявление патологического фенотипа A1AT при ГПА может служить прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания, требующего назначения агрессивной подавляющей терапии глюкокортикоидами, цитостатиками и, в некоторых случаях, генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб) в дебюте заболевания. Описано успешное применение препаратов A1AT при ГПА в сочетании с дефицитом A1AT. В исследованиях J.M. Hernandez Perez и соавт. [19] показано, что введение препаратов A1AT больному с резистентным к стандартному лечению ГПА и дефицитом A1AT привело к регрессу кожных проявлений и исчезновению легочных инфильтратов.

В нашем исследовании среди 16 больных МПА в одном случае был выявлен патологический PiMS-фенотип, который не регистрировался у здоровых доноров. Известно, что PiMS не является фенотипом риска дефицита A1AT и первичной эмфиземы, однако он может участвовать в патогенезе ассоциированных с дефицитом A1AT системных васкулитов [20].

Таблица 2 Воспалительные маркеры у больных ГПА с нормальным и патологическим фенотипом A1AT, $M \pm \delta$

Показатель	Нормальный фенотип A1AT	Патологический фенотип A1AT	p
СОЭ, мм/ч	38,31±3,141 (n=35)	52,88±3,221 (n=8)	<0,05
Уровень СРБ, мг/л	26,28±4,322 (n=35)	44,86±12,82 (n=7)	нд
Фибриноген, г/л	5,328±0,4415 (n=34)	6,984±0,8944 (n=7)	нд
IgG, г/л	11,96±1,052 (n=18)	16,23±1,798 (n=7)	<0,05
IgA, г/л	2,131±0,1375 (n=18)	2,723±0,4310 (n=7)	нд
IgM, г/л	1,846±0,6531 (n=18)	1,097±0,1957 (n=7)	нд
C3, г/л	1,351±0,09418 (n=19)	1,893±0,2678 (n=4)	<0,05
C4, г/л	0,2400±0,02368 (n=19)	0,4300±0,03937 (n=4)	<0,01

Примечание. нд – различие недостоверно.

Выводы

1. В группе системных васкулитов патологические фенотипы А1АТ чаще обнаруживаются у больных ГПА.

2. При обнаружении патологического фенотипа А1АТ у больных ГПА отмечается неблагоприятное течение заболевания с высокими показателями индексов активности, повреждения и с тенденцией к более частому вовлечению в системный процесс жизненно важных органов и систем, что требует дальнейшего накопления клинических данных, изучения роли А1АТ в патогенезе ГПА и совершенствования медикаментозных методов лечения дефицита А1АТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Шевченко ОП. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. 1996;(1):10-7 [Shevchenko OP. Proteins of the acute phase of inflammation. *Laboratoriya*. 1996;(1):10-7 (In Russ.)].
- Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(2):184-91. doi: 10.1309/AJCP6XBK8ULZXWFP
- Первакова МЮ, Эмануэль ВЛ, Суркова ЕА и др. Сопоставление методов электрофореза, иммунотурбидиметрического измерения и фенотипирования альфа-1-антитрипсина для диагностики альфа-1-антитрипсиновой недостаточности. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(10):28-32 [Pervakova MYu, Emanuel VL, Surkova EA, et al. The comparison of techniques of electrophoresis, immune turbidimetric measurement and phenotyping of alpha-1-antitrypsin for diagnostic of alpha-1-antitrypsin insufficiency. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(10):28-32 (In Russ.)].
- Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16
- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818
- Pervakova MY, Emanuel VL, Titova ON, et al. The diagnostic value of alpha-1-antitrypsin phenotype in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:7831410. doi: 10.1155/2016/7831410
- Griffith ME, Lovegrove JU, Gaskin G, et al. C-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in vasculitis patients is associated with the Z allele of alpha-1-antitrypsin, and P-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity with the S allele. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(3):438-43. doi: 10.1093/ndt/11.3.438
- De Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;276(4):311-35. doi: 10.1111/joim.12239
- Suzuki K. Neutrophil functions of patients with vasculitis related to myeloperoxidase-specific anti-neutrophil antibody. *Int J Hematol*. 2001;74(2):134-43. doi: 10.1007/BF02981995
- Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, et al. The circulating proteinase inhibitor alpha-1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2014;6(217):217ra1. doi: 10.1126/scitranslmed.3007116
- Mohammad A, Segelmark M. Primary systemic vasculitis with severe alpha1-antitrypsin deficiency revisited. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):242-5. doi: 10.3109/03009742.2013.846405
- Subramanian S, Shahaf G, Ozeri E. Sustained expression of circulating human alpha-1 antitrypsin reduces inflammation, increases CD4+FoxP3+ Treg cell population and prevents signs of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Metab Brain Dis*. 2011;26(2):107-13. doi: 10.1007/s11011-011-9239-9
- Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol*. 2009;85(5):886-95. doi: 10.1189/jlb.0208145
- Мазуров ВИ, Беляева ИБ, редакторы. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спецлит; 2009. С. 41-60 [Mazurov VI, Belyaeva IB, editors. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse diseases of connective tissue. Guidelines for doctors]. Sankt-Peterburg: Spetslit; 2009. P. 41-60].
- Лапин СВ, Мазинг АВ, Булгакова ТВ и др. Выявление антиядерных антител: международные рекомендации и собственный опыт. Современная лаборатория. 2014;3(15):40-5 [Lapin SV, Mazing AV, Bulgakova TV, et al. Identification of antinuclear antibodies: international recommendations and own experience. *Sovremennaya Laboratoriya*. 2014;3(15):40-5 (In Russ.)].
- Taekema-Roelvink ME, Kooten C, Kooij SV, et al. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(5):932-40.
- Grimminger F, Hattar K, Papavassilis C, et al. Neutrophil activation by anti-proteinase 3 antibodies in Wegener's granulomatosis: role of exogenous arachidonic acid and leukotriene B4 generation. *J Exp Med*. 1996;184(4):1567-72. doi: 10.1084/jem.184.4.1567
- Van de Wiel BA, Dolman KM, van der Meer-Gerritsen CH, et al. Interference of Wegener's granulomatosis autoantibodies with neutrophil Proteinase 3 activity. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(3):409-14. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05860.x
- Hernandez Perez JM, Fumero Garcia S, Alvarez Pio A. Successful alpha1-antitrypsin replacement therapy in a patient with alpha1-antitrypsin deficiency and granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(4):755-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes233
- Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Pare PD. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(2):287-91. doi: 10.1165/ajrcmb.20.2.3177

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.

Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита

Годзенко А.А.¹, Бочкова А.Г.², Румянцева О.А.³,
Корсакова Ю.О.³, Разумова И.Ю.⁴, Бадюкин В.В.¹, Эрдес Ш.Ф.³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴119021 Москва, ул. Россоломо, 11

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Agat Medical Center, Egor'yevsk, Moscow Region, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ²50, Ryazanskaya St., Egor'yevsk, Moscow Region 140300; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁴11, Rossolimo St., Moscow 119021

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko; alla1106@mail.ru

Поступила 08.11.16

Анкилозирующий спондилит (АС) — системное воспалительное заболевание с вовлечением не только скелета, но и других органов. Данные о частоте и клинической значимости внескелетных проявлений АС противоречивы.

Цель — оценить частоту и тяжесть внескелетных проявлений (ВП) АС в собственной клинической практике.

Материал и методы. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2014 г. обследованы 452 пациента (363 мужчины и 89 женщин) с АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям 1984 г. Медиана возраста больных составила 31,5 [24; 41] года, медиана возраста начала болезни — 19 [15; 23] лет, продолжительности болезни — 11 [7; 18] лет, у 442 (97,7%) был выявлен антиген гистосовместимости (HLA) B27. Помимо стандартного лабораторного и инструментального обследования, 172 больным проведена трансторакальная эхокардиография. В случае обнаружения отклонений в анализах мочи, повышении уровня креатинина выполнялась проба Реберга, исследование IgA, гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, УЗИ почек. По показаниям проводились консультации офтальмолога с соответствующим инструментальным обследованием (при указании на увеит в анамнезе), дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога, колоноскопия. В качестве ВП учитывались увеит, поражение сердца (нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), гломерулонефрит, псориаз. Оценивали абсолютное и процентное количество пациентов, имеющих какое-либо ВП за период наблюдения. При оценке увеита учитывали число обострений в год и количество осложнений, поражения сердца — выраженность клапанной регургитации, наличие протезов клапанов и электрокардиостимулятора (ЭКС), псориаза — общая площадь поражения тела (Body Surface Area — BSA) и индекс тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index — PASI), нефропатии — наличие и стадия хронической болезни почек (ХБП) и/или макрогематурии, ВЗК — индекс R. Harvey и J. Bradshaw (HBI) на основании частоты стула, наличия крови в кале, боли в животе и общего самочувствия.

Результаты и обсуждение. ВП выявлены у 218 из 452 пациентов (48%). У 140 (30%) был увеит, у 1/4 из них он протекал с частыми рецидивами: три и более обострений в год и более 10 на протяжении болезни; 41 (29%) пациент имел осложнения увеита, сопровождавшиеся нарушением зрения. Нарушение проводимости сердца было выявлено у 61 (13%) больного. У 5 из них был имплантирован ЭКС. Изменения аорты и клапанов сердца обнаружены у 71 (41,2%) пациента, в том числе дилатация/утолщение корня аорты — у 60 (34,8%), утолщение створок аортального/митрального клапана — у 63 (36,6%). Клапанная регургитация 3–4-й степени отмечена у 10 (5,8%) пациентов, в 9 (5,2%) случаях выполнено протезирование клапанов. Нефрит диагностирован у 16 (3,5%) больных, у 4 из них была ХБП II стадии и выше. Псориаз был у 17 (3,7%) пациентов, из них у 2 — тяжелые формы псориаза (BSA >10%). ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) диагностировано у 16 (3,5%) пациентов, в том числе у 4 — тяжелое течение. У 79 (36%) пациентов отмечено сочетание двух и более ВП, наиболее часто — увеита и поражения сердца.

Выводы. ВП наблюдаются почти у половины больных АС (48%) и могут сочетаться между собой, наиболее частые из них — увеит, поражение корня аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости. ВП ухудшают течение и прогноз АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; увеит; аортит; нефрит; псориаз; воспалительное заболевание кишечника.

Для ссылки: Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):169–176.

THE FREQUENCY AND SEVERITY OF EXTRASKELETAL MANIFESTATIONS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

Godzenko A.A.¹, Bochkova A.G.², Rumyantseva O.A.³,
Korsakova Yu.O.³, Razumova I.Yu.⁴, Badokin V.V.¹, Erdes Sh.F.³

Ankylosing spondylitis (AS) is a systemic inflammatory disease involving not only the skeleton, but also other organs. The data on the frequency and clinical significance of extraskeletal manifestations are contradictory.

Objective: to assess the frequency and severity of extraskeletal manifestations (ESMs) of AS in the authors' own clinical practice.

Subjects and methods. 452 patients (363 men and 89 women) with AS fulfilling the 1984 relevant New York criteria were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2005 and 2014. The patients' median age was 31.5 [24; 41] years; median disease onset age, 19 [15; 23] years; disease duration, 11 [7; 18] years; HLA B27 was identified in 442 (97.7%) patients. In addition to standard laboratory and instrumental examinations, transthoracic echocardiography was performed in 172 patients. Rehberg's test, IgA test, histological examination of subcutaneous fat tissue or duodenal mucosa for amyloid, and renal ultrasound were made if there were urinary abnormalities and elevated creatinine levels. If indicated, there were consultations by an ophthalmologist with an appropriate instrumental examination (with evidence of uveitis in the history), a dermatologist, a nephrologist, an urologist, a gastroenterologist, and an endoscopist. Uveitis, cardiac involvement (conduction disturbance, aortic and valvular changes), inflammatory bowel disease (IBD), glomerulonephritis, and psoriasis were borne in mind as ESMs. The absolute number and percentage of patients having any ESM over the follow-up period were estimated. The number of exacerbations per year and that of complications were taken into account when evaluating uveitis; the magnitude of valvular regurgi-

tation and the presence of prosthetic valves and a pacemaker were considered when assessing cardiac damage; the total body surface area (BSA) and the psoriasis areas and severity index (PASI) were estimated in psoriasis; the presence and stage of chronic kidney disease (CKD) and/or macrohematuria were kept in mind in nephropathy; when evaluating IBD, the Harvey–Bradshaw index (HBI) was determined on the basis of a stool frequency, the presence of blood in the stool, abdominal pain, and general well-being.

Results and discussion. ESMs were detected in 218 (48%) of the 452 patients. Uveitis was present in 140 (30%) patients; in one-fourth of them, it relapsed frequently: three or more exacerbations per year and more than 10 during the disease; 41 (29%) patients had uveitis complications accompanied by visual impairment. Cardiac conduction disturbance was revealed in 61 (13%) patients. Five of them underwent pacemaker implantation. 71 (41.2%) patients were found to have aortic and valvular changes, including aortic root dilatation/thickening in 60 (34.8%) patients and aortic/mitral valve leaflet thickening in 63 (36.6%). Grades 3 and 4 valvular regurgitation was noted in 10 (5.8%) patients; valve replacement was carried out in 9 (5.2%) cases. Nephritis was diagnosed in 16 (3.5%) patients, 4 of them had Stage 2 or above of CKD. Psoriasis was present in 17 (3.7%) patients; 2 of them had severe psoriasis (BSA >10%). IBD (ulcerative colitis or Crohn's disease) was diagnosed in 16 (3.5%) patients, including 4 who showed a severe course. 79 (36%) patients were observed to have a concurrence of two or more ESMs; that of uveitis and heart disease was most commonly seen.

Conclusion. ESMs are observed in nearly half (48%) of the patients with AS and can be concurrent; the most common ESMs of AS are uveitis, aortic root and heart valve lesions, and cardiac conduction disturbance. ESMs worsen the course and prognosis of AS.

Key words: ankylosing spondylitis; uveitis; aortitis; nephritis; psoriasis; inflammatory bowel disease.

For reference: Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):169–176 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-169-176>

Одной из ключевых особенностей анкилозирующего спондилита (АС), как и других заболеваний из группы спондилоартритов (СпА), является вовлечение в патологический процесс наряду с опорно-двигательным аппаратом других органов и систем. Впервые на частое поражение глаз, кожи и внутренних органов при АС и других СпА обратили внимание основоположники концепции СпА V. Wright и M. Moll [1–3].

M. Khan и S. van der Linden [4], предлагая критерии Европейской группы по изучению СпА (ESSG) и говоря о расширении спектра СпА, предполагали многообразие как форм СпА, с учетом всех недифференцированных и перекрестных вариантов, так и клинических проявлений, когда наряду со спондилитом и артритом присутствуют увеит, аортит, колит и т. д.

Дальнейшие многочисленные наблюдения подтверждали тесную ассоциацию поражения скелета с внескелетными проявлениями (ВП) при АС. Так, по результатам оценки бельгийской когорты, у 42–44% больных АС сопровождается каким-либо из ВП [5].

Однако, несмотря на длительную историю изучения АС, до настоящего времени существует много нерешенных вопросов и противоречий, касающихся ВП: отсутствует общепринятое определение ВП, а также четкое разграничение ВП, осложнений и коморбидности. Это, в свою очередь, влечет разногласия в оценке частоты и тяжести различных ВП.

Подобная ситуация не уникальна для АС. Ранее отечественные ревматологи активно обсуждали проблему ВП ревматоидного артрита (РА). О.М. Фоломеева в дискуссионной статье, посвященной системным проявлениям РА [6], подчеркивала необходимость «унифицированного перечня внесуставных проявлений РА со строгой дефиницией каждого». При этом обращалось внимание на несовершенство многих зарубежных классификаций РА, в которых чрезвычайно вольно толковалось понятие ВП, включавших в себя и общеконституциональные признаки системного воспаления (лихорадка, потеря массы тела), и остеопороз, и цервикальную миелопатию.

Что касается АС, то в литературе также можно встретить данные, свидетельствующие об отсутствии единого взгляда на ВП. Нередко смешиваются собственно ВП, осложнения и коморбидные состояния. Так, в ряду ВП могут фигурировать такие гетерогенные симптомы и синдромы,

как спонтанный пневмоторакс, дыхательная недостаточность, ночное апноэ [7]. В статье С. Rodrigues и соавт. [8] амилоидоз и «синдром конского хвоста» также отнесены к ВП, хотя логично эти состояния расценивать как осложнения АС. Не менее странно видеть среди ВП остеопороз и переломы позвоночника [9].

Напротив, в испанской когорте больных спектр ВП ограничивается увеитом, псориазом и воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), и не упоминаются поражение сердца и аорты, IgA-нефропатия [10].

Международной группой по оценке СпА (Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS) до настоящего времени не разработано каких-либо дефиниций ВП этой группы болезней, а также рекомендаций по их диагностике и ведению. Однако ASAS рекомендует к «истинным» ВП относить поражения глаз, кожи, кишечника, урогенитального тракта, в то время как проявления со стороны сердца и почек следует рассматривать «вне концепции СпА», так как они выявляются крайне редко, на поздних стадиях болезни и протекают субклинически [11].

Тем не менее воспалительные процессы в этих органах также обусловлены экспрессией антигена В27 и опосредованы провоспалительными цитокинами – фактором некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкином 17 (ИЛ17). Показано, что аортит и атриовентрикулярная блокада ассоциированы с носительством В27-антигена в 67–88% случаев, а при некоторых вариантах СпА аортит развивается только у В27-положительных пациентов [12, 13]. Среди больных АС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, В27-положительными были 98% с нарушениями ритма и проводимости и 97,5% с поражением аорты и клапанов сердца. Это более высокий показатель, чем в целом при АС [14]. Большинство пациентов с АС и IgA-нефропатией, по данным литературы [15, 16], также В27-положительны (82%). Определяющую роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии играет ФНО α , что подтверждалось экспрессией его рецепторов в клубочках почек при IgA-нефропатии [17].

Аортит также развивается при непосредственном участии ФНО α и семейства ИЛ, ответственных и за другие проявления АС, что было показано на животных моделях и подтверждено клиническими данными, демонстрирующими эффект ингибиторов ФНО α в отношении аортита при АС [18].

Суммируя данные литературы и предшествующий клинический опыт, можно предположить, что ВП должны удовлетворять следующим признакам:

- являться воспалительным процессом;
- быть патогенетически связанными с поражением скелета и другими проявлениями АС;
- отвечать на терапию препаратами, применяющимися для лечения воспалительных изменений позвоночника и суставов;
- часто коррелировать с активностью спондилита и артрита.

По мнению российских экспертов по изучению СпА, предпринявших попытку определить и систематизировать ВП в процессе создания отечественной классификации АС, к ВП АС следует относить увеит, поражение сердца и аорты, кожи, почек, кишечника [19]. Среди обширного спектра разнородных клинических синдромов и симптомов, сопровождающих АС, поражения этих органов в целом удовлетворяют вышеописанным признакам.

Данные о частоте и выраженности ВП при АС в различных публикациях выглядят также противоречивыми. С одной стороны, их весьма оптимистично характеризуют как редкие и не влияющие на качество жизни и исход болезни, с другой — как частые и серьезно ухудшающие прогноз [20–22].

Так, результаты 12-летнего наблюдения когорты OASIS (216 пациентов с АС) продемонстрировали, что ВП: увеит, ВЗК, псориаз — не ассоциировались с функциональными нарушениями и рентгенологическим прогрессированием болезни [20]. Развитие ВП *de novo* было отмечено за 12-летний период у 27 из 216 (12,5%) пациентов, что позволило авторам сделать вывод о нечастом развитии ВП при АС [21]. При этом не учитывались тяжесть собственно ВП, связанные с ними осложнения, снижение качества жизни. Анализ когорты AQUILES, включавшей 513 пациентов со СпА, в том числе 285 — с АС, продемонстрировал развитие ВП у 16 из 285 (5,6%) человек за 2-летний период [отношение шансов (ОШ) = 5,6]. Наиболее частым был увеит — 13 случаев (ОШ = 4,6) [23]. В этой работе оценивались увеит, псориаз и ВЗК, без учета кардиальной и почечной патологии.

Что касается оценки отдельных ВП, хорошо известно мнение о «доброкачественном» течении увеита при АС. Так, по мнению ряда авторов, прогноз увеита у больных АС можно считать благоприятным: атаки, как правило, непродолжительны, поддаются местному лечению противовоспалительными каплями и инъекциями и редко приводят к потере зрения [24, 25].

Подобной позиции придерживаются многие клиницисты и исследователи в отношении поражения сердца и аорты. По мнению F. Brunner и соавт. [26], частота аортальной регургитации, нарушений сердечной проводимости и диастолической дисфункции не повышена у больных АС в сравнении с популяционной. По обзорным данным D. Lautermann и J. Braun [27], частота аортальной регургитации при АС составляет 4–10%, а нарушений проводимости — 3–9%. Эти авторы также характеризуют поражение сердца как редкое и клинически не значимое проявление АС.

С другой стороны, в ряде последних публикаций [28, 29] авторы пытаются привлечь внимание к поражению сердца при АС как к частому и серьезному проявлению:

E. Klingberg и соавт. [28] предлагают включить эхокардиографию (ЭхоКГ) в число обязательных исследований для всех больных АС.

Подобные разногласия в дефинициях и оценке клинической значимости ВП нередко порождают несогласованность в подходах к формулировке диагноза и определении тактики обследования и лечения пациентов.

В связи с этим мы решили оценить частоту и тяжесть ВП в собственной группе больных АС.

Цель работы — оценить частоту и тяжесть ВП АС в собственной клинической практике

Материал и методы

Объектом исследования были 452 пациента с АС, соответствующих Нью-Йоркским критериям 1984 г. и наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2005 по 2014 г. [30]. В исследуемой группе было 363 мужчины и 89 женщин. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста больных на момент наблюдения составили 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни — 19 [15; 23] лет, продолжительности болезни — 11 [7; 18] лет. 442 (97,7%) пациента были В27-позитивны. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполнялось обследование, принятое в ревматологической клинической практике, включая оценку воспалительной активности и функциональной способности с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический анализ крови и мочи, определение HLA-B27, креатинина, мочевины, С-реактивного белка. В случае обнаружения отклонений в анализах мочи, повышения концентрации креатинина выполнялись проба Реберга, исследование иммуноглобулина А (IgA), гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. Инструментальное обследование, помимо стандартной для АС рентгенографии, включало обязательную электрокардиографию (ЭКГ) для всех пациентов; 172 больным невыборочно была сделана трансторакальная ЭхоКГ. По показаниям проводились консультации офтальмолога с соответствующим инструментальным обследованием (при указании на увеит в анамнезе), дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога, колоноскопия. При сборе анамнеза и осмотре прицельное внимание обращалось на сведения о воспалении глаз (увеит), жалобы со стороны сердца, кишечника, на изменения кожи и ногтей. В качестве ВП принимались во внимание увеит, поражение сердца

Таблица 1 Общая характеристика больных (n=452)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	363/89
HLA-B27+/-, n	442/10
Возраст больных, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31,5 [24; 41]
Возраст начала болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19 [15; 23]
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [7; 18]
Начало болезни до 16 лет, n (%)	67 (14,8)
Аксиальная форма АС, n (%)	234 (51,7)
Периферический артрит, n (%)	218 (48,3)
Коксит, n (%)	208 (46,0)

(воспаление аорты и клапанов, нарушение проводимости), ВЗК, псориаз, нефрит (IgA-нефропатия); при этом к категории ВП не относились амилоидоз или нефропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Оценивалось абсолютное и процентное количество пациентов, имеющих какое-либо ВП за период наблюдения. При оценке увеита учитывались число обострений в год и количество осложнений. При исследовании сердца учитывались нарушения проводимости и степень блокады; утолщение/дилатация аорты, утолщение клапанов сердца, выраженность клапанной регургитации, при этом из анализа исключались пациенты, у которых данные изменения впервые выявлялись в возрасте старше 50 лет. Тяжесть псориаза оценивалась по общей площади поражения тела — Body Surface Area (BSA) и индексу тяжести псориаза — Psoriasis Area Severity Index (PASI), нефропатии — на основании наличия и стадии хронической болезни почек (ХБП) и/или макрогематурии, ВЗК — по индексу R. Harvey и J. Bradshaw (HBI) на основании частоты стула, наличия крови в кале, боли в животе и общего самочувствия [31–33]. Критерии оценки тяжести ВП представлены в табл. 2.

Результаты

При общей оценке структуры ВП в исследуемой группе больных АС оказалось, что какое-либо из ВП за период болезни было отмечено у 218 из 452 (48%) пациентов. У 140 (30%) был увеит, у 61 (13,5%) — нарушение сердечной проводимости, у 16 (3,5%) — нефрит, у 16 (3,5%) — ВЗК, у 17 (3,7%) — псориаз. У 71 из 172 (41,2%) человек, которым выполнялась ЭхоКГ, выявлены изменения аорты и клапанов сердца в виде утолщения и/или дилатации.

У 34 из 140 (24,3%) больных увеит протекал с частыми рецидивами: три и более обострения в год и более 10 на протяжении болезни.

У 41 (29,3%) пациента отмечались осложнения увеита, сопровождавшиеся нарушением зрительных функций,

в том числе иридокорнеальные сращения (синехии), деструкция стекловидного тела, катаракта, постувеальная глаукома, макулопатия, лентовидная дегенерация роговицы, частичная атрофия зрительного нерва. Полная слепота одного из глаз вследствие катаракты или атрофии зрительного нерва была у 7 пациентов.

Оценка поражения сердца у больных АС продемонстрировала частое вовлечение в патологический процесс аорты, клапанов и проводящей системы сердца (табл. 3).

Нарушение проводимости было выявлено у 61 (13,4%) больного, пяти из них был имплантирован ЭКС в связи с полной атриовентрикулярной блокадой. Изменения аорты и клапанов сердца наблюдались у 71 (41,2%) пациента, в том числе дилатация/утолщение корня аорты — у 60 (34,8%), утолщение створок аортального/митрального клапана — у 63 (36,6%). Клапанная регургитация 3–4-й степени отмечена у 10 (5,8%) пациентов, 9 (5,2%) пациентам выполнено протезирование клапанов.

Другие ВП наблюдались в исследуемой группе значительно реже, частота их не превышала 4%.

Нефрит диагностирован в 16 (3,5%) случаях. У всех пациентов была эритроцитурия, в том числе у 5 — макрогематурия. Протеинурия небольшой степени (от следовой до 0,099%) выявлялась у 8 больных, у 4 были признаки ХБП II–III стадии (снижение скорости клубочковой фильтрации до 70–50 мл/мин), у 5 выявлялся повышенный уровень IgA. У всех пациентов с нефритом отмечалась высокая клиничко-лабораторная активность: BASDAI >40, СОЭ >30 мм/ч, 12 из них инициирована терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Псориаз выявлен у 17 (3,7%) пациентов, у 2 из них были тяжелые формы псориаза с большой площадью поражения (BSA >10%).

ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) диагностировано у 16 (3,5%) пациентов, в том числе у 4 из них наблюдалось тяжелое течение.

У 79 (36%) пациентов отмечено сочетание двух и более ВП. Наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца, которое выявлено у 67 больных (см. рисунок).

Обсуждение

Анализ нашей группы пациентов с АС продемонстрировал частое развитие ВП: почти у половины за период течения болезни отмечается какое-либо из ВП, причем примерно у трети (36%) — несколько ВП.

Наиболее частыми ВП были увеит и поражение сердца. Частота увеита составила 30%, что несколько выше в сравнении с большинством исследований, но в целом укладывается в общеизвестные рамки — от 20 до 40% [34]. Несмотря на то что преобладающей формой увеита при АС является иридоциклит (передний увеит) и редко вовлекаются задние отделы глаза с непосредственной

Таблица 2 Критерии тяжести ВП АС

Увеит	Поражение аорты и клапанов сердца	Нарушение проводимости	Нефрит	ВЗК	Псориаз
Число обострений в год ≥ 3	Клапанная или аортальная регургитация 3–4-й степени, протезы клапанов	Атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, наличие ЭКС	ХБП II стадии и выше, макрогематурия	HBI >10	BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 10

Примечание. ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 3 Поражение сердца у больных АС (n=452)

Показатель	Число больных, n (%)
Нарушение проводимости	61 (13,4)
в том числе полная атриовентрикулярная блокада с имплантацией ЭКС	5 (1,1)
ЭхоКГ (n=172):	
дилатация/утолщение корня аорты	60 (34,8)
субаортальный «гребень»	19 (11,0)
утолщение створок аортального/митрального клапана	63 (36,6)
аортальная/митральная регургитация 3–4-й степени	10 (5,8)
протезирование клапанов	9 (5,2)
Общее число больных с изменениями аорты и клапанов сердца	71 (41,2)

угрозой зрению, у значительной части больных, тем не менее, развиваются осложнения со снижением зрения. Результаты ранее проведенного исследования показали, что частота осложнений коррелирует с частотой обострений увеита: как оказалось, более двух атак увеита в год, даже без учета их продолжительности и выраженности воспаления, может быть достаточно для развития осложнений [35]. Таким образом, основным фактором неблагоприятного прогноза увеита у больных АС является рецидивирующее течение.

Показателем серьезности увеита при АС является потребность в назначении ГИБП: в соответствии с отечественными рекомендациями по лечению АС, а также рекомендациями Международной ассоциации офтальмологов по лечению увеита при СпА, рецидивирующий увеит является показанием к назначению ГИБП, и в большинстве случаев они оказывают положительный эффект в отношении частоты обострений увеита [36–38].

Поражение структур сердца (аорты, клапанов, проводящей системы) также выявлено у существенной доли больных в нашей группе: у 13% — нарушение проводимости и у 41% — изменения со стороны аорты и клапанов сердца. Проведенное ранее исследование позволило нам охарактеризовать основные черты поражения сердца при АС: локализованное поражение основания аорты и зоны аортomitрального соединения с формированием гребневидного утолщения в области аортomitрального соединения («subaortic bump»), аортальная регургитация, утолщение аортального/митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости [14].

Оценка клинической значимости указанных изменений, которые характеризовались в большинстве источников как малосимптомные, не влияющие на течение и прогноз болезни, нуждается в пересмотре. Появились публикации, подтверждающие не только частое вовлечение структур сердца в патологический процесс при АС, но и возможность раннего поражения клапанов и корня аорты, прогрессирования этих изменений, необходимости протезирования клапанов и имплантации ЭКС у части больных [28, 39].

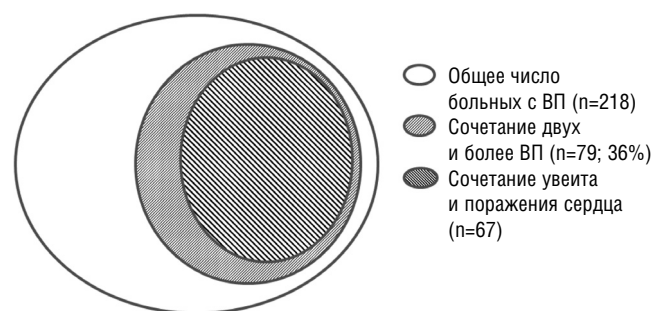
В нашей группе 9 пациентам было выполнено протезирование клапанов и 5 — имплантация ЭКС в связи с полной поперечной блокадой. Часть пациентов (n=45) с исходными структурными изменениями аорты и клапанов сердца были прослежены в динамике с повторным ЭхоКГ-исследованием. Результаты этого проспективного исследования продемонстрировали прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60%) — в виде нарастания дилатации аорты, степени клапанной регургитации, утолщения клапанов [40]. Полученные данные обосновывают необходимость ранней оценки и динамического наблюдения за состоянием структур сердца у больных АС с целью определения доли пациентов, которым может потребоваться хирургическое лечение.

Доля других ВП среди наших пациентов оказалась меньше в сравнении с большинством других когорт: С. Stolwijk и соавт. [22], анализируя данные 156 источников, демонстрируют развитие при АС у 9,3% псориаз и у 6,8% — ВЗК, I. Essers и соавт. [21] — у 6,5 и у 11,1%; P. Zarco и соавт. [10] — у 5,4 и 3,9% соответственно.

По нашим данным, частота псориаз и ВЗК среди больных АС составила соответственно 3,7 и 3,5%. Возможно, такое расхождение связано с отсутствием единой позиции относительно нозологической принадлежности форм спондилита, протекающих с псориазом или ВЗК: являются ли они идиопатическим АС с псориазом или ВЗК или другими вариантами СпА: псориатическим артритом (ПсА)/спондилитом, ВЗК-ассоциированным спондилитом. В связи с отсутствием четких критериев, разграничивающих эти формы спондилита, таким пациентам нередко ставится диагноз «псориатический спондилит», «спондилит на фоне ВЗК», в особенности если у пациента имеется тяжелое поражение кожи или кишечника. Так, существует позиция, в соответствии с которой все варианты спондилита с псориазом, независимо от наличия периферического артрита/дактилита/энтезита, следует расценивать как ПсА.

В то же время изолированный спондилит/сacroилит является достаточно редким вариантом ПсА и составляет около 4,8% в структуре больных ПсА по данным, полученным на российской когорте больных [41, 42]. Кроме того, использование диагностических критериев CASPAR делает практически невозможной постановку диагноза ПсА в отсутствие периферического артрита или дактилита [43]. Очевидно, что изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, в сочетании с псориазом представляет собой АС с поражением кожи как ВП. Кроме того, хорошо известно, что поражение позвоночника при ПсА отличается от идиопатического АС асимметричным сacroилитом, чаще I–II стадии, наличием асимметричных грубых паравертебральных оссификатов, иногда в виде «ручки кувшина», ранним поражением шейного отдела позвоночника с анкилозом дугоотростчатых суставов. В случае классического поражения позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС), свойственного АС, в отсутствие типичных проявлений ПсА (дактилита, остеолита, осевого артрита и т. д.) псориаз уместно расценивать как ВП в рамках АС.

Поражение позвоночника при ВЗК, по данным большинства авторов, может быть неотличимым от идиопатического АС. Однако изолированный спондилит, удовлетворяющий Нью-Йоркским критериям, при ВЗК также наблюдался нечасто: в 2–12% случаев [44–46]. При этом только около половины из этих пациентов были В27-положительными и имели поздние изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов, анкилоза дугоотростчатых суставов [46]. У пациентов с доминирующим тяжелым поражением позвоночника более оправданным представляется поставить диагноз АС, а ВЗК рассматривать как ВП.



Сочетание ВП у больных АС (n=218)

ХБП наблюдалась у 3 из 16 пациентов с нефритом. У всех этих больных была гематурическая форма нефрита, характерная для СпА и связанная, в соответствии с устоявшимися представлениями, с отложением в мезангии почек IgA. Точных данных о частоте IgA-нефропатии при АС и других СпА нет. Гистологическое исследование почек при АС производится редко, поскольку в большинстве случаев IgA-нефропатия ограничивается микрогематурией и умеренной протеинурией, редко осложняется нарушением функции почек и принципиального влияния на тактику ведения больных не оказывает. Нашим пациентам с признаками нефрита также не проводилась гистологическая верификация почечной патологии, поэтому судить о характере повреждения почек можно было только на основании мочевого синдрома, уровня IgA в крови, данных УЗИ, позволяющих исключить мочекаменную болезнь как причину гематурии. Достаточно сложным вопросом в дифференциальной диагностике мочевого синдрома у больных АС является исключение лекарственной нефропатии, связанной с приемом НПВП, что требовало тщательного анализа анамнеза, привлечения к ведению пациентов нефролога, уролога. Следует отметить, что в большинстве случаев мочевого синдрома коррелировал с воспалительной активностью АС и наблюдался у больных с тяжелым течением болезни. Таким образом, очевидно, что причиной ХБП при АС может быть не только амилоидоз почек, но и другие формы нефропатий, в том числе IgA-ассоциированный нефрит.

Сочетание нескольких ВП было отмечено у 79 (36%) пациентов; чаще наблюдалось сочетание увеита и поражения сердца, о чем сообщалось в одной из предыдущих работ [47]. Особый интерес представляют пациенты, которые имели более двух ВП за период болезни.

Следующие клинические наблюдения демонстрируют «накопление» ВП у одного пациента.

Больной Т., 1970 г.р., наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2001 г. Из анамнеза известно, что в 17 лет, после перенесенной дизентерии, развились конъюнктивит, артрит коленного сустава, боль в грудной клетке. Был диагностирован реактивный артрит (РеА), проводилось лечение НПВП, вводились внутрисуставно глюкокортикостероиды (ГК). Через 2 года после РеА — увеит правого глаза, который затем рецидивировал 3–4 раза в год, с поочередным поражением глаз. В 1991 г. выявлена катаракта левого глаза, произведено удаление хрусталика. С 1995 г. (25 лет) — боль воспалительного ритма в поясничном и грудном отделах позвоночника, тазобедренных и плечевых суставах, припухание коленных суставов. На рентгенограмме таза был выявлен двусторонний сакроилиит, установлен диагноз АС и в связи с высокой клинико-лабораторной активностью назначен курс лечения преднизолоном в дозе 8 таблеток в сутки продолжительностью 2 мес с постепенным снижением дозы и отменой. На фоне лечения артрит регрессировал, боль в позвоночнике уменьшилась, но продолжалось рецидивирование увеита до 4 раз в год. С 2001 по 2003 г. принимал сульфасалазин 2 г в сутки в сочетании с НПВП без существенного эффекта в отношении увеита. В 2008 г. была предпринята попытка контролировать течение увеита с помощью метотрексата 15 мг в неделю в сочетании с НПВП. За 3 мес лечения метотрексатом эпизодов увеита не было, однако появились боли в животе, жидкий стул до 4 раз в день, периодически с примесью крови, подъемы температуры до 38 °С. При

колоноскопии наблюдалась картина язвенного колита, назначен салюфальк по 3 г в сутки, что привело к улучшению кишечной симптоматики. С 2010 г. эпизодов активного увеита не наблюдалось, однако сформировалась осложненная катаракта правого глаза, при афакии левого глаза. Сохранились постоянные выраженные боли в грудном и шейном отделах позвоночника, суставах передней грудной стенки, периодически развивался артрит мелких суставов стоп, коленных суставов, энтезиты в области пяточных костей на фоне постоянного приема НПВП.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. выявлялось ограничение подвижности всех отделов позвоночника, артрит правого коленного сустава, II и IV проксимальных межфаланговых суставов левой кисти, болезненность в области левой пятки и ахиллова сухожилия. BASDAI — 6,4, BASFI — 6,6, ASDAS-СРБ — 6,0 мг/л. Пациент перемещался с посторонней помощью из-за выраженного снижения зрения. При осмотре отмечены изменения отдельных ногтей кистей в виде дисхромии, наперсткообразных вдавлений, лейконихии. В анализах крови отмечалось увеличение СОЭ до 45 мм/ч по Панченкову, С-реактивный белок — 185 мг/л, креатинин — 125 мкмоль/л, выявлен HLA-B27. В анализе мочи отмечалась незначительная протеинурия (0,033%), эритроцитурия 8–10 в поле зрения. Проба Реберга показала нормальные значения скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции (83,6 мл/мин и 98,6% соответственно). Суточная протеинурия составила 0,06%. Функциональная проба почек (по Зимницкому) патологии не выявила. При гистологическом исследовании подкожной жировой клетчатки отложений амилоида не обнаружено. На рентгенограмме таза: двусторонний сакроилиит III–IV стадии, симфизит, сужение щели левого тазобедренного сустава, остеофиты на краях вертлужных впадин. Дерматологом диагностирован псориаз ногтей. Офтальмологом констатированы увеит обоих глаз в стадии ремиссии, осложненная катаракта правого глаза, афакия левого глаза.

В связи со стойкой высокой воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной терапии пациенту была инициирована терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг, что привело к купированию периферического артрита и коксита, уменьшению боли в спине. Через полгода после начала лечения была произведена операция по имплантации искусственной оптической линзы правого глаза.

Таким образом, у пациента с достоверным АС, помимо воспаления позвоночника и суставов, имелось тяжелое поражение глаз с потерей зрения, а также признаки вовлечения в патологический процесс кишечника, почек, дериватов кожи.

Пациентка К., 1967 г.р., больна с 2000 г. (33 года). Начало болезни — с правостороннего иридоциклита. С этого же времени — периодические эпизоды диареи. Через год после увеита — боль и скованность в поясничном отделе позвоночника, затем — боль в вышележащих отделах позвоночника, принимала НПВП в течение 3 мес. В 2002 г. — вновь диарея до 5–6 раз в сутки, с повышением температуры. При обследовании (колоноскопия с гистологическим подтверждением) был диагностирован язвенный колит, назначен месалазин 3 г в сутки, что привело к ремиссии кишечной симптоматики; с 2005 г. обострений язвенного колита не было. С 2003 г. — усиление боли в позвоночнике, выявлен HLA-B27, рентгенологически — двусторонний сакроилиит III стадии, единичные

синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, поставлен диагноз АС. В последующие годы ежегодно отмечалось два-три обострения увеита, артрит грудино-ключичных, коленных, голеностопных суставов. Принимала НПВП, сульфасалазин 2 г в сутки.

При госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2012 г. выявлялся шейно-грудной кифоз, ограничение подвижности всех отделов позвоночника. Поражения периферических суставов не было. Клинический и биохимический анализы крови и мочи отклонений от нормы не выявили, уровень С-реактивного белка — 10,4 мг/л.

При рентгенографии таза и позвоночника выявлены двусторонний сакроилиит IV стадии, множественные симметричные синдесмофиты в поясничном и шейном отделах позвоночника.

При ЭхоКГ определялось уплотнение и утолщение правой коронарной створки аортального клапана.

Офтальмологом диагностирован рецидивирующий увеит обоих глаз в стадии обострения справа.

Пациентке назначено лечение сульфасалазином 2 г, НПВП, адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед, что привело к стойкой ремиссии увеита, уменьшению боли в позвоночнике и скованности, улучшению подвижности и осанки.

У данной пациентки заболевание, дебютировавшее с увеита, в дальнейшем реализовалось в виде мультисистемного воспаления с вовлечением позвоночника, суставов, глаз, кишечника, аортального клапана. Несмотря на присутствие ВЗК, картина поражения позвоночника несо-

мненно соответствует Нью-Йоркским диагностическим критериям АС: симметричный сакроилиит IV стадии, воспалительная боль и выраженное ограничение подвижности позвоночника, формирование типичных для АС рентгенологических изменений в позвоночнике.

Выводы

1. ВП наблюдаются почти у половины (48%) больных АС.
2. Наиболее частые ВП — увеит, поражение корня аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости.
3. ВП имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента.
4. ВП ухудшают течение и прогноз АС вследствие снижения зрения у 30% больных с увеитом, прогрессирования структурных изменений аорты и клапанов сердца у 60%, возможности тяжелого течения псориаза, ВЗК, развития ХБП.

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wright V. A unifying concept of the seronegative polyarthritis. *Clin Orthop*. 1979 Sep;143:814.
2. Wright V, Moll MH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, New York: North Holland Press; 1976. 488 p.
3. Wright V. Relationship between ankylosing spondylitis and other spondylarthritides. In: Moll JMH. *Ankylosing Spondylitis*. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone; 1980. P. 42-51.
4. Khan M, van der Linden S. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthr Rheum*. 1990 Oct; 20(2):107-13. doi: 10.1016/0049-0172(90)90023-9
5. Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1072-7. doi: 10.1136/ard.2006.064543
6. Фоломеева ОМ. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(2):74-82 [Folomeeva OM. About the problem of rheumatoid arthritis extra-articular features determination. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):74-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-436
7. Momeni M, Taylor N, Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *International J Rheumatol*. 2011;2011:Article ID 728471, 6 p. doi: 10.1155/2011/728471
8. Rodrigues C, Vieira W, Bortoluzzo A, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Rev Bras Reumatol (Sao Paulo)*. 2012 May/June;52(3). doi: 10.1590/s0482-50042012000300008
9. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554-60. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.006
10. Zarco P, Gonzalez C, Rodriguez de la Serna A, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015 Mar-Apr;11(2):83-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003
11. 2003-2016 ASAS-group.org v2.4. Slide-educational kit.
12. Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med*. 1997 Oct 15;127(8 Pt 1):621-9. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_Part_1-199710150-00007
13. Laitinen O, Leirisalo M, Skyllä G. Relation between HLA-B27 and clinical features in patients with Yersinia arthritis. *Arthritis Rheum*. 1977;20:1121-4. doi: 10.1002/art.1780200512
14. Годзенко АА, Бочкова АГ, Корсакова ЮО и др. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):4-10 [Godzenko AA, Bochkova AG, Korsakova YuO, et al. Heart damage in ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1144
15. Montenegro V, Monteiro R. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheum*. 1999;11:265-72. doi: 10.1097/00002281-199907000-00007
16. Forshaw M, Guirguis O, Hennigan T. IgA nephropathy in association with Crohn disease. *Int J Colorectal Dis*. 2005 Sep;20(5):463-5. doi: 10.1007/s00384-004-0696-z
17. Lai KN, Leung JCK, Chan LYY, et al. Activation of podocytes by mesangial-derived TNF- α : glomerulo-podocyte communication in IgA nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Apr;294(4):F945-55. doi: 10.1152/ajprenal.00423.2007. Epub 2008 Feb 6.
18. Matsuki T, Isoda K, Horai R, et al. Involvement of tumor necrosis factor- α in the development of T cell-dependent aortitis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Circulation*. 2005;112:1323-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564658

19. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
20. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Characteristics associated with the presence and development of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: 12-year results from OASIS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):633-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu388. Epub 2014 Sep 17.
21. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS Clin Exp Rheumatol. 2016 Feb 2. [Epub ahead of print].
22. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 2. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582 [Epub ahead of print].
23. Garcia-Vicu R, Zarco P, Vanaclocha G, et al. Two-year incidence of psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis: A Study in the AQUILES Cohort. *Reumatol Clin*. 2016;12(1):22-6.
24. Yang P, Wang H, Zhang Z, et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005 Jun;41(6):515-8.
25. Gouveia E, Elmann D, Morales M. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol (Sao Paulo)*. 2012 Sept/Oct;52(5). doi: 10.1590/S0482-50042012000500009
26. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb;25(1):24-9. doi: 10.1007/s10067-005-1117-6. Epub 2005 Oct 25.
27. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S11-15.
28. Klingberg E, Sveälv B, Täng M, et al. Aortic regurgitation is common in ankylosing spondylitis: Time for routine echocardiography evaluation? *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1244-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.04.032. Epub 2015 Jun 4.
29. Heslinga SC, et al. High Prevalence of Cardiac Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis 2015 ACR/ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.
30. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthr Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
31. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-44. doi: 10.1159/000250839
32. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:2.
33. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;315(8167):514. doi: 10.1016/S0140-6736(80)92767-1
34. Abel G, Terry J. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis. *Am Optom Assoc*. 1991;62:844-8.
35. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):520-5 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):520-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525
36. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
37. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита, 2013 г. с поправкой 2016 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ankiroziruyushchego spondilita, 2013 g. s popravkoi 2016 g. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis, 2013, amended 2016]].
38. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30
39. Park So-Hee, Sohn Il-Suk, Joe Byung-Hyun, et al. Early cardiac valvular changes in ankylosing spondylitis: A transesophageal echocardiography study J Cardiovasc Ultrasound. 2012 Mar;20(1):30-36. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.30
40. Godzenko A, Korsakova Y, Bochkova A, et al. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR; 2016, Abstracts. AB0666.
41. Трушина ЛС. Разработка дифференциально-диагностических критериев псориазического и ревматоидного артритов. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1983. С. 58-61 [Trushina LS. *Razrabotka differentsial'no-diaagnosticheskikh kriteriev psoriaticheskogo i revmatoidnogo artrita*. Diss. ... kand. med. nauk [Development of differential diagnostic criteria for psoriatic and rheumatoid arthritis. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 1983. P. 58-61].
42. Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориазический артрит. Москва; 2007 [Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI, Volnukhin VA. *Psoriasis i psoriaticheskii artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow; 2007].
43. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
44. Vavricka S, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
45. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2860-5.
46. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных воспалительными заболеваниями кишечника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016 [Kuzin AV. *Porazhenie sustavov i pozvonochnika u bol'nykh vospalitel'nykh zabolevaniyami kishechnika*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [The defeat of the joints and spine in patients with inflammatory bowel diseases. Author's abstract. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2016].
47. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(5):32-6 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Association between cardiac lesion and other clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-728

Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных панникулитами

Савушкина Н.М., Амирджанова В.Н., Глухова С.И., Егорова О.Н., Белов Б.С.

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: Наталья Михайловна Савушкина;
savushkinanm@mail.ru

Contact: Natalia Savushkina;
savushkinanm@mail.ru

Поступила 29.11.16

Цель исследования — оценить психометрические свойства индексов EQ-5D и RAPID-3 у больных панникулитами (Пн).

Материал и методы. Обследовано 83 пациента (80 женщин, 3 мужчины) с диагнозом Пн, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013–2015 гг. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 13,9$ года, медиана длительности болезни — 5 [2; 24] мес. Все пациенты заполняли опросники EQ-5D и RAPID-3 во время первого визита и через 12 мес. Чувствительность опросников оценивалась путем сопоставления значений индексов с ответом на терапию, который оценивался по достижению регресса узлов на момент динамического осмотра. Конструктивная валидность определялась при помощи корреляционного анализа с «внешними критериями».

Результаты и обсуждение. Положительная динамика клинической картины (достижение регресса узлов) коррелировала с улучшением показателей EQ-5D и RAPID-3. Медиана изменения индекса EQ-5D после лечения составила 0,27 [0,12; 0,45] ($p=0,005$), а индекс RAPID-3 после лечения снижался в среднем на $9,2 \pm 5,2$ ($p=0,0011$). При оценке валидности индекса EQ-5D у больных Пн выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи не только с клиническими (болезненность узлов при пальпации по визуальной аналоговой шкале), но и с лабораторными показателями (СОЭ, уровень С-реактивного белка). Индекс оценки функционального состояния RAPID-3 коррелировал с клиническими признаками Пн.

Выводы. Опросники EQ-5D и RAPID-3 являются валидными и чувствительными общими инструментами для оценки качества жизни и функционального состояния больных Пн.

Ключевые слова: панникулит; EQ-5; RAPID-3; валидация; качество жизни.

Для ссылки: Савушкина НМ, Амирджанова ВН, Глухова СИ и др. Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных панникулитами. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):177–181.

VALIDATION OF EQ-5D AND HADS INDICES TO EVALUATE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PANNICULITIS

Savushkina N.M., Amirdzhanova V.N., Glukhova S.I., Egorova O.N., Belov B.S.

Objective: to assess the psychometric properties of EQ-5D and RAPID-3 indices in patients with panniculitis (PN).

Subjects and methods. A total of 83 patients (80 women, 3 men) diagnosed with PN, followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2013–2015 were examined. The patients' mean age was 43.4 ± 13.9 years; median disease duration was 5 [2; 24] months. All the patients filled out the EQ-5D and RAPID-3 questionnaires during the first visit and 12 months later. The sensitivity of the questionnaires was assessed by comparing the index scores with the treatment response that was estimated by the achievement of nodular regression at the time of a follow-up examination. The construct validity was determined using a correlation analysis with external criteria.

Results and discussion. Positive clinical changes (achievement of nodular regression) were correlated with improvement in EQ-5D and RAPID-3 scores. The median posttreatment change in EQ-5D index scores was 0.27 [0.12; 0.45] ($p=0.005$), and after treatment the RAPID-3 scores decreased by an average of 9.2 ± 5.2 ($p=0.0011$). Assessing the validity of EQ-5D index scores in patients with PN revealed moderate correlations not only with clinical (nodular tenderness on palpation, as evaluated by a visual analogue scale, but also with laboratory (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels) parameters. The RAPID-3 function assessment index correlated with the clinical signs of PN.

Conclusion. The EQ-5D and RAPID-3 questionnaires are valid and sensitive common instruments for assessing quality of life and functional status in patients with PN.

Key words: panniculitis; EQ-5D; RAPID-3; validation; quality of life.

For reference: Savushkina NM, Amirdzhanova VN, Glukhova SI, et al. Validation of EQ-5D and HADS indices to evaluate quality of life in patients with panniculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):177–181 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-177-181>

Традиционно в качестве критериев эффективности лечения принято учитывать динамику физикальных данных, полученных врачом, и лабораторных показателей. Однако зачастую стандартные медико-биологические параметры не способны отражать самочувствие больного и его функционирование в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является одним из важных показателей здоро-

вья [1]. В последние годы резко возросло внимание к изучению вопросов оценки качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, при ревматических заболеваниях (РЗ). В настоящее время КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [2].

Как известно, РЗ носят системный характер и способны вызывать разнообразный спектр нарушений всех сфер жизнедеятельности организма, прежде всего физической или функциональной, которые и определяют индивидуальный уровень КЖ больного. Долгое время количественное определение функционального состояния (ФС) больных РЗ представляло довольно сложную задачу.

В 80-х годах XX в. сотрудниками Стэнфордского университета был создан опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) для оценки КЖ и ФС больных ревматоидным артритом (РА), который был валидирован в России и используется во всех клинических исследованиях [3].

В 1987 г. группой европейских ученых был разработан опросник EuroQol-5D (EQ-5D) для простой и быстрой оценки КЖ пациентов с любыми нозологическими формами [4]. Надежность и валидность этих инструментов неоднократно были продемонстрированы в российских [5] и зарубежных исследованиях [6]. В 2008 г. появились первые сообщения о применении нового индекса RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), позволяющего оценить ФС, активность заболевания и ответ на терапию без использования лабораторных тестов [7]. В России определение психометрических свойств русскоязычной версии опросника RAPID-3 проводилось только для пациентов с РА [8].

Довольно часто ревматологам в своей практике приходится иметь дело с панникулитами (Пн), представляющими собой группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [9]. Основным клиническим признаком Пн являются множественные узлы различного диаметра с преимущественной локализацией на верх-

них/нижних конечностях, реже — туловище, резко болезненные в дебюте заболевания, сопровождающиеся повышением температуры, общей слабостью, артралгиями и/или артритом и, в некоторых случаях, повышением лабораторных показателей воспалительной активности. Все это оказывает существенное влияние на КЖ больных, однако в настоящее время не существует специальных инструментов оценки КЖ пациентов с Пн. Учитывая доказанную валидность, чувствительность и специфичность русскоязычных версий опросников EQ-5D и RAPID-3 при других РЗ, целью настоящего исследования стала оценка психометрических свойств индексов EQ-5D и RAPID-3 у больных Пн.

Материал и методы

Проведено пилотное исследование возможности применения опросников EQ-5D и RAPID-3 для оценки КЖ и эффективности терапии пациентов с Пн.

Оценивались 5 разделов опросника EQ-5D, которые позволяли описать проблемы, связанные с перемещением индивидуума в пространстве, уходом за собой, привычной повседневной деятельностью, оценкой возможности пациента в работе, в том числе по дому, в его участии в делах семьи, проведении досуга; определением наличия боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений, 2 — есть умеренные нарушения, 3 — есть выраженные нарушения. Выраженность нарушений оценивалась по 5 шкалам, и результат этой оценки представлял собой количественное описание индивидуального EQ-5D-профиля КЖ. Теоретически было возможно получение 245 вариантов состояний здоровья. Общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — «термометру здоровья», где «0» означал самое плохое, а «100» — самое хорошее состояние здоровья. EQ-5D-индекс рассчитывался на основании определения средней оценки от 1 до 0, где 1 балл означал наилучшее КЖ больных [10]. Оценка эффективности терапии по индексу EQ-5D проводилась в соответствии с его градацией: минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D соответствовало разнице показателей до и после лечения, равной 0,10. $\Delta EQ-5D < 0,10$ означало отсутствие эффекта; $0,10 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,24$ — минимальный эффект; $0,24 \leq \Delta EQ-5D < 0,31$ — удовлетворительный эффект; $\Delta EQ-5D \geq 0,31$ — выраженный эффект.

ФС больных Пн оценивалось по многомерному опроснику оценки здоровья RAPID-3 [7], включающему индекс физического функционирования — модифицированный индекс HAQ [11], оценку боли и ООСЗ по ВАШ [12]. Каждый из трех разделов оценивался по 10-балльной системе, максимальная общая сумма баллов составляла 30 [13]. Высокой активности заболевания соответствовало значение индекса > 12 , средней — от 6,1 до 12, низкой — от 3,1 до 6, сумма баллов < 3 соответствовала ремиссии.

Обследовано 83 пациента (80 женщин, 3 мужчины) с диагнозом Пн, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013–2015 гг. Средний возраст больных составил $43,4 \pm 13,9$ года, медиана длительности болезни — 5 [2; 24] мес. Все пациенты заполняли опросники EQ-5D и RAPID-3 во время первого визита и через 12 мес (табл. 1).

Таблица 1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	3 (3)/80 (97)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$43,4 \pm 13,9$
Длительность заболевания, мес, $M \pm \sigma$	$31,4 \pm 59,6$
Боль при пальпации по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	40 ± 26
Диаметр узлов, см, $M \pm \sigma$	$5,6 \pm 3,7$
Количество узлов, $M \pm \sigma$	9 ± 10
Локализация уплотнений, n (%):	
голени	75 (90)
бедра	16 (19)
верхние конечности	14 (17)
туловище	8 (12)
Боли в суставах, n (%):	
голеностопных	44 (53)
коленных	22 (26,5)
тазобедренных	3 (3,6)
мелких суставах кистей	11 (13)
мелких суставах стоп	18 (22)
лучезапястных	9 (11)
плечевых	9 (11)
локтевых	6 (7)
Артриты, n (%)	28 (34)
Повышение температуры тела, n (%)	33 (40)

В связи с доказанной надежностью опросников при других РЗ [7, 8, 10] в настоящем исследовании оценивались их чувствительность и валидность при Пн после 12 мес наблюдения. Конструктивная валидность оценивалась путем подсчета коэффициентов корреляции с «внешними» критериями: наличием артралгий, артрита, болезненностью узлов при пальпации по ВАШ, СОЭ и уровнем С-реактивного белка (СРБ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика 83 больных Пн представлена в табл. 1. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Исходные средние значения индекса EQ-5D и EQ-ВАШ-«термометра» составили $0,56 \pm 0,35$ балла и 49 ± 20 мм соответственно. Среднее значение индекса RAPID-3 во время первичного визита составило $12,4 \pm 4,9$ балла.

В ходе исследования изучалась конструктивная валидность опросников методом оценки взаимосвязей индексов EQ-5D, EQ-ВАШ и RAPID-3 с наиболее значимыми клиническими (оценка болезненности узлов при пальпации по ВАШ) и лабораторными показателями (СОЭ, СРБ). Выявлены умеренные коэффициенты корреляций EQ-5D-индекса и ВАШ-«термометра» с болезненностью узлов при пальпации во время первичного визита ($r = -0,23$; $p = 0,036$ и $r = -0,45$; $p = 0,0003$; рис. 1, а, б), а также через 12 мес ($r = -0,38$; $p = 0,0002$ и $r = -0,41$; $p = 0,0002$; рис. 2, а, б), EQ-5D-индекса с уровнем СОЭ и СРБ через 12 мес ($r = -0,23$; $p = 0,03$ и $r = -0,25$; $p = 0,005$), а EQ-ВАШ — с уровнем СРБ в динамике ($r = -0,33$; $p = 0,002$), что свидетельствовало об их взаимосвязи с объективным состоянием пациентов и лабораторными показателями.

Умеренные коэффициенты корреляций функционального индекса RAPID-3 с болезненностью узлов при пальпации при первичном визите ($r = 0,34$; $p = 0,0015$) и через 12 мес ($r = 0,5$; $p < 0,0001$) свидетельствуют о тесной взаимосвязи опросника

с объективным состоянием пациентов. Статистически значимой связи между значениями RAPID-3 и СОЭ ($r = 0,06$; $p = 0,57$), уровнем СРБ ($r = 0,17$; $p = 0,11$) при первом визите, а также СОЭ ($r = 0,16$; $p = 0,28$) в динамике не выявлено.

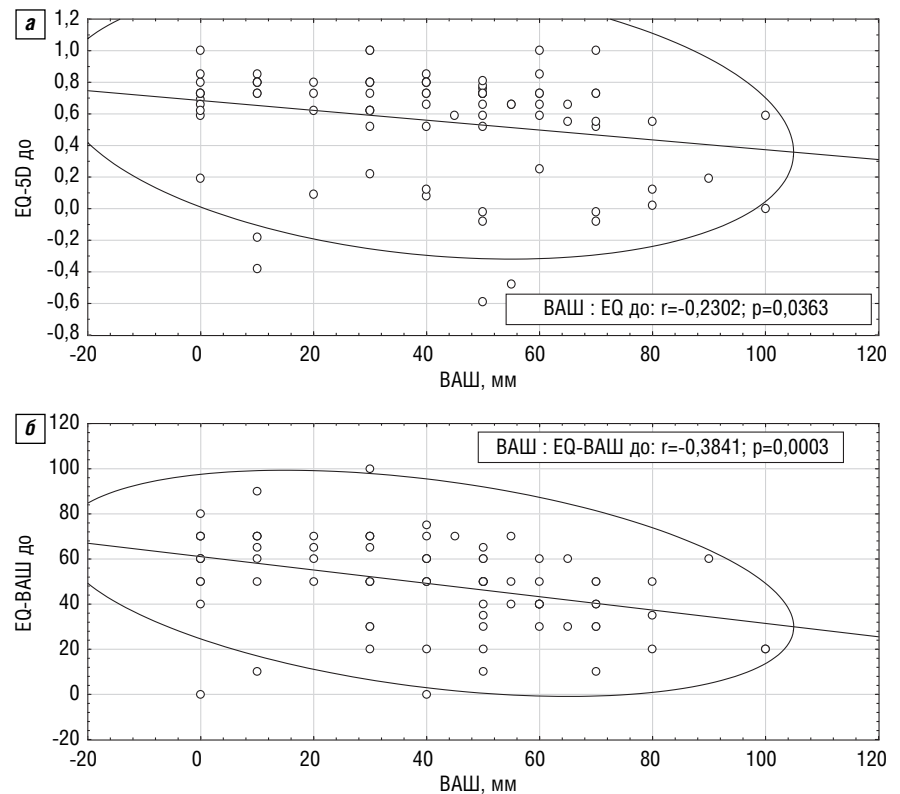


Рис. 1. Корреляция EQ-5D (а) и EQ-ВАШ (б) с болезненностью узлов по ВАШ (1-й визит)

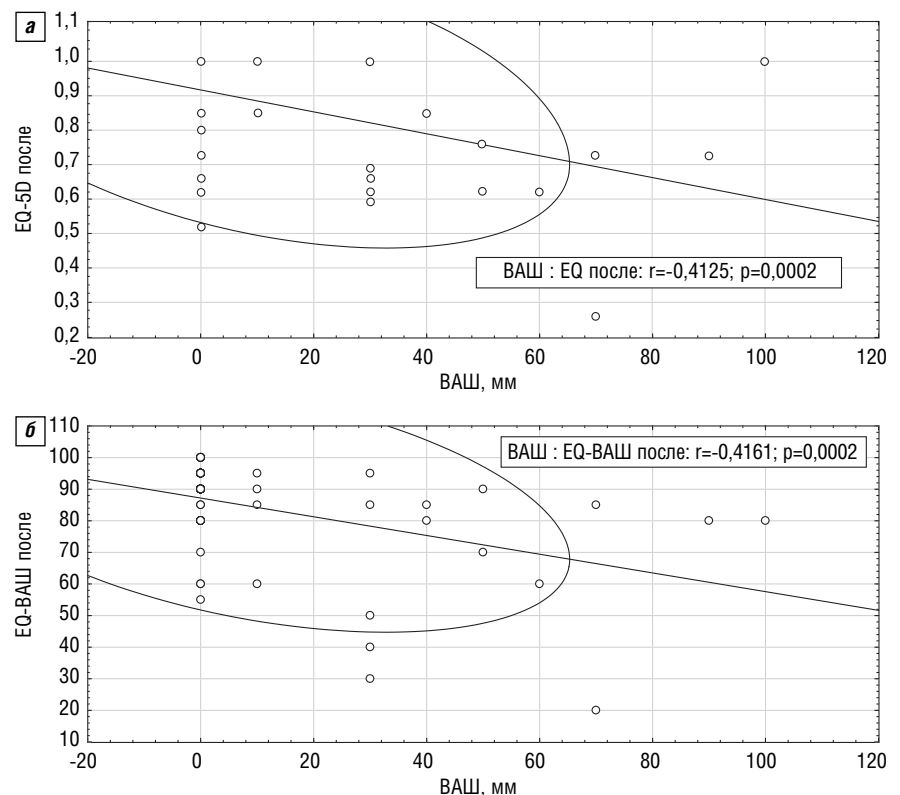


Рис. 2. Корреляция EQ-5D (а) и EQ-ВАШ (б) с болезненностью узлов по ВАШ (2-й визит)

Таблица 2 Динамика значений опросника EQ-5D у пациентов с Пн

Группа больных	Число больных	EQ-5D-индекс, $M \pm \sigma$		p	EQ-5D-ВАШ, мм, $M \pm \sigma$		p
		до лечения	через 12 мес		до лечения	через 12 мес	
I (регресс есть)	57	0,57 $\pm$ 0,34	0,93 $\pm$ 0,14	0,005	48,3 $\pm$ 19,3	88,6 $\pm$ 10,2	0,004
II (регресса нет)	26	0,53 $\pm$ 0,37	0,82 $\pm$ 0,2	0,015	51,2 $\pm$ 21,3	76,5 $\pm$ 20,9	0,004

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что опросники EQ-5D и RAPID-3 являются валидными и достаточно чувствительными общими инструментами для оценки КЖ и ФС пациентов с Пн.

Оценка чувствительности опросников проводилась по изменению их показателей в процессе лечения через 12 мес в соответствии с клиническими данными. Пациенты получали терапию: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в 75% случаев), глюкокортикоиды (ГК) внутрь в среднесуточной дозе 10 [5; 10] мг в пересчете на преднизолон (30%), цитостатические и аминоксалиновые препараты (72%), антиоксиданты (76%), венотонизирующие (29%), антибактериальные и противовирусные препараты (14%), локальную терапию — ГК- и НПВП-содержащие мази (96%). В связи с отсутствием общепринятых шкал оценки эффективности терапии ориентиром стал регресс узлов на момент динамического обследования. Возможность использования EQ-5D и RAPID-3 для оценки изменений состояния здоровья пациентов изучалась с помощью анализа их динамики у группы больных, «отвettивших» на терапию через 12 мес (табл. 2, 3). Регресс уплотнений отмечался у 57 пациентов.

Анализ изменения показателей EQ-5D-индекса, EQ-ВАШ и RAPID-3 через 12 мес выявил значимое улучшение КЖ и ФС пациентов с Пн. Среднее значение индекса EQ-5D возросло с 0,56 $\pm$ 0,35 до 0,89 $\pm$ 0,17 ($p < 0,0001$), ООСЗ пациентом — с 49,2 $\pm$ 19,8 до 84,8 $\pm$ 13,4 мм ($p < 0,0001$). Медиана Δ EQ-5D составила 0,27 [0,12; 0,45]. Во время динамического визита через 12 мес среднее значение индекса RAPID-3 составило 3,39. Снижение индекса RAPID-3 после лечения в среднем составило 9,2 $\pm$ 5,2. В исследуемой группе больных через 12 мес регресс уплотнений был достигнут у 57 (69%) человек. Таким образом, результаты, полученные по данным опросников, можно считать сопоставимыми с реальной клинической картиной, а опросники EQ-5D и RAPID-3 — чувствительными к изменению состояния здоровья пациентов с Пн.

Обсуждение

Изучение исходов заболевания и определение эффективности назначенной терапии в ревматологии, как и в медицине в целом, являются одними из основных задач клинициста [14]. В последние годы отмечен рост внимания к проблеме Пн, что выражается в большом количестве ста-

тей и описаний отдельных клинических случаев, публикуемых в отечественных и зарубежных изданиях. В таких условиях неудивителен интерес к оценке не только течения, но и исходов данного заболевания.

Настоящая работа носила пилотный характер. В качестве одного из показателей эффективности терапии Пн и, соответственно, исхода заболевания решено было рассмотреть не категорию смертности, так как за период наблюдения не было зафиксировано ни одного летального случая, а оценку степени нарушения жизнедеятельности и социальных ограничений. Последние представляют собой не что иное, как КЖ пациентов. Для изучения КЖ больных Пн было решено воспользоваться международными инструментами исследований (EQ-5D, RAPID-3), каждый из которых служил определенным целям и неоднократно доказал свою надежность, чувствительность и валидность при других РЗ [5, 6, 8].

Валидность представляет собой способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена. Для опросников EQ-5D и RAPID-3 — это возможность их использования соответственно для оценки КЖ и ФС пациентов с Пн. Конструктивная валидность этих инструментов исследования определялась методом оценки корреляций с «внешними» критериями (клиническими и лабораторными показателями).

Наибольшей критериальной валидностью обладал опросник EQ-5D: выявлены умеренные корреляционные взаимосвязи не только с клиническими (болезненность узлов при пальпации по ВАШ), но и лабораторными показателями (СОЭ, СРБ). Полученные данные еще раз подтвердили мировой позитивный опыт применения данного опросника с целью оценки КЖ при широком спектре заболеваний и различных состояний [5, 15–17]. Компоненты опросника EQ-5D позволяли оценить КЖ пациентов с Пн, имели достаточно высокие корреляционные связи с основными клиничко-лабораторными показателями, т. е. обеспечивали возможность объективной оценки состояния здоровья при Пн.

Определение конструктивной валидности опросника RAPID-3 выявило наличие взаимосвязи лишь с клиническими признаками и отсутствие таковой с лабораторными показателями, что было продемонстрировано и другими авторами при РА [8]. Подобный факт можно объяснить самой структурой данного инструмента, позволяющего оценить ФС, активность заболевания и ответ на терапию без использования лабораторных тестов.

Под чувствительностью опросника мы подразумевали его способность определять изменения состояния здоровья пациентов в процессе их лечения [18]. При первичном осмотре значения индекса RAPID-3 у пациентов с Пн соответствовали высокой активности заболевания. Через 12 мес выявлено значимое улучшение КЖ и ФС

Таблица 3 Динамика значений опросника RAPID-3 у пациентов с Пн

Группа больных	Число больных	RAPID-3, $M \pm \sigma$		p
		до лечения	через 12 мес	
I (регресс есть)	57	12,3 $\pm$ 4,9	2,5 $\pm$ 2,3	0,0011
II (регресса нет)	26	12,7 $\pm$ 5,1	5,7 $\pm$ 5,4	0,0012

больных по индексам EQ-5D и RAPID-3. В динамике значения Δ EQ-5D соответствовали удовлетворительному ответу на терапию, а индекса RAPID-3 — ремиссии. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в исследуемой группе пациентов проведенное лечение обладало выраженным положительным терапевтическим эффектом, а индексы EQ-5D и RAPID-3 — высокой степенью чувствительности при оценке эффективности терапии у пациентов с Пн. Полученные показатели обладали большей выраженностью и достоверностью при Пн, чем при РА [5, 8], что может объясняться хроническим характером течения последнего и высокой склонностью к инвалидизации [19], в отличие от Пн, где с наступлением регресса узлов в большинстве случаев можно говорить о полном разрешении воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

- Staquet MJ, Berzon R, Osoba D, et al. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials. *Qual Life Res.* 1996 Oct;5(5):496-502. doi: 10.1007/BF00540022
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986. P. 5-26.
- Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137-45. doi: 10.1002/art.1780230202
- The EuroQol group. EuroQol — a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.
- Амирджанова ВН, Эрлес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EUROQOL — 5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76 [Amirdzhanova VN, Erdes ShF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;45(3):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
- Hurst NP, Kind P, Ruta D, et al. Measuring healthrelated quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol.* 1997;36:551-9. doi: 10.1093/rheumatology/36.5.551
- Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. RAPID3 — An index of physical function, pain, and global status as «vital signs» to improve care for people with chronic rheumatic diseases. *Bull NYU Hospital Joint Dis.* 2009;67(2):211-25.
- Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40 [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russianlanguage version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):36-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-59
- Иванов ОЛ. Кожные и венерические болезни. Москва: Шико; 2006. С. 170-4 [Ivanov OL. *Kozhnye i venericheskie bolezni* [Skin and venereal disease]. Moscow: Shiko; 2006. P. 170-4].
- Brooks R. EuroQol: The Current State of Play. *Health Policy.* 1996;37:53-72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6
- Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
- Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring helth status in arthritis the Arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum.* 1980;23:146-52. doi: 10.1002/art.1780230203
- Pincus T, Amara I, Segurado O, et al. An index based on only patient reported outcome (PRO) measures, routine assessment of patient index data (RAPID3), distinguishes adalimumab from control at levels similar to disease activity score (DAS28) and clinical disease activity index (CDAI) [Abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2007;184:66.
- Williamson JW. Evaluating quality of patient care: a strategy relating outcome and process assessment. *JAMA.* 1971;218(4):564-9. doi: 10.1001/jama.1971.03190170042009
- Russac SM, Croft JD, Furst DE, et al. The use of Rheumatoid arthritis Health-related quality of life patient questionnaires in clinical practice: lessons learned. *Arthritis Care Res.* 2003;49(4):574-84. doi: 10.1002/art.11208
- Борисова ЕВ, Плеханов ИГ, Попов СВ. Качество жизни пациентов после создания полной атриовентрикулярной блокады и имплантации частотно-адаптивного электростимулятора. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(2):74-8 [Borisova EV, Plekhanov IG, Popov SV. Quality of life in patients after the creation of artificial complete atrioventricular heart block and pacemaker implantation. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal= Siberian Medical Journal.* 2013;28(2):74-8 (In Russ.)].
- Naik H, Howell D, Su S, et al. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient.* 2017 Feb;10(1):105-15. doi: 10.1007/s40271-016-0190-z
- Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Олма-Пресс; 2002. 300 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [A guide to the study of quality of life in medicine]. St. Petersburg: OLMA-Press; 2002. 300 p.].
- Насонова ВА. Медицинская и социальная значимость ревматических болезней в России и состояние специализированной помощи. Прогресс в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. Русский медицинский журнал. 2003;(2):4-5 [Nasonova VA. Medical and social significance of rheumatic diseases in Russia and the state of specialized care. Progress in the treatment of chronic inflammatory diseases of the joints. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal= Russian Medical Journal.* 2003;(2):4-5 (In Russ.)].

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод о том, что опросники EQ-5D и RAPID-3 являются валидными и достаточно чувствительными общими инструментами для оценки КЖ и ФС пациентов с Пн.

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Анализ терапевтической тактики ведения больных остеоартритом в популяции Республики Таджикистан

Шукурова С.М., Хамроева З.Д.

ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», кафедра терапии с курсом кардиоревматологии, Душанбе, Таджикистан 734026 Республика Таджикистан, Душанбе, ул. И. Сомони, 59

Department of Therapy with Course of Cardiorheumatology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan 59, I. Somoni St., Dushanbe, Republic of Tajikistan 734026

Контакты: Сурайё Максудовна Шукурова; s_shukurova@mail.ru

Contact: Suraiyo Shukurova; s_shukurova@mail.ru

Поступила 24.01.17

Цель исследования — оценить реальную практику назначения лекарственных средств при остеоартрите (ОА) врачами Республики Таджикистан.

Материал и методы. В статье представлены результаты опроса 274 врачей различных специальностей (терапевтов, ревматологов, травматологов, хирургов, невропатологов, специалистов семейной медицины) путем анкетирования с целью выявления обычной практики назначений при лечении больных ОА в Республике Таджикистан. Показана динамика терапевтической тактики врачей (2013 и 2015 гг.) с учетом внедрения национального протокола ведения больных ОА. Результаты представлены в сравнении с данными доказательной медицины, проведен поиск путей оптимального внедрения эффективных методик в практическую деятельность врачей.

Результаты и обсуждение. Анализ опроса врачей показал, что в реальной клинической практике большинство (97,8%) считают необходимым применять при ОА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выявлено, что врачи широко используют диклофенак (64% в 2013 г. и 48,6% в 2015 г.), ибупрофен (38,2 и 37,3%), нимесулид (33,7 и 36,2%) и индометацин (14,6 и 18,9%). Реже назначали лорноксикам или мелоксикам (15,7% в 2013 г. и 18,4% в 2015 г.) и коксибы (14,6 и 8,6%). Препараты структурно-модифицирующего ряда в 2013 г. назначались лишь в 7,8% случаев, а в 2015 г. этот показатель составил 50,3%. Результаты анализа локальной (внутрисуставной) терапии показали, что в 31% случаев использовали глюкокортикоиды (гидрокортизон — 6%, триамцинолон — 11%, бетаметазон — 14%). Лишь 7% опрошенных применяли в практике внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты.

Установлено, что препаратами выбора врачей для лечения больных ОА являлись НПВП, при этом чаще назначались неселективные НПВП в связи с их доступностью, тогда как хондропротекторы использовались реже, хотя и наблюдается увеличение частоты их применения после внедрения национальных протоколов лечения ревматических заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; анализ терапии; нестероидные противовоспалительные препараты; хондропротекторы; внутрисуставные манипуляции.

Для ссылки: Шукурова СМ, Хамроева ЗД. Анализ терапевтической тактики ведения больных остеоартритом в популяции Республики Таджикистан. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):182-186.

ANALYSIS OF MANAGEMENT TACTICS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN Shukurova S.M., Khamroeva Z.D.

Objective: to assess the real practice of prescribing drugs for osteoarthritis (OA) by physicians in the Republic of Tajikistan.

Subjects and methods. The paper presents the results of a questionnaire survey of 274 physicians of different specialties (therapists, rheumatologists, traumatologists, surgeons, neurologists, and family medicine specialists) in order to identify common prescribing practice in the treatment of patients with OA in the Republic of Tajikistan. It shows changes in the doctors' therapeutic tactics (in 2013 and 2015) in terms of the introduction of the national management protocol for patients with OA. The results were compared with the data of evidence-based medicine; ways for the optimal introduction of efficient techniques into the practical activity of doctors were sought for.

Results and discussion. The analysis of the survey showed that in clinical practice the majority (97.8%) of physicians considered it necessary to use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in OA. It was ascertained that the physicians commonly prescribed diclofenac (64% in 2013 and 48.6% in 2015), ibuprofen (38.2 and 37.3%), nimesulide (33.7 and 36.2%), and indomethacin (14.6 and 18.9%). They more rarely used lornoxicam or meloxicam (15.7% in 2013 and 18.4% in 2015) and coxibs (14.6 and 8.6%). In 2013, structure-modifying drugs were prescribed only in 7.8% of cases; this figure was 50.3% in 2015. The analysis of local (intra-articular) therapy indicated that glucocorticoids (hydrocortisone (6%), triamcinolone (11%), and betamethasone (14%)) were used in 31% of cases. In their practice, only 7% of the respondents prescribed intra-articular hyaluronic acid injections.

NSAIDs were established to be the drugs of choice by physicians in treating patients with OA; in this case, non-selective NSAIDs were more commonly prescribed due to their availability, whereas chondroprotectors were administered less frequently, although there was an increase in the frequency of their use after introducing the national protocols for treating rheumatic diseases.

Key words: osteoarthritis; analysis of therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; chondroprotectors; intra-articular manipulations.

For reference: Shukurova SM, Khamroeva ZD. Analysis of management tactics in the treatment of patients with osteoarthritis in the population of the Republic of Tajikistan. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):182-186 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-182-186>

Среди множества ревматических заболеваний остеоартрит (ОА) является наиболее часто встречаемым хроническим поражением суставов и главной причиной нетрудоспособности, вызывающей ухудшение качества жизни и значительные финансовые затраты, особенно у пожилых людей [1].

Современные методы лечения ОА направлены главным образом на уменьшение боли и улучшение функции сустава с использованием симптом-модифицирующих средств [2]. В первую очередь это локальные анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые могут обеспечивать быстрое уменьшение боли, припухлости и скованности [3]. Наряду с этим в настоящее время «активно ведутся разработки новых, так называемых структурно-модифицирующих препаратов» [4]. В зарубежной литературе они известны как SYSADOA – симптоматические препараты медленного действия для лечения ОА [5]. Эти группы препаратов включены в рекомендации EULAR и Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) для лечения ОА [6–8].

В Таджикистане вопрос терапии больных ОА, особенно применение SYSADOA, стоит остро. Если в столице (г. Душанбе), где находятся специализированные (ревматологические) отделения и единичные ревматологические кабинеты, врачи осведомлены и частично используют хондропротекторы в своей практике, то на периферии ситуация противоположная. Это касается и ведения больных с другой ревматической патологией [9].

В последние годы под руководством Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан активизировалась работа по подготовке и внедрению национальных протоколов диагностики и лечения внутренних болезней на основе международных рекомендаций. В 2014 г. в практическое здравоохранение внедрены клинические протоколы по ревматическим заболеваниям [10], которые находятся под мониторингом группы экспертов и главных специалистов отрасли.

Исходя из вышеизложенного, представляет интерес проведение оценки реальной практики назначения лекарственных средств (ЛС) больным ОА и анализа эффективности внедрения национального протокола ведения больных ОА.

Цель исследования – оценить реальную практику назначения лекарственных средств при ОА врачами Республики Таджикистан.

Материал и методы

Оценка рутинной практики назначения ЛС при ОА в 2013 и 2015 гг. проводилась путем опроса врачей. Выявленные особенности режима терапии были сопоставлены с рекомендациями экспертов и данными доказательной медицины, в которых для терапии ОА рекомендуется использование как симптоматических средств, так и хондропротекторов. Наряду с учетом результатов опроса врачей оценивалась также эффективность использования национального протокола лечения ОА, который был внедрен в практическое здравоохранение республики в 2014 г. [9].

Обработка статистических данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0

(StatSoft Inc., США). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (М) и их ошибок ($\pm m$) для количественных признаков, правильного распределения. Парные сравнения абсолютных величин проводилось по U-критерию Манна–Уитни, а относительных величин – по критерию χ^2 (при $p < 5$ использовали точный критерий Фишера).

Результаты

Опрос проводился среди врачей различных специальностей по специально разработанной анкете. Всего в 2013 и 2015 гг. в опросе участвовали 274 члена Ассоциации терапевтов Республики Таджикистан (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, число врачей, желающих принять участие в опросе, за 2 года увеличилось в 2 раза. Несмотря на значительно возросшее число врачей, принявших участие во втором этапе опроса, различия между сравниваемыми группами статистически незначимы, что позволяет нам проводить последующий анализ полученных данных. Сравнение состава и места работы врачей, принявших участие в опросе, отражено в табл. 2.

Всего в опросе приняли участие 274 врача, среди которых 126 (45,9%) – врачи стационаров г. Душанбе и 148 (54,1%) – врачи различных амбулаторий города. Если рассматривать по годам, то в 2013 г. в опросе приняли участие 89 врачей (32,5%), а в 2015 г. – 185 врачей (67,5%). При этом абсолютное число терапевтов стационарного звена, принявших участие в опросе, фактически не изменилось, тогда как число семейных врачей увеличилось и в сумме составило 51,5% от общего числа опрошенных.

Далее согласно вопросам, указанным в анкете, нами последовательно были оценены частота обращения больных ОА к врачам различных специальностей, пути и уровни перенаправления пациентов, а также предпочитаемые терапевтические подходы.

Таблица 1 Характеристика врачей, принявших участие в опросе, по возрасту и стажу работы (n=274), М $\pm$ m

Показатель	2013 г. (n=89)	2015 г. (n=185)	p
Возраст, годы	41,0 $\pm$ 12,4	41,5 $\pm$ 10,6	>0,05
Стаж работы, годы	17,1 $\pm$ 12,8	16,4 $\pm$ 10,8	>0,05

Примечание. p – статистическая значимость различий показателей между 2013 и 2015 гг. (здесь и далее).

Таблица 2 Профессиональный состав врачей, принявших участие в опросе (n=274), n (%)

Показатель	2013 г.	2015 г.	p
Место работы:			
больница	47 (52)	79 (42,7)	>0,05
поликлиника	42 (48)	106 (57,3)	>0,05
Специальность:			
хирурги	7 (7,8)	4 (2,2)	<0,05
терапевты	41 (46,2)	42 (22,7)	<0,001
травматологи	5 (5,6)	23 (12,4)	>0,05
семейные врачи	35 (39,3)	106 (57,3)	<0,01
прочие специальности	1 (1,1)	10 (5,4)	>0,05

Как видно из рис. 1, доля больных ОА среди всех пациентов наиболее высока у травматологов (82%), терапевтов (65%) и хирургов (59%). Учитывая, что ОА нередко находится в ассоциации с остеохондрозом, частота обращения к невропатологам также высока и составляет 60% от общего количества обращений к этим специалистам. Почти каждый третий больной, обращающийся к семейным врачам, страдает ОА.

Нами также изучена частота перенаправления пациентов с ОА к врачам других специальностей (табл. 3).

Как видно из данных табл. 3, назначали лечение самостоятельно в 2013 г. 57,3%, а в 2015 г. — 45,4% опрошенных врачей. Согласно опроснику, нами изучены специальности, к которым перенаправляют больных с ОА. На 1-м месте находятся ревматологи: 39,3% в 2013 г., 44,9% в 2015 г. Рост перенаправления к ним больных с ОА в течение следующих лет можно объяснить некоторой активацией работы над подготовкой ревматологов в республике. Мы осознаем, что количество врачей-ревматологов в республике крайне недос-

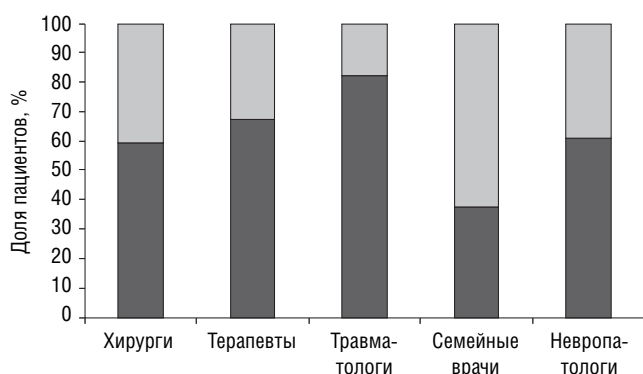


Рис. 1. Частота обращения пациентов с ОА к врачам различных специальностей по данным 2013–2015 гг. (n=274)

Таблица 3 Перенаправление больных ОА к врачам различных специальностей (n=274), n (%)

Тактика ведения пациентов	2013 г.	2015 г.	p
Назначают лечение и ведут больных ОА самостоятельно	51 (57,3)	84 (45,4)	> 0,05
Перенаправляют к другим специалистам:	38 (42,7)	101 (54,6)	>0,05
ревматологу	35 (39,3)	83 (44,9)	>0,05
невропатологу	19 (21,3)	27 (14,6)	>0,05
травматологу/хирургу	3 (3,4)	32 (17,3)	<0,01
нескольким специалистам	19 (21,3)	41 (22,2)	>0,05

Таблица 4 Характеристика приверженности врачей назначению НПВП

Наименование препарата	2013 г.	2015 г.	p
Диклофенак	57 (64,0)	90 (48,6)	<0,05
Ибупрофен	34 (38,2)	69 (37,3)	>0,05
Индометацин	13 (14,6)	35 (18,9)	>0,05
Лорноксикам, мелоксикам	14 (15,7)	34 (18,4)	>0,05
Коксибы	13 (14,6)	16 (8,6)	>0,05
Нимесулид	30 (33,7)	67 (36,2)	>0,05
Сочетание НПВП (несколько групп в зависимости от случая)	42 (47,2)	59 (31,9)	<0,05

точно. Особенно это ощущается в районах и сельских местностях, где вся нагрузка приходится на терапевтов, которых также катастрофически не хватает в республике.

Перенаправление больных ОА к травматологам также возросло (с 3,4% в 2013 г. до 17,3% в 2015 г.). Это в основном больные с синовитами, которые нуждались в локальной терапии.

Анализ лечения, назначаемого врачами в реальной клинической практике, показал, что большинство опрошенных (97,8%) считают необходимым применять при ОА НПВП. При этом стоит отметить, что статистически значимых изменений по сравнению с 2013 г. нами не выявлено.

Как видно из табл. 4, врачи широко используют диклофенак (64% в 2013 г. и 48,6% в 2015 г.), ибупрофен (38,2 и 37,3%), нимесулид (33,7 и 36,2%) и индометацин (14,6 и 18,9% соответственно). Реже назначали лорноксикам или мелоксикам (15,7% в 2013 г. и 18,4% в 2015 г.) и коксибы (14,6 и 8,6% соответственно).

Положительно можно оценить снижение частоты комбинированного применения НПВП: с 47,2% в 2013 г. до 31,9% в 2015 г.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что хондропротекторы в 2015 г. использовались значительно чаще, чем в 2013 г. (табл. 5). Столь резкий скачок можно объяснить внедрением национальных клинических протоколов по ведению больных с ревматическими заболеваниями в 2014 г. При этом врачи предпочитают ХС (7,8% в 2013 г. и 50,3% в 2015 г.) и ГС (7,8% в 2013 г. и 26,5% в 2015 г.) в таблетированной форме, а частота их сочетанного применения возросла с 8,9 до 30,2% соответственно. Инъекционные формы хондропротекторов назначают около 30% опрошенных врачей. Интересен также факт сочетанного применения различных способов введения хондропротекторов (3,4 и 34,1%) соответственно.

При анализе внутрисуставного введения лекарственных средств у больных ОА было выявлено, что около 70% врачей не назначают внутрисуставные инъекции. В целях выявления причин столь низкой приверженности врачей локальной терапии нами был проведен анализ, результаты которого представлены в табл. 6.

Как следует из данных табл. 6, основными причинами низкой назначаемости локальной терапии больным ОА являются: низкая информированность врачей (90,8%), боязнь неблагоприятных реакций (83,2%), отсутствие практических навыков (74,6%), а также нежелание самого пациента (47%).

Установлено, что более 30% (n=82) респондентов (данные 2015 г.) при лечении ОА используют глюкокортикоиды. Результаты опроса врачей о цели внутрисуставного введения препаратов больным ОА свидетельствуют о том, что более половины (54,6%) используют их для снятия боли независимо от наличия синовита, 24,3% — с целью заместительной терапии. Далее мы провели анализ структуры внутрисуставных манипуляций, проводимых больным ОА (рис. 2).

Результаты показали, что в 31% случаев вводили глюкокортикоиды (гидрокортизон — 6%, триамцинолон — 11%, бетаметазон — 14%). Кроме того, 7% врачей используют внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой

кислоты. Использование алфлутопа и мукосата было отмечено лишь в единичных случаях, возможно, ввиду их отсутствия в протоколе лечения ОА; в связи с этим применение препаратов данной группы не было статистически обрботано.

Обсуждение

Результаты анализа опроса врачей показали, что все специалисты ($n=274$) при выявлении ОА назначают пациентам НПВП, при этом более 55% врачей предпочитают назначать диклофенак и другие неселективные НПВП коротким курсом и лишь 8,6% назначают селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Доказано, что НПВП при лечении ОА следует назначать с осторожностью больным, имеющим повышенный риск развития осложнений. Применение НПВП короткими курсами не всегда предотвращает развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [11, 12] и обеспечивает стабильное обезболивание.

Преимущественное назначение неселективных НПВП можно объяснить как доступностью (низкая цена по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ2), так и малой информированностью врачей на местах об особенностях НПВП. Не надо сбрасывать со счетов и тесное «сотрудничество» врачей с фармацевтическими компаниями, что также негативно сказывается на качестве лечения в Республике Таджикистан.

Согласно рекомендациям последних лет (EULAR 2003, 2008; OARS 2011, 2013), лечение ОА наряду с использованием симптом-модифицирующих средств должно включать и хондропротекторы [13]. Однако наши исследования, проведенные в Республике Таджикистан в 2013 г., установили, что хондропротекторы использовались очень редко (7,8%). Данный факт врачи связывали как с высокой ценой, так и с недостаточной информацией об этих препаратах. На следующем этапе опроса врачей (в 2015 г.) было выявлено, что более половины (50,3%) респондентов использовали в своей практике ХС и ГС ($p<0,01$). Выяснилось, что первенство здесь принадлежит терапевтам, которые назначают структурно-модифицирующие средства практически всем больным ОА ($n=40$; 95% опрошенных), на втором месте оказались травматологи и хирурги – по 1/3 больных (30 и 36% соответственно) и реже семейные врачи – 11%. Такой резкий скачок назначения хондропротекторов больным ОА можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, активизировалась работа ревматологов г. Душанбе по организации выездных семинаров и школ. Во-вторых, главными специалистами Министерства здравоохранения Республики были внедрены клинические протоколы и велся их мониторинг. В-третьих, были организованы образовательные программы среди врачей и пациентов при участии ассоциаций терапевтов и средств массовой информации.

Таким образом, анализ опроса врачей показал, что наиболее часто больные ОА обращаются к терапевтам (82%), травматологам (65%) и реже к семейным врачам (38%). Оценка практики назначения лекарственных средств больным ОА выявила, что препаратами выбора врачи считают НПВП, назначаемые короткими курсами. Наряду с этим частота назначения структурно-модифицирующей терапии ОА врачами различных специальностей возросла с 7,8% в 2013 г. до 50,3% в 2015 г. Столь вы-

Таблица 5 Характеристика других препаратов, назначаемых больным ОА, n (%)

Наименование препарата и формы	2013 г.	2015 г.	p
ХС (в таблетках)	7 (7,8)	93 (50,3)	$<0,001$
ГС (в таблетках)	7 (7,8)	49 (26,5)	$<0,001$
Сочетание препаратов (в таблетках)	8 (8,9)	56 (30,1)	$<0,001$
Инъекционные формы хондропротекторов	3 (3,4)	55 (29,7)	$<0,001$
Гелевые формы хондропротекторов	0	15 (8,1)	
Гиалуроновая кислота (инъекции)	2 (2,2)	13 (7,02)	$>0,05$
Сочетание препаратов (сочетание методов введения одного или нескольких препаратов)	3 (3,4)	63 (34,1)	$<0,001$

Примечание. ХС – хондроитина сульфат, ГС – глюкозамина сульфат.

Таблица 6 Факторы, учитываемые врачами при назначении внутрисуставных инъекций больным ОА ($n=185$)

Параметры	n (%)
Низкая информированность врачей о показаниях	168 (90,8)
Боязнь неблагоприятных реакций	154 (83,2)
Нежелание пациента	87 (47,0)
Отсутствие практических навыков	138 (74,6)
Рекомендации протокола лечения	106 (57,3)

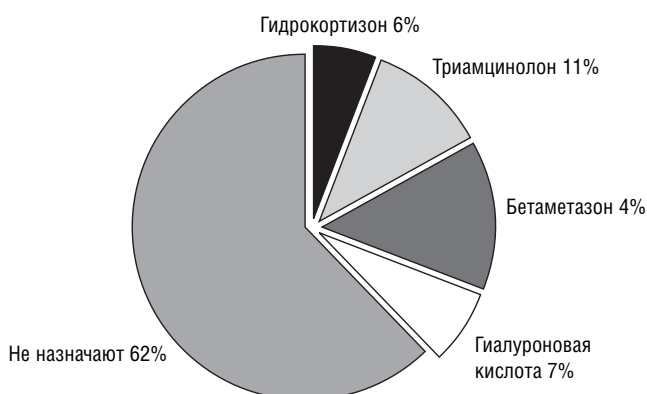


Рис. 2. Структура предпочтений врачей по проведению внутрисуставных инъекций

сокий процент приверженности врачей патогенетической терапии связан как с обязательным введением данной группы препаратов в клинические протоколы лечения больных ОА, так и с информированием из различных источников (семинары, школы, ассоциация терапевтов).

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА. Наследие Уильяма Гебердена. Клиническая геронтология. 2010;(3):3-6 [Nasonova VA. The Legacy of William Geberden. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2010;(3):3-6 (In Russ.)].
2. Каратеев АЕ. Остеоартроз: от патогенеза к реальной практике. Эффективная фармакотерапия. 2014;26:22-30 [Karateev AE. Osteoarthritis: from pathogenesis to real practice. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2014;26:22-30 (In Russ.)].
3. Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;12(1):64-9.
4. Алексеева ЛИ. Современные возможности выбора терапии при остеоартрозе. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014;(2):32-8 [Alekseeva LI. Modern options for the choice of therapy for osteoarthritis. *Revmatologiya, Travmatologiya i Ortopediya*. 2014;(2):32-8 (In Russ.)].
5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
6. Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology*. 2014;53(5):937-47. doi: 10.1093/rheumatology/ket46
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;42:1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
9. Шукурова СМ, Ахунова МФ, Абдуллаев МФ и др. Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):530-4 [Shukurova SM, Akhunova MF, Abdullayev MF, et al. Characteristics of rheumatic pathology in the Republic of Tajikistan as defined in hospital. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):530-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-530-534
10. Шукурова СМ. Клинические протоколы диагностики и лечения ревматических заболеваний. Душанбе; 2014. 74 с. [Shukurova SM. *Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniya revmaticheskikh zabolevanii* [Clinical protocols for the diagnosis and treatment of rheumatic diseases]. Dushanbe; 2014. 74 p.].
11. Чичасова НВ, Мендель ОИ, Насонов ЕЛ. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. Русский медицинский журнал. Ревматология. 2010;(11):729-34 [Chichasova NV, Mendel' OI, Nasonov EL. Osteoarthritis as a general therapeutic problem. *Russkii Meditsinskii Zhurnal. Revmatologiya*. 2010;(11):729-34 (In Russ.)].
12. Shukurova S, Holova Z. NSAID-induced gastric and duodenopathy in patients with rheumatic diseases. *Intern J Rheum Dis*. 2008;(11):62.
13. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014

Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите

Кабалык М.А.

ФГБОУ ВО
«Тихоокеанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России
690002, Владивосток,
пр-т Острякова, 2

Pacific State Medical
University, Ministry of
Health of Russia
2, Ostryakov Prospect,
Vladivostok 690002

Контакты: Максим
Александрович
Кабалык;
Maxi_maxim@mail.ru

Contact: Maksim
Kabalyk;
Maxi_maxim@mail.ru

Поступила 22.09.16

Цель исследования — установить особенности изменений уровней белков теплового шока (БТШ), хемокинов и маркера деградации коллагена в крови больных остеоартритом (ОА) в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники №3 было обследовано 99 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В этой группе было 87 (88%) женщин и 12 (12%) мужчин, средний возраст больных составил $66,7 \pm 7,9$ года, длительность заболевания — $5,9 \pm 4,0$ года. В качестве контрольной группы в исследование были включены 21 практически здоровая женщина и 9 мужчин в среднем возрасте $59,6 \pm 8,3$ года. Для определения концентраций искомым молекул в крови пациентов, включенных исследование, проводился иммуноферментный анализ. Использовали ELISA kits HSP70, HSP27 (SunLong Biotech Co. Ltd, KHP), CRTAP (cartilage associated protein — хрящ-ассоциированный белок, ХАБ), TNF α (tumor necrosis factor α — фактор некроза опухоли α , ФНО α), CXCL17 (хемокин класса CXС) (Cloud-Clone Corp., США).

Результаты и обсуждение. Уровни БТШ27, БТШ70, их соотношение и ХАБ при ОА были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Уровни ФНО α и CXCL17, наоборот, значимо превышали показатели контрольной группы. У больных ОА БТШ70 продемонстрировал обратную корреляционную связь с уровнями ХАБ и ФНО α . ХАБ статистически значимо коррелировал с ФНО α . ФНО α имел прямую связь с CXCL17. При длительности заболевания 10 лет и более уровень ХАБ был достоверно выше, чем у больных, у которых анамнез ОА составлял 5–9 лет ($p < 0,05$), и не отличался от такового у пациентов с продолжительностью ОА 1–4 года ($p > 0,05$). Уровень CXCL17 статистически значимо снижался по мере увеличения продолжительности заболевания ($p < 0,05$). В группе пациентов с давностью ОА 1–4 года длительность заболевания имела прямую значимую корреляционную связь с уровнями ХАБ и ФНО α . При давности анамнеза 5–9 лет наблюдалась достоверная прямая связь продолжительности ОА с ХАБ и CXCL17. У заболевших 10 лет назад и более длительность болезни прямо коррелировала с ХАБ, ФНО α и CXCL17.

Ключевые слова: остеоартрит; хемокин; фактор некроза опухоли; белок теплового шока; хрящ-ассоциированный протеин; патогенез.

Для ссылки: Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):187–191.

THE CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF 70- AND 27-kDa HEAT SHOCK PROTEINS IN OSTEOARTHRITIS Kabalyk M.A.

Objective: to establish the specific features of changes in the levels of heat shock proteins (HSP), chemokines, and a marker for collagen degradation in the blood of patients with osteoarthritis (OA) depending on the stage of the disease.

Subjects and methods. 99 patients with knee OA were examined in the rheumatology room, Vladivostok Polyclinic Three. The diagnosis was verified in accordance with the 2010 European League Against Rheumatism (EULAR) criteria. This group comprised 87 (88%) women and 12 (12%) men; the patients' mean age was 66.7 ± 7.9 years; the disease duration was 5.9 ± 4.0 years. A control group included 21 apparently healthy women and 9 men; their mean age was 59.6 ± 8.3 years. Enzyme immunoassay was carried out to determine the concentrations of query molecules in the blood of the patients included in the investigation. The investigators used ELISA kits for HSP70, HSP27 (SunLong Biotech Co. Ltd, China), CRTAP (cartilage-associated protein, CAP), TNF- α (tumor necrosis factor- α), and CXCL17 (chemokine (C-X-C motif) ligand 17) (Cloud-Clone Corp., USA).

Results and discussion. The levels of HSP27 and HSP70, their ratio, and CAP in OA were significantly lower than those in the control group. Those of TNF- α and CXCL17 were, on the contrary, considerably higher than those in the control group. In the patients with OA, HSP70 demonstrated an inverse correlation with the levels of CAP and TNF- α . CAP was statistically significantly correlated with TNF- α . The latter was directly related to CXCL17. When the duration of the disease was 10 or more years, the level of CAP was significantly higher than that in patients with a 5–9-year history of OA ($p < 0.05$) and did not differ from that in those with OA of 1–4-year duration ($p > 0.05$). The level of CXCL17 reduced statistically significantly with longer disease duration ($p < 0.05$). In a group of patients with a 1–4-year history of OA, the disease duration had a direct significant correlation with the levels of CAP and TNF- α . When the history of the disease was 5–9 years, there was a significant direct relationship of the duration of OA to CAP and CXCL17. In the patients who fell ill 10 or more years ago, the duration of the disease was directly correlated with the levels of CAP, TNF- α , and CXCL17.

Key words: osteoarthritis; chemokine; tumor necrosis factor; heat shock protein; cartilage-associated protein; pathogenesis.

For reference: Kabalyk M.A. The clinical and pathogenetic significance of 70- and 27-kDa heat shock proteins in osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):187–191 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-187-191>

Экспериментальные и клинические исследования системы белков теплового шока (БТШ; heat shock proteins, Hsp) свидетельствуют о ее важной роли в регуляции внутриклеточной сигнализации, организации межклеточных взаимодействий при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), онкопатологии, в развитии патофизиологических феноменов окислительного стресса, воспаления, старения и др. [1]. Установлено, что БТШ активируются под влиянием стрессовых факторов, обеспечивая репаративные внутриклеточные процессы и выполняя при этом функцию молекулярных шаперонов [2]. Во внеклеточной среде БТШ регулируют тонус сосудов [1], участвуют в активации клеток врожденного иммунитета [3]. Снижение их концентрации сопровождается активацией ядерного фактора каппа В (NF-κB), матриксных металлопротеиназ, цитокинов [1, 4], снижением толерантности к гипоксии [3]. Таким образом, БТШ выполняют разнообразные функции, выступая участниками патогенеза целого ряда заболеваний. Однако в патогенезе остеоартрита (ОА) данные молекулы остаются незаслуженно малоизученными. На экспериментальных моделях было показано, что воздействие интерлейкина 1 (ИЛ1) и перекиси водорода на здоровые хондроциты активировало БТШ с молекулярной массой 70 кДа [4]. Однако другие данные показывают, что хондроциты при ОА теряют возможность активировать систему БТШ70 [5]. Малоизученной остается роль БТШ с молекулярной массой 27 кДа в патогенезе заболеваний. Ранее считалось, что БТШ27 обладает мощным антиоксидантным потенциалом [3], однако последние данные А. Bianchi и соавт. [2] опровергли активацию БТШ27 в культуре хондроцитов под воздействием окислительного стресса. Более того, повышение концентрации продуктов гликолиза (метилгликоксаль) в раковых клетках и при сахарном диабете приводит к супрессии БТШ27 [6]. Малоизученными остаются эффекты взаимодействия БТШ с компонентами иммунной системы. Известно лишь, что БТШ участвуют в презентации антигена макрофагам, выполняя функцию шаперокинов [7].

Приведенные факты указывают на потенциальное участие системы БТШ в патогенезе ОА и обуславливает необходимость изучения новых интегративных звеньев патогенеза ОА.

Цель исследования — установить особенности изменений уровней БТШ, хемокинов и маркера деградации коллагена в крови больных ОА в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы

В условиях ревматологического кабинета Владивостокской поликлиники №3 было обследовано 99 паци-

ентов с ОА коленных суставов. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В этой группе было 87 (88%) женщин и 12 (12%) мужчин, средний возраст больных составил $66,7 \pm 7,9$ года, длительность заболевания — $5,9 \pm 4,0$ года. Рентгенологическую стадию оценивали согласно классификации Kellgren: у 27 (27,3%) больных была I, у 51 (51,5%) — II и у 21 (21,2%) — III стадия ОА. По длительности анамнеза пациентов разделили на три группы: 1–4 года ($n=31$), 5–9 лет ($n=44$), 10 лет и более ($n=24$). В контрольную группу была включена 21 практически здоровая женщина и 9 мужчин (средний возраст $59,6 \pm 8,3$ года), сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 мес до включения в исследование, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. Для определения концентраций искомым молекул в крови пациентов, включенных в исследование, проводился иммуноферментный анализ. Использовали коммерческие киты для определения БТШ70, БТШ27 (SunLong Biotech Co., LTD, КНР), CRTAP (cartilage associated protein; хрящ-ассоциированный белок — ХАБ), TNFα (tumor necrosis factor α; фактор некроза опухоли α — ФНОα), CXCL17 (хемокин класса CXC; Cloud-Clone Corp., США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический Z-критерий Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни БТШ27, БТШ70, их соотношение и содержание ХАБ у больных ОА были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (соответственно $p=0,002$; $p=0,04$; $p=0,00001$; табл. 1). Уровни ФНОα и CXCL17 при ОА, наоборот, значимо превышали пока-

Таблица 1 Уровни БТШ, ХАБ и ФНОα и в крови больных ОА и лиц контрольной группы, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа ОА (n=99)	Контрольная группа (n=30)	p
БТШ70, пг/мл	2,2 [1,5; 3,3]	3,9 [3,2; 4,8]	0,002
БТШ27, пг/мл	0,4 [0,3; 0,5]	1,6 [0,7; 4,1]	0,00001
БТШ70/БТШ 27	5,1 [3,3; 6,8]	2,7 [1,43; 5,4]	0,04
ХАБ, нг/мл	11,1 [7,5; 17,5]	13,2 [10,25; 19,0]	0,04
ФНОα, пг/мл	6,1 [4,94; 8,59]	3,0 [2,1; 3,1]	0,0001
CXCL17, пг/мл	33,6 [29,8; 61,0]	25,1 [24,8; 32,0]	0,01

Таблица 2 Уровни БТШ, ХАБ, ФНО α и в крови больных ОА в зависимости от стадии заболевания, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Стадия		
	I	II	III
БТШ70, пг/мл	3,7 [1,5; 4,9]	2,2 [1,2; 2,7]* Z=2,08; p=0,04	1,8 [0,8; 3,8]*
БТШ27, пг/мл	0,3 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]
БТШ70/БТШ27	5,3 [4,7; 14,9]	4,9 [3,3; 6,2]	4,3 [1,9; 9,2]*
ХАБ, нг/мл	9,1 [7,2; 19,5]	9,5 [8,9; 12,9]	12,0 [8,0; 24,8]**
ФНО α , пг/мл	8,2 [6,1; 8,6]	6,0 [4,8; 6,25]* Z=2,08; p=0,04	6,4 [6,0; 8,9]* Z=2,03; p=0,04
СХСCL17, пг/мл	36,4 [31,2; 65,0]	32,0 [27,9; 61,0]	31,9 [29,5; 60,0]* Z=2,09; p=0,03

Примечание. * – статистически значимые различия с I стадией по критерию Манна–Уитни, p<0,05; ** – статистически значимые различия со II стадией по критерию Манна–Уитни, p<0,05.

затели контрольной группы (соответственно p=0,0001 и p=0,01). У больных ОА концентрация БТШ70 продемонстрировала обратную корреляционную связь с уровнем ХАБ и ФНО α (R=-0,65, p<0,05; R=-0,38, p<0,05 соответственно). Уровень ХАБ статистически значимо коррелировал с ФНО α (R=0,34, p<0,05). Концентрация ФНО α имела прямую связь с уровнем СХСCL17 (R=0,83, p<0,05).

Для изучения зависимости концентраций изучаемых показателей от стадии заболевания пациенты были разделены на три группы. Ввиду незначительного числа больных с IV рентгенологической стадией ОА в настоящее исследование они включены не были. Как показано в табл. 2, концентрации БТШ70, ФНО α и СХСCL17 у больных со II и III стадиями ОА были статистически значимо ниже, чем у пациентов с I стадией болезни (p<0,05). Содержание БТШ27 достоверно не изменялось по мере прогрессирования рентгенологических проявлений ОА (p>0,05), но имело место снижение соотношения уровней БТШ70/БТШ27 в пользу антиапоптотического БТШ27 (p<0,05). По мере прогрессирования ОА наблюдалось значимое увеличение уровня ХАБ (p<0,05).

Корреляционный анализ показал, что у больных с I стадией концентрация БТШ70 и БТШ27 прямо коррелировала с уровнем ФНО α (R=0,45, p<0,05 и R=0,34, p<0,05 соответственно) и СХСCL17 (R=0,34, p<0,05 и R=0,58, p<0,05). Концентрация ФНО α также имела прямую корреляционную связь с содержанием СХСCL17 (R=0,68, p<0,05). У больных со II стадией ОА уровень

БТШ70 был достоверно связан с концентрацией ФНО α (R=-0,32, p<0,05). Уровень ФНО α коррелировал с концентрацией СХСCL17 (R=0,78, p<0,05). На III стадии ОА концентрация ХАБ имела достоверную прямую связь с уровнями ФНО α и СХСCL17 (R=0,71, p<0,05; R=0,36, p<0,05 соответственно). Концентрация ФНО α имела прямую связь с уровнем СХСCL17 (R=0,49, p<0,05).

Для установления зависимости изучаемых показателей от длительности заболевания все больные были разделены на три группы. Концентрация БТШ70 у пациентов с продолжительностью болезни 10 лет и более была достоверно ниже по сравнению с другими группами (p<0,05; табл. 3). При длительности заболевания 10 лет и более уровень ХАБ был достоверно выше, чем у пациентов с анамнезом ОА от 5 до 9 лет (p<0,05), и не отличался от такового у пациентов с продолжительностью ОА 1–4 года (p>0,05). Уровень СХСCL17 статистически значимо снижался по мере увеличения продолжительности заболевания (p<0,05).

В группе пациентов с давностью ОА 1–4 года длительность заболевания имела прямую значимую корреляционную связь с уровнем ХАБ и ФНО α (соответственно R=0,64, p<0,05 и R=0,34, p<0,05). При давности анамнеза 5–9 лет наблюдалась достоверная прямая связь продолжительности ОА с концентрацией ХАБ и СХСCL17 (R=0,81, p<0,05 и R=0,75, p<0,05). У заболевших 10 лет назад и более длительность болезни прямо коррелировала с уровнем ХАБ (R=0,48, p<0,05), но обратно пропорционально с уровнем СХСCL17 (R=-0,59, p<0,05).

Таблица 3 Уровни БТШ, ХАБ и ФНО α и в крови больных ОА в зависимости от длительности заболевания, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Длительность ОА, годы		
	1-4	5-9	≥10
БТШ70, пг/мл	2,3 [1,2; 3,6]	2,4 [1,5; 3,3]	1,9 [1,7; 2,2]**
БТШ27, пг/мл	0,3 [0,2; 0,5]	0,4 [0,3; 0,7]	0,4 [0,3; 0,5]
БТШ70/БТШ27	4,9 [3,2; 9,2]	4,9 [1,0; 10,1]	5,3 [4,7; 5,7]
ХАБ, нг/мл	10,5 [5,8; 12,0]	9,5 [7,3; 19,5]	12,3 [9,4; 25,8]*
ФНО α , пг/мл	6,27 [4,8; 8,9]	6,0 [4,9; 8,5]	6,0 [4,9; 8,8]
СХСCL17, пг/мл	46,1 [28,6; 65,0]	36,1 [32,0; 62,5]	30,0 [28,7; 31,4]**

Примечание. * – статистически значимые различия с продолжительностью заболевания 1–4 года, p<0,05; ** – статистически значимые различия с продолжительностью заболевания 5–9 лет, p<0,05.

Обсуждение

Согласно полученным данным, у больных ОА наблюдаются значимо более низкие уровни БТШ по сравнению с группой контроля. При этом концентрация БТШ70 имеет тенденцию к снижению по мере прогрессирования заболевания и увеличения продолжительности болезни, в то время как уровень БТШ27 значимо не меняется, оставаясь достоверно ниже контроля.

Мы показали, что реакция БТШ при ОА является неполноценной, поскольку не наблюдается синергичной активации БТШ в ответ на стимуляцию. Это отчасти согласуется с данными G. Schett и соавт. [5], которые показали, что при ОА, в отличие от ревматоидного артрита, БТШ70 не активируется под действием провоспалительных цитокинов. Также было показано, что снижение активности БТШ70 защищает синовиальные клетки от апоптоза [8]. Роль малых БТШ, к которым относится БТШ27, изучена плохо [7]. Однако известно, что снижение уровня данного шаперона в суставных тканях при ОА сопровождается снижением толерантности их к провоспалительным цитокинам, главным образом ФНО и ИЛ6 [9]. Главными функциями БТШ27 являются защита клетки от стресса и ингибирование внешнего пути апоптоза [10]. Согласно нашим данным, уровень БТШ27 при ОА не меняется, но значительно снижается соотношение БТШ70/БТШ27 в сторону антиапоптотических значений. Мы предполагаем, что снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО α и хемокина CXCL17, выполняющего функции активатора дендритных клеток и макрофагов, связано с уменьшением концентрации БТШ70, который, как известно, обладает иммунологической активностью, вызывая перекрестные реакции между компонентами иммунной системы [11]. Снижение же содержания БТШ70 способно уменьшать активацию клеточного звена иммунитета из-за разрыва паттернов с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса [7]. С другой стороны, известно, что БТШ активируются ИЛ и ФНО α [5]. Таким образом, при ОА БТШ демонстрируют эффекты: с одной стороны, снижение иммунологической активности за счет уменьшения уровня БТШ70, с другой – уменьшение апоптотического потенциала БТШ.

CXCL17 – цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов CXС. Известен также как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) корегулируемый хемокин 1 и хемокиноподобный белок привлечения дендритных клеток и моноцитов (DMC – dendritic cell- and monocyte-attracting chemokine-like protein) [12]. Данный хемокин участвует в привлечении и регуляции дендритных клеток, моноцитов в ряде тканей. Как предполагается, взаимодействие CXCL17 с клеткой осуществляется через G-рецептор 35 [13] и запускает внутриклеточную сигнализацию через различные пути, в том числе циклический аденозинмонофосфат, ERK1/2 и др. [14], инициируя тем самым воспаление. Мы показали, что уровень CXCL17 достоверно повышен у больных ОА, но имеет тенденцию к снижению по мере прогрессирования заболевания. Снижение концентрации данного хемокина прямо ассоциировано с уровнями БТШ70 и ФНО α . Дело в том, что экспрессия CXCL17 активируется в клетках под воздействием ИЛ1 β и ФНО α и совместно регулируется с VEGF [12, 15], что объясняет выявленные нами тенденции.

ХАБ является активатором пролил-3-гидроксилазы 1, мутация его гена связана с несовершенным остеогенезом VII типа [16]. Активация пролил-3-гидроксилазы – обязательное условие синтеза α -цепи коллагенов всех типов [17]. Снижение экспрессии ХАБ связано с угнетением синтеза коллагенового матрикса хрящевой и, главным образом, костной ткани [16]. Обратная корреляционная связь уровня данного белка с концентрацией БТШ70 и ФНО α , вероятно, является свидетельством тормозного влияния провоспалительных и проапоптотических влияний на активацию пролил-3-гидроксилазы и, соответственно, на синтез коллагеновых цепей. Это обстоятельство подтверждается повышением концентрации ХАБ по мере снижения уровня БТШ70 и ФНО α . Однако заслуживает внимание вопрос о полноценности вновь синтезируемых фибриллярных белков на поздних стадиях ОА.

Участие БТШ в патогенезе ОА представляется сложным и многоуровневым процессом. Сложность определяется множественными функциями БТШ во внутриклеточных и внеклеточных коммуникациях, специфичностью БТШ в отношении выполняемых функций. Можно предположить, что под влиянием внешних факторов риска БТШ70 выступает в качестве адъюванта иммунологической реакции с участием CXCL17. Низкие уровни БТШ не позволяют им выступать в качестве фактора активации врожденного иммунитета взаимодействия с Toll-подобными рецепторами иммунокомпетентных клеток, но, очевидно, способствуют CXCL17-зависимой активации дендритных клеток и макрофагов, которые инициируют локальное воспаление с участием ключевых цитокинов, в том числе ФНО α . Хондроциты и остеобласты, подвергшиеся цитокиновой атаке, не способны по тем или иным причинам полноценно ответить усиленной экспрессией БТШ70 и БТШ27. Развитие сценария внутриклеточной сигнализации через активацию фактора транскрипции NF- κ B, как известно, ведет к экспрессии матриксных металлопротеиназ, цитокинов, приводя к деградации межклеточного матрикса [18]. Мы предполагаем, что в дальнейшем процесс патогенеза ОА переходит в фазу местной тканевой реакции, где существенную роль играют процессы гипертрофической дифференцировки хондроцитов и остеоподобных клеток субхондральной кости [19]. Снижение проапоптотических влияний БТШ70 и сохранение постоянного уровня БТШ27 поддерживают данный процесс. Гипертрофированные хондроциты и остеобласты на II и III стадиях ОА, по-видимому, восстанавливают возможность активировать пролил-3-гидроксилазу через ХАБ, обеспечивая межклеточный матрикс неполноценными грубоволокнистыми фибриллярными белками, приводя в конечном итоге к ремоделированию субхондральной кости и деградации суставного хряща [20].

Прозрачность исследования

Исследование выполнено при финансовой поддержке внутривузовского гранта ТГМУ. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабалык МА, Гельцер БИ, Осипов АЛ, Фадеев МФ. Белки теплового шока — участники патогенеза остеоартроза. Казанский медицинский журнал. 2016;(5):624–30 [Kabalyk MA, Geltser BI, Osipov AL, Fadeev MF. Heat shock proteins — participants in osteoarthritis pathogenesis. *Kazanskiy Meditsinskiy Jurnal*. 2016;(5):24–30 (In Russ.)].
2. Bianchi A, Moulin D, Hupont S, et al. Oxidative stress-induced expression of HSP70 contributes to the inhibitory effect of 15d-PGJ2 on inducible prostaglandin pathway in chondrocytes. *Free Radic Biol Med*. 2014;76:114–26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.028
3. Hsu HC, Chang WM, Wu JY, et al. Folate deficiency triggered apoptosis of synovocytes: Role of overproduction of reactive oxygen species generated via NADPH oxidase/mitochondrial complex II and calcium perturbation. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146440. doi: 10.1371/journal.pone.0146440
4. Кабалык МА, Дубиков АИ, Петрикеева ТЮ и др. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014;(1):70–4 [Kabalyk MA, Dubikov AI, Petrikeeva TY, et al. Osteoarthritis and microcrystalline stress phenomenon. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2014;(1):70–4 (In Russ.)].
5. Schett G, Redlich K, Xu Q, et al. Enhanced expression of heat shock protein 70 (hsp70) and heat shock factor 1 (HSF1) activation in rheumatoid arthritis synovial tissue. Differential regulation of hsp70 expression and HSF1 activation in synovial fibroblasts by proinflammatory cytokines, shear stress, and antiinflammatory drugs. *J Clin Invest*. 1998;102:302–11. doi: 10.1172/JCI2465
6. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann NY Acad Sci*. 2002;959:93–107. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02086.x
7. Auger I, Escola JM, Gorvel JP, et al. HLA-DR4 and HLA-DR10 motifs that carry susceptibility to rheumatoid arthritis bind 70-kD heat shock proteins. *Nat Med*. 1996;2:306–10. doi: 10.1038/nm0396-306
8. Kang EH, Kim DJ, Lee EY, et al. Downregulation of heat shock protein 70 protects rheumatoid arthritis fibroblast-like synovocytes from nitric oxide-induced apoptosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R130. doi: 10.1186/ar2797
9. Fan Z, Bau B, Yang H, et al. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less responsive to catabolic stimulation with interleukin-1beta. *Arthritis Rheum*. 2005;52:136–43. doi: 10.1002/art.20725
10. Lambrecht S, Juchtmans N, Elewaut D. Heat-shock proteins in stromal joint tissues: innocent bystanders or disease-initiating proteins? *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):223–32. doi: 10.1093/rheumatology/ket277
11. Shields AM, Panayi GS, Corrigan VM. A new-age for biologic therapies: long-term drug-free therapy with BiP? *Front Immunol*. 2012;3:17. doi: 10.3389/fimmu.2012.00017
12. Lee WY, Wang CJ, Lin TY, et al. CXCL17, an orphan chemokine, acts as a novel angiogenic and anti-inflammatory factor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Jan 1;304(1):E32–40. doi: 10.1152/ajpendo.00083.2012
13. Divorcy N, Mackenzie AE, Nicklin SA, Milligan G. G protein-coupled receptor 35: an emerging target in inflammatory and cardiovascular disease. *Front Pharmacol*. 2015;10:641. doi: 10.3389/fphar.2015.00041
14. Luttrell LM, Gesty-Palmer D. Beyond desensitization: physiological relevance of arrestin-dependent signaling. *Pharmacol Rev*. 2010;62:305–30. doi: 10.1124/pr.109.002436
15. Dwinell MB, Luger N, Eckmann L, Kagnoff MF. Regulated production of interferon-inducible T-cell chemoattractants by human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2001;120:49–59. doi: 10.1053/gast.2001.20914
16. Grafe I, Alexander S, Yang T, et al. Sclerostin antibody treatment improves the bone phenotype of crtap(-/-) mice, a model of recessive osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):1030–40. doi: 10.1002/jbmr.2776
17. Holmes DF, Graham HK, Trotter JA, et al. STEM/TEM studies of collagen fibril assembly. *Micron*. 2001;32:273–85. doi: 10.1016/S0968-4328(00)00040-8
18. Yang RC, Chang CC, Sheen JM, et al. Davallia bilabiata inhibits TNF- α -induced adhesion molecules and chemokines by suppressing IKK/NF-kappa B pathway in vascular endothelial cells. *Am J Chin Med*. 2014;42(6):1411–29. doi: 10.1142/S0192415X1450089X
19. Yoda M, Sakai T, Mitsuyama H, et al. Geranylgeranylacetone suppresses hydrogen peroxide-induced apoptosis of osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Sci*. 2011;16(6):791–8. doi: 10.1007/s00776-011-0138-z
20. Кабалык МА. Текстуальные характеристики субхондральной кости при остеоартрозе. Казанский медицинский журнал. 2016;97(4):518–23 [Kabalyk MA. Textural characteristics of subchondral bone in osteoarthritis. *Kazanskiy Meditsinskiy Jurnal*. 2016;5:24–30 (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2016-518

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава (лекция)

Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И.

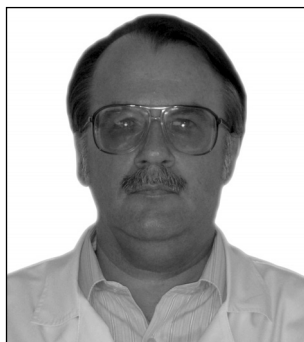
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 20.02.17



Белов Б.С. –
зав. лабораторией
изучения роли инфекций
при ревматических
заболеваниях ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук



Макаров С.А. –
зав. лабораторией
ревмоортопедии
и реабилитации
ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук



Бялик Е.И. –
ведущий научный
сотрудник лаборатории
ревмоортопедии и
реабилитации ФГБНУ НИИР
им. В.А. Насоновой,
докт. мед. наук

В современных условиях проблемы бактериального артрита (БА) и инфекций протезированного сустава (ИПС) являются весьма актуальными. БА и ИПС являются причиной 0,2–0,7% всех госпитализаций в год. Увеличение количества эндопротезирований сопровождается ростом числа больных с перипротезной инфекцией. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%. В лекции представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении указанных нозологических форм. Подчеркнуто значение комбинированного подхода к лечению ИПС – сочетания хирургического вмешательства и этиотропной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: бактериальный артрит; инфекция протезированного сустава; диссеминированная гонококковая инфекция; антибактериальная терапия; профилактика.

Для ссылки: Белов БС, Макаров СА, Бялик ЕИ. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава (лекция). Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):192–200.

BACTERIAL (SEPTIC) ARTHRITIS AND PROSTHETIC JOINT INFECTION: A LECTURE Belov B.S., Makarov S.A., Byalik E.I.

Bacterial arthritis (BA) and prosthetic joint infection (PJI) are very relevant problems under current conditions. BA and PJI are responsible for 0.2–0.7% of all hospital admissions per year. The increase in the number of endoprosthesis replacements is accompanied by the rising number of patients with periprosthetic infection. The frequency of fatal outcomes in patients with BA and PJI has not changed significantly over the past 25 years and amounts to 5–15%. The lecture gives an update on the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of the above nosological entities. Emphasis is placed on the importance of a comprehensive approach to treating PJI, which involves a combination of surgery and etiotropic antibacterial therapy.

Key words: bacterial arthritis; prosthetic joint infection; disseminated gonococcal infection; antibiotic therapy; prevention.

For reference: Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection: A lecture. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):192–200 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-192-200>

Бактериальный артрит (БА) – быстро-прогрессирующее, нередко деструктивное поражение суставов, обусловленное непосредственной инвазией синовиальной оболочки гноеродными микроорганизмами.

Инфекция протезированного сустава (ИПС) – бактериальная колонизация одной или нескольких структур, к которым относят-

ся: области соединения кости с цементом, оболочка и полость искусственного сустава, остатки синовиальной оболочки, окружающие сустав мягкие ткани.

Эпидемиология

БА и ИПС встречаются повсеместно. На их долю приходится 0,2–0,7% всех госпи-

тализаций в год. Ежегодная частота БА составляет в целом 4–10 случаев на 100 тыс. населения, 5,5–12 на 100 тыс. среди детей и 28–70 на 100 тыс. среди больных ревматоидным артритом (РА). БА диагностируют у 8–27% больных, обратившихся к врачу с жалобой на острую боль в суставе [1–3]. Все более широкое применение эндопротезирования суставов в современной медицине неизбежно влечет за собой увеличение числа больных с инфекционными осложнениями. Частота последних при протезировании тазобедренного (ТБС) и коленного суставов (КС), по данным травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, составляет 2,95 и 3,63 соответственно [4]. Другие отечественные исследователи полагают, что данные показатели увеличились за последние годы до 5–6% [5]. Чаще поражаются дети и лица старших возрастных групп. Половой диморфизм четко не прослеживается.

Этиология

БА может быть вызван любой известной бактерией (табл. 1, 2). Ведущий этиологический агент БА — *Staphylococcus aureus*, который наиболее часто (80%) выделяют при инфекциях суставов у больных РА и сахарным диабетом (СД). Данный возбудитель также является причиной 70–80% случаев инфекционного коксит и полиартрикулярных вариантов БА. В последние годы наблюдается явное нарастание штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA). MRSA как этиологический агент БА чаще встречается у лиц, недавно выписавшихся из стационара, жителей домов престарелых, наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики, у пациентов с кожными язвами и длительно стоящими катетерами центральных вен и т. д. Как показано в эксперименте, *S. aureus* обладает специфическими поверхностными белками (адгезинами, фибронектин-связывающими протеинами), которые расцениваются как ведущие факторы вирулентности, способствующие процессу адгезии (прилипания) возбудителя к костной и хрящевой ткани [6].

Наиболее распространенные возбудители ИПС — стафилококки (главным образом, коагулазонегативные) и стрептококки. Эпидермальные и золотистые стафилококки выделяются преимущественно при ранних (до 3 мес от момента операции) и отсроченных (3–12, иногда 24 мес) формах ИПС, которые возникают вследствие послеоперационной контаминации или в результате контактного распространения из инфицированной кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы. Поздние формы (>12–24 мес) вызываются прочими возбудителями (см. табл. 2), распространяющимися гематогенным путем.

Патогенез

В нормальных условиях суставные ткани стерильны. В качестве наиболее значимых факторов риска БА рассматривают ослабление противомикробного иммунитета макроорганизма (пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания — СД, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, онкологические болезни и др.) и первичные очаги инфекции (пневмония, пиелонефрит, пиодермия и др.). Также существенную роль играют уже имеющиеся заболевания суставов (РА, подагрический артрит, гемартроз, остеоартрит) и проводимая по этому поводу терапия, а также возможные осложнения последней

[7–9]. В частности, назначение глюкокортикоидов (ГК; в том числе внутрисуставно), цитотоксических иммунодепрессантов, а также ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) значительно повышает вероятность развития БА у больных РА. По данным крупного наблюдательного проспективного исследования, применение иФНО α у больных РА повышало риск развития БА в 2,3 раза [10]. Вероятность инфицирования макроорганизма повышается при выполнении различных манипуляций, включая внутривенное введение препаратов (в том числе наркотиков), длительно стоящих катетерах центральных вен, разнообразных инвазивных медицинских вмешательствах, а также при проникающих колотых и укушенных ранах. Определенное значение в развитии БА могут иметь врожденные расстройства фагоцитоза, выражающиеся в недостаточности комплемента и нарушении хемотаксиса.

К основным факторам риска диссеминированной гонококковой инфекции (ДГИ) для женщин относят менструацию, беременность, послеродовой период, хроническую бессимптомную эндоцервикальную инфекцию; для мужчин — гомосексуализм; для лиц обоего пола — экс-

Таблица 1 Микробы – возбудители БА (сводные данные)

Микроорганизмы	Частота, %
<i>Staphylococcus aureus</i>	37–56
<i>Streptococcus</i> spp.	10–28
<i>S. pneumoniae</i>	1–10
<i>S. pyogenes</i> (A)	8–12
прочие	4–10
Грамотрицательные бактерии	10–16
<i>Haemophilus influenzae</i>	4–7
<i>E. coli</i>	6–9
<i>Pseudomonas</i> spp.	2,5–4
прочие	1–4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,6–12
Анаэробы	1,4–3
Грибы	1,3–2
Два патогена и более	3
Не выделено	10–20

Таблица 2 Микробы – возбудители ИПС (сводные данные)

Возбудители	Частота, %
Грамположительные:	
<i>S. aureus</i> , метициллин-чувствительные	20–62
<i>S. aureus</i> , метициллин-резистентные	2–49
коагулазонегативные стафилококки	13–37
<i>Streptococcus</i> spp.	4–27
<i>Enterococcus</i> spp.	6–13
дифтероиды (<i>Propionibacterium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.)	6–20
Грамотрицательные:	
<i>Enterobacter</i> spp.	2–16
<i>Pseudomonas</i> spp.	1–4
Прочие:	
анаэробы	1–8
микобактерии	1–6
грибы	<1
Полимикробные инфекции	4–56
Не выделено	12–26

трагениальную гонококковую инфекцию (ГИ), беспорядочные половые связи, низкий социально-экономический и образовательный статус, системную красную волчанку (СКВ), употребление наркотиков внутривенно, ВИЧ-инфекцию, врожденный дефицит С3- и С4-компонентов комплемента [11, 12].

Основные факторы риска ИПС:

1) системные: пожилой возраст, ожирение, СД, РА, табакокурение, онкопатология, иммунодефицитные состояния вследствие коморбидной патологии и/или проводимого лечения;

2) интраоперационные: двусторонняя артропластика, длительность операции >160 мин, аутогемотрансфузия;

3) послеоперационные: нарушение заживления ран (некроз или расхождение краев раны, поверхностная инфекция, гематома), фибрилляция предсердий, инфекции мочевыводящих путей, *S. aureus*-бактериемия, удлинение сроков госпитализации.

Возможность инфекционного поражения сустава увеличивается при существовании нескольких факторов. В частности, риск развития ИПС повышается в 5 раз у пациентов с протезами ТБС или КС при наличии кожных инфекций [13].

Инфицирование сустава является следствием гематогенной диссеминации при транзиторной или стойкой бактериемии, лимфогенного распространения из ближайших к суставу очагов инфекции, а также прямого попадания возбудителей при медицинских манипуляциях (артроцентез, артроскопия) и проникающих травмах, вызванных контаминированными предметами.

В результате инвазии бактерий в синовиальную оболочку формируется активный воспалительный клеточный ответ и происходит выход клеток, участвующих в воспалении, в полость сустава. Под влиянием продуктов жизнедеятельности бактерий осуществляются стимуляция иммунного ответа и высвобождение разнообразных медиаторов воспаления. Накопление провоспалительных цитокинов и продуктов аутолиза фагоцитов — протеаз — приводит к торможению синтеза хряща и его деградации с последующей деструкцией хрящевой и костной ткани и формированием костного анкилоза.

Назначение ранней адекватной антибактериальной терапии, как правило, приводит к полному выздоровлению. Однако возможно развитие хронического персистирующего «стерильного» синовита, являющегося иммунновоспалительной реакцией на антигены фрагментов бактерий или пораженного хряща.



Септический артрит (наблюдение Е.И. Бялика)

Клиническая картина

В типичных случаях БА начинается остро с выраженных болей, припухлости, гиперемии кожи и гипертермии пораженного сустава (см. рисунок), сопровождающихся лихорадочным синдромом (60–80% случаев) и потрясающим ознобом (25%). Однако температура тела может быть субфебрильной и даже нормальной у больных пожилого возраста, на фоне активной противовоспалительной терапии по поводу основного заболевания, при поражении ТБС и крестцово-подвздошных суставов (КПС); при этом нарастающая интенсивная артралгия является единственным симптомом заболевания. В 80–90% случаев поражается один сустав (чаще — КС или ТБС). У 10–15% больных может иметь место олиго- или полиартикулярный тип поражения, особенно при развитии БА на фоне РА, системных болезней соединительной ткани и у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно. Кроме того, для БА у «внутривенных» наркоманов характерны более медленное начало, длительное течение и частые поражения синдесмозов туловища (крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения, лонное сращение).

Поражение ТБС или КПС инфекционным процессом нередко может сопровождаться болями в нижней части спины, ягодицах и по передней поверхности бедра. В этих случаях рекомендуется проведение специальных проб. В частности, проба Патрика, или симптом FABERE (начальные буквы слов **F**lexio, **A**bstractio, **E**xterna Rotatio, **E**xtensio), помогает выявить патологию ТБС. При выполнении этой пробы лежащий на спине больной сгибает одну ногу в ТБС и КС и прикасается латеральной лодыжкой к надколеннику другой вытянутой ноги. Давление на колено согнутой ноги в случае поражения вызывает в ней боль. Положительный симптом Генслена (боль в области крестцово-подвздошного сочленения при максимальном сгибании суставов ноги на той же стороне и максимальное разгибание их на другой стороне) свидетельствует о наличии сакроилиита.

При развитии БА в рамках ДГИ наряду с общим недомоганием и лихорадкой выявляют кожные высыпания и теносиновит. У 66–75% больных ДГИ развивается гонорейный дерматит, который характеризуется немногочисленными геморрагическими папулезными или пустулезными высыпаниями, большей частью безболезненными, диаметром от 1 до 3 мм, с локализацией на дистальных участках конечностей. Возможно формирование пузырей с геморрагическим содержимым, однако в типичных случаях образуется папулопустула, имеющая геморрагический или некротический центр с округлым фиолетовым ореолом. Как правило, сыпь претерпевает обратное развитие в течение 4–5 дней и оставляет после себя нестойкую пигментацию. В 2/3 случаев ДГИ развивается асимметричный теносиновит с преимущественным поражением сухожильных влагалищ кистей и стоп, который протекает параллельно с кожными изменениями. В рамках ДГИ также наблюдаются гепатит, миоперикардит, крайне редко — эндокардит, менингит, перигепатит (синдром Фитц-Хью—Куртиса), респираторный дистресс-синдром у взрослых и остеомиелит.

Единственным проявлением бактериального кокситизма у маленьких детей может быть резкая боль при движении с фиксацией ТБС в положении сгибания и наружной ротации.

Системные и локальные симптомы ранней ИПС выражены достаточно ярко и включают лихорадку, боль, гиперемии кожи и припухлость в области протеза, сопровождающиеся образованием свищей и оттоком гнойного отделяемого. При поздней ИПС в течение длительного времени может наблюдаться лишь периодический болевой синдром, в то время как признаки системной воспалительной реакции выражены очень слабо или отсутствуют. В подобных случаях несвоевременное и неадекватное лечение чревато развитием бактериемии и сепсиса.

При сборе анамнеза у больного с подозрением на ИПС необходимо обратить внимание на тип протеза, дату имплантации, предшествующие хирургические вмешательства на суставах, наличие коморбидных состояний, а также схемы предшествующей и текущей антибактериальной терапии.

К наиболее частым симптомам инфекций протезированного ТБС относят гнойное отделяемое (79%), боль в суставе (67%), локальные воспалительные симптомы (63%), лихорадку (46%), длительно сохраняющийся свищ (33%), поверхностные инфекции кожи (23%). При поражении протеза КС чаще встречаются боли в суставе (88%), локальные воспалительные симптомы (78%), гноетечение (59%), лихорадка (41%), длительно сохраняющийся свищ (22%) [14].

Диагностика

При анализе периферической крови у больных БА в большинстве случаев выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение СОЭ. Примечательно, что при развитии БА у больных РА, получающих системную терапию ГК, число лейкоцитов может быть нормальным примерно в половине случаев.

В то же время СОЭ сохраняется повышенной в раннем послеоперационном периоде без каких-либо признаков инфекции, а в рамках отсроченной или поздней ИПС она может быть нормальной. По данным разных авторов, чувствительность и специфичность СОЭ как маркера ИПС колеблются в пределах 62–83 и 55–85% соответственно.

При отсутствии фоновых воспалительных заболеваний большое диагностическое значение, особенно при ИПС, придается повышенным уровням С-реактивного белка (СРБ). Так, при поражении инфекционным процессом протеза ТБС чувствительность и специфичность СРБ (>5 мг/л) составили 95 и 62% соответственно [15].

Основу диагностики БА составляет развернутый анализ (включая микробиологическое исследование) синовиальной жидкости (СЖ), полученной с помощью пункционной аспирации из пораженного сустава. Посев СЖ выполняют сразу же после ее взятия на среды для аэробных и анаэробных возбудителей. С целью получения предварительных данных о возбудителе и решения вопроса о назначении эмпирической антибактериальной терапии целесообразно окрашивание мазков по Граму, желательное с предварительным центрифугированием СЖ, что позволяет повысить диагностическую эффективность метода.

Визуально СЖ при БА имеет гнойный характер, серовато-желтого или кровавистого цвета, интенсивно мутная, густая, с большим аморфным осадком. При подсчете лейкоцитов уровень цитоза (с преобладанием нейтрофилов >85%) часто превышает таковой при других воспали-

тельных заболеваниях (РА, подагрический артрит, реактивные артриты). Показано, что если число лейкоцитов в СЖ составляет $>25,0 \cdot 10^9/\text{л}$, $>50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $>100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, то вероятность наличия БА возрастает в 2,9; 7,7 и 28,0 раза соответственно [16]. В СЖ также отмечаются низкое содержание глюкозы, составляющее менее половины от ее сывороточной концентрации, и высокий уровень молочной кислоты.

При ИПС пороговые значения общего числа лейкоцитов и нейтрофилов значительно ниже тех, которые применяются в диагностике септического поражения нативного (собственного) сустава. Так, у больных с ИПС КС, развившейся в течение более чем 6-месячного периода от момента операции, показатели числа лейкоцитов $>1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ имели диагностическую чувствительность и специфичность, равные 94 и 88% соответственно. Для относительного содержания нейтрофилов $>65\%$ указанные параметры составили 97 и 98% соответственно [13]. У аналогичной категории пациентов средние показатели СРБ в СЖ значительно превышали таковые у больных без инфекции (40 и 2 мг/л соответственно; $p < 0,001$). Чувствительность порогового содержания СРБ, равного 9,5 мг/л, для ИПС составила 85%, специфичность – 95% [14].

Посевы крови на гемокультуру дают положительные результаты в 50% случаев. Дифференциально-диагностическая значимость прокальцитонинового теста при септических и асептических артритах окончательно не определена. Рутинное применение прокальцитонинового теста у больных с предполагаемой ИПС не рекомендуется из-за очень низкой чувствительности (33%) [17, 18].

Предположение о гонококковой этиологии артрита диктует необходимость культурального исследования отделяемого из уретры (у мужчин) или шейки матки (у женщин). Посевы требуется выполнить на селективные среды с добавлением антибиотиков (среда Тайера–Мартина) для подавления сапрофитной флоры. При наличии ГИ однократный посев дает положительный результат в 80–90% случаев. Всех больных ГИ целесообразно обследовать на наличие заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоз, сифилис, ВИЧ-инфекция и др.), для исключения ассоциированной инфекции.

Одним из первоочередных диагностических мероприятий является рентгенография сустава, которая выполняется для исключения сопутствующего остеомиелита и планирования дальнейшей тактики курации больного. Однако отчетливые изменения на рентгенограммах при БА (остеопороз, сужение суставной щели, краевые эрозии) появляются примерно на 2-й неделе от начала заболевания.

Методы радиоизотопного сканирования с технецием, галлием или индием позволяют выявить изменения, присущие БА, на ранних стадиях процесса, т. е. в течение первых 2 сут. Эти методики особенно важны в тех случаях, когда исследуемый сустав располагается глубоко в тканях или труднодоступен для пальпации (ТБС, КПС).

При компьютерной томографии деструктивные изменения костной ткани выявляются значительно раньше, чем на обзорных рентгенограммах. Данный метод наиболее информативен в случаях поражения крестцово-подвздошных и грудино-ключичных сочленений.

Магнитно-резонансное исследование позволяет выявить на ранних стадиях заболевания отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также остеомиелит.

Пункция и/или биопсия пораженных тканей дают наиболее значимые результаты в диагностике ИПС (чувствительность >80%, специфичность — 90%). Биопсию рекомендуют выполнять до назначения антибиотиков, так как применение антибактериальной терапии в течение трех предшествующих месяцев существенно снижает вероятность роста возбудителей в биоматериале. В случае генерализации инфекционного процесса антимикробную терапию назначают сразу после выполнения биопсии. Если же больной уже получает указанную терапию, последнюю рекомендуют отменить (если позволяет состояние пациента) как минимум за 48 ч до взятия материала (оптимально за 10–14 сут).

При ревизионной операции целесообразно взятие биоптатов (от 3 до 6) из разных, наиболее проблемных (по мнению хирурга-ортопеда) участков тканей. При этом используют отдельные инструменты для уменьшения вероятности контаминации и получения искаженных данных.

В течение первой недели возможно выделение 76,3% возбудителей, остальные дают рост только на второй неделе инкубации [19]. К последним, в частности, относят *Propionibacterium* spp. и *Corynebacterium* spp.

Анализ в полимеразной цепной реакции для идентификации возбудителей БА и ИПС возможен, но он не имеет явных преимуществ перед культуральными методами.

Диагностические критерии

Единых общепринятых критериев для БА в настоящее время не существует. В соответствии с рекомендациями экспертов Общества инфекций костно-суставной системы (Musculoskeletal Infection Society) [20], в качестве критериев определенного диагноза ИПС рассматриваются следующие:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом, или
- 2) возбудитель, выделенный из двух раздельно взятых образцов тканей или синовиальной жидкости из области пораженного протезированного сустава [однократное выделение возбудителя с малой вирулентностью (например, коагулазо-негативные стафилококки или *Propionibacterium acnes*) при отсутствии других критериев не учитывается], или
- 3) имеется 4 из 6 следующих критериев:
 - а) повышение СОЭ >30 мм/ч или сывороточного содержания СРБ >10 мг/л;
 - б) лейкоцитоз в СЖ;
 - в) повышенное содержание нейтрофилов в СЖ;
 - г) наличие гноя в пораженном суставе;
 - д) выделение возбудителя из одного образца перипротезной ткани или СЖ;
 - е) при гистологическом исследовании перипротезной ткани — не менее 5 нейтрофилов в каждом из 5 полей зрения при большом увеличении микроскопа (×400).

Экспертами Американского общества инфекционных болезней (Infection Disease Society of America — IDSA) [21] для определенного диагноза ИПС предложены следующие критерии:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом, или
- 2) наличие гноя в пораженном суставе при отсутствии других причин, или
- 3) выделение одного и того же возбудителя из двух и более образцов перипротезной ткани и СЖ.

Патоморфологические признаки острого воспаления в перипротезной ткани, полученной при дебридменте или удалении протеза, и рост высоковирулентной флоры (например, *S. aureus*), полученной в одном образце биоптата ткани или СЖ, также соответствуют диагнозу ИПС. Аналогично вышеизложенному, однократный рост микробов, являющихся распространенными контаминантами, не рассматривается как признак определенного диагноза ИПС.

Как отмечают эксперты IDSA, в реальной клинической практике возможны случаи, когда наличие ИПС не соответствует указанным критериям. В подобных ситуациях решение о диагнозе принимает лечащий врач на основании его личного опыта и тщательной оценки всей имеющейся клинической симптоматики и данных дополнительных исследований.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику БА надо проводить со следующими заболеваниями, проявляющимися острым моноартритом:

- подагрический артрит,
- пиропосфатная артропатия (псевдоподагра),
- РА (моноартикулярный дебют),
- вирусные инфекции (краснуха, гепатит В, парвовирус В19),
- Лайм-боррелиоз,
- реактивные артриты.

Нередко большие трудности вызывает разграничение хирургической инфекции кожи от гнойного поражения суставного протеза. Окончательный диагноз ставится по данным исследования аспирата из полости искусственного сустава и/или костного биоптата, взятого вблизи области соединения цемента с протезом.

Необходимо отметить, что инфекция сустава является одной из немногих неотложных ситуаций в ревматологии, требующей быстрой диагностики и интенсивного лечения, что позволяет избежать необратимых структурных изменений. Поэтому абсолютное большинство экспертов полагают, что «золотой стандарт» в ранней диагностике БА — это высокая настороженность врача, который должен **расценивать каждый острый моноартрит как инфекционный, пока не доказано обратное.**

Лечение

Лечение БА — комплексное, включающее антимикробную и симптоматическую терапию, дренаж инфицированной СЖ и лечебную физкультуру.

Антимикробную терапию проводят в течение первых 1–2 сут эмпирически с учетом возраста больного, клинической картины заболевания и результатов исследования мазков СЖ по Граму, в дальнейшем — с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (табл. 3, 4). Антибиотики следует вводить преимущественно парентерально, внутрисуставное их применение нецелесообразно.

Отсутствие положительной динамики через 2 сут диктует необходимость смены антибиотика. Сохраняющаяся повышенная СОЭ служит показанием к продлению сроков лечения, которое в среднем составляет 3–4 нед (иногда до 6 нед), но не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания.

Одним из диагностических признаков ДГИ в прошлом считалось значительное улучшение самочувствия

Таблица 3 Эмпирическая антибактериальная терапия БА (сводные данные)

Категории больных	Схемы лечения*
Новорожденные до 3 мес	а) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения + гентамицин 2,5 мг/кг 3 раза в сутки; б) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения + цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 ч <i>или</i> цефтриаксон 50 мг/кг в сутки; в) цефуросим 150 мг/кг в сутки в 3 введения
Дети до 14 лет	а) оксациллин 50–100 мг/кг в сутки в 4 введения + цефтриаксон 80 мг/кг (но не более 2 г/сут); б) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> : ванкомицин** 40 мг/кг в 2 введения (но не более 2 г/сут)
Взрослые и дети старше 14 лет (лечение назначают, исходя из результатов окрашивания по Граму): а) гроздьевидные колонии грамположительных кокков (вероятно, стафилококки) б) колонии грамположительных кокков в виде цепочек (вероятно, стрептококки) в) грамотрицательные палочки	а) оксациллин 2 г 4–6 раз в сутки; б) цефазолин 2 г 3 раз в сутки; в) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> : ванкомицин** 1 г 2 раза в сутки Ампициллин 2 г 4 раза в сутки а) ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки; б) цефтриаксон 1–2 г 2 раза в сутки; в) цефотаксим 2 г 3 раза в сутки
г) микроорганизмы не определяются	а) имипенем/циластатин 500 мг 4 раза в сутки; б) ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 4 раза в сутки; в) цефепим 2 г 2 раза в сутки

Примечание. * – все препараты вводятся внутривенно или внутримышечно; ** – вводить внутривенно медленно (!) в течение 60–120 мин.

больного после назначения пенициллинов. Однако эти средства для лечения гонококковых инфекций в настоящее время не применяются в связи с нарастающим количеством пенициллин-резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*.

Антибиотиками выбора для лечения гонококкового артрита являются цефалоспорины третьего поколения – цефтриаксон (1–2 г/сут внутривенно – в/в) или цефотаксим (3 г/сут в 3 введения в/в), назначаемые в течение 7–10 дней. В дальнейшем проводится пероральная терапия ципрофлоксацином (1000 мг/сут в 2 приема) или офлоксацином (800 мг/сут в 2 приема). У лиц моложе 18 лет и у больных с непереносимостью фторхинолонов назначают цефиксим (800 мг/сут внутрь в 2 приема). Сроки антибактериальной терапии гонококкового артрита должны составлять также не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания. Учитывая большую вероятность сопутствующей хламидийной инфекции, вышеуказанные схемы лечения следует дополнить приемом азитромицина (1 г внутрь однократно) или доксицилина (200 мг/сут внутрь в 2 приема в течение 7 дней).

Наряду с антимикробной терапией назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кетопрофен, нимесулид, мелоксикам и др.).

Дренаж инфицированного сустава производят (иногда по несколько раз в день) методом закрытой аспирации через иглу. С целью оценки эффективности лечения каждый раз выполняют подсчет лейкоцитов, окрашивание по Граму и посевы СЖ. Открытое хирургическое дренирование инфицированного сустава осуществляют при наличии следующих показаний:

- Инфицирование тазобедренного и, возможно, плечевого сустава.
- Остеомиелит позвонков, сопровождающийся сдавлением спинного мозга.
- Анатомические особенности, затрудняющие дренирование сустава (например, грудино-ключичное сочленение).
- Невозможность удаления гноя при закрытом дренировании через иглу из-за повышенной вязкости содержимого или спаечного процесса в полости сустава.

Таблица 4 Этиотропная антимикробная терапия БА (сводные данные)

Возбудитель	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты
MSSA*	Оксациллин или цефазолин	Клиндамицин
MRSA**	Ванкомицин	Линезолид
Стрептококки	Ампициллин ± аминогликозид	Ванкомицин или линезолид
Грамотрицательные палочки (кроме <i>Ps. aeruginosa</i>)	Цефтриаксон или цефотаксим	Фторхинолоны
<i>Ps. aeruginosa</i>	Цефтазидим или цефепим	Ципрофлоксацин или имипенем/циластатин
Анаэробы	Метронидазол	Клиндамицин или ампициллин/сульбактам

Примечание. * – метициллин-чувствительный *S. aureus*; ** – метициллин-резистентный *S. aureus*.

- Неэффективность закрытой аспирации (персистенция возбудителя или отсутствие снижения лейкоцитоза в СЖ).
- Сопутствующий остеомиелит, требующий проведения хирургического дренирования.
- Артрит, развившийся вследствие попадания инородного тела в суставную полость.
- Позднее начало терапии (более чем через 7 дней).

В течение первых 2 сут сустав иммобилизируют. Начиная с 3-го дня болезни осуществляют пассивные движения в суставе. К нагрузкам и/или активным движениям в суставе переходят после исчезновения артралгии.

В настоящее время общепринятым подходом к лечению ИПС считают сочетание хирургического вмешательства и этиотропной антибактериальной терапии. Выбор конкретного метода лечения определяется состоянием больного, коморбидной патологией, выраженностью и длительностью инфекционного процесса.

Основа хирургической тактики — решение вопроса о возможности сохранения или повторной установке эндопротеза. С этой позиции выделяют следующие категории оперативных вмешательств:

- ревизия/дебридмент с сохранением эндопротеза (как правило, при ранней ИПС);
- одно- или двухэтапное реэндопротезирование;
- прочие вмешательства (ревизия с удалением эндопротеза и резекционной артропластикой и др.);
- артродез;
- ампутация.

В процессе двухэтапного эндопротезирования активно применяют местную антибактериальную терапию пу-

тем добавления антибиотиков в костный цемент при установке спейсера или фиксации компонентов эндопротеза.

Этиотропная системная антибактериальная терапия является вторым важнейшим компонентом лечения ИПС. Основные схемы лечения представлены в табл. 5. В частности, при наличии ИПС стафилококковой этиологии применяют 2–6-недельные курсы парентеральной антибиотикотерапии в сочетании с пероральным приемом рифампицина (300–450 мг дважды в день). В дальнейшем лечение продолжают одним из антибиотиков, применяемых перорально (табл. 6). При этом общая длительность курса антибактериальной терапии должна составлять не менее 3 или 6 мес при локализации процесса в ТБС или КС соответственно. Эти же сроки лечения антибиотиками необходимо соблюдать у больных, которым повторное оперативное вмешательство на суставах противопоказано по тем или иным причинам (тяжесть общего состояния, высокий риск жизнеугрожающих осложнений, выраженная органная недостаточность и т. д.).

Профилактика

Профилактике ИПС подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых двух лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (РА, СКВ) или лекарственной/лучевой терапией, а также пациенты с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, инсулин-зависимый диабет 1-го типа, злокачественные новообразования) при выполнении у них разнообразных манипуляций, связанных с возможным нарушением целостности слизистой оболочки моче-

Таблица 5 Схемы этиотропной антимикробной терапии ИПС [21]

Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы	Примечания
Стафилококки метициллин-чувствительные	Оксациллин 1,5–2 г в/в 4–6 раз в сутки, или цефазолин 1–2 г в/в 3 раза в сутки, или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в, или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Рифампицин и другие препараты – см. текст
Стафилококки метициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	Даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Рифампицин и другие препараты – см. текст
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или ампициллин 12 г/сут в/в в 6 введений	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в, или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-резистентные	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	Линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или меропенем 1 г в/в 3 раза в сутки	Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или 400 мг в/в 2 раза в сутки, или цефтазидим 2 г в/в/ 3 раза в сутки	4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов
<i>Enterobacter</i> spp.	Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или эртапенем 1 г/сут в/в	Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки	4–6 нед
<i>Enterobacteriaceae</i>	В/в бета-лактамы (на основании чувствительности <i>in vitro</i>) или ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки		4–6 нед
Бета-гемолитические стрептококки	Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или цефтриаксон 2 г/сут в/в	Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин
<i>Propionibacterium acnes</i>	Пенициллин G 20 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или цефтриаксон 2 г/сут в/в	Клиндамицин 600–900 мг в/в 3 раза в сутки, или 300–450 мг внутрь 4 раза в сутки, или ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки	4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин

Таблица 6 Антимикробные препараты для длительного перорального приема при ИПС [21]

Возбудитель	Схемы выбора	Альтернативные схемы
Стафилококки метициллин-чувствительные	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки или цефадроксил 500 мг внутрь 2 раза в сутки	Клиндамицин 300 мг внутрь 4 раза в сутки или амоксициллин-клавуланат 625 мг внутрь 3 раза в сутки
Стафилококки метициллин-резистентные	Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки. Доксациклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки	
Бета-гемолитические стрептококки	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки
<i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки	Пероральная терапия бета-лактамами на основании результатов определения чувствительности <i>in vitro</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки	
<i>Propionibacterium</i> spp.	Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки	Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки. Доксациклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки

выводящего тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т. д.), или каких-либо урологических вмешательств у лиц с высоким риском бактериальной колонизации (длительно стоящие мочевые катетеры, стенты, задержка мочи, наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей или простатита, отведение мочи и т. д.).

В качестве стандартной схемы профилактики назначают ципрофлоксацин 500 мг, или левофлоксацин 500 мг, или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры. В случае непереносимости фторхинолонов применяют альтернативные схемы: а) ампициллин 2 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или б) ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 ч + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м. В обоих случаях введение препаратов завершают за 30–60 мин до процедуры [22].

Следует отметить, что ранее широко практиковавшаяся антибиотикопрофилактика ИПС перед стоматологическими манипуляциями в настоящее время признана нецелесообразной.

Прогноз

Прогноз — благоприятный при отсутствии серьезных фоновых заболеваний и своевременной адекватной антибиотикотерапии. В противном случае возникает необратимая утрата функции сустава, которая развивается

у 25–50% больных. По данным логистического регрессионного анализа, выполненного испанскими исследователями, факторами риска неудач в лечении БА являются инфекция *S. aureus* [относительный риск (ОР) = 2,39; $p=0,013$], развитие эндокардита как осложнения (ОР = 4,74; $p=0,029$), поражение суставов, проблемных для дренирования путем игольной аспирации (ОР = 2,33; $p=0,034$). Летальность при БА повышается у лиц старших возрастных категорий (ОР = 1,27; $p=0,005$), при наличии бактериемии (ОР = 27,66; $p=0,03$), СД (ОР = 15,33; $p=0,027$) и хронической почечной недостаточности (ОР = 81,27; $p=0,007$) [23]. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%.

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Balsa A, Martin-Mola E. Infectious arthritis: bacterial arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 885–93.
- Cook PP, Siraj DS. Bacterial arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes I, O'Dell JR, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 1876–90.
- Ohl CA, Forster D. Infectious arthritis of native joints. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2015. P. 1302–17.
- Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558–63 [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):558–63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
- Пичхадзе ИМ, Жадин АВ, Кузьменков ВА и др. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009;(3):45–50 [Pichhadze IM, Zhadin AV, Kuz'menkov VA, et al. Treatment of patients with pyoinflammatory complications after hip arthroplasty. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009;(3): 45–50 (In Russ.)].
- Colavite PM, Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014;20:19. doi: 10.1186/1678-9199-20-19
- Wang DA, Tambyah PA. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):275–89. doi: 10.1016/j.berh.2015.05.008

8. Maki DG. Risk for septic arthritis was increased in adults with incident diagnosis of gout. *Ann Intern Med.* 2015;163(12):JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-163-12-012
9. Lim SY, Lu N, Choi HK. Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2095-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev236
10. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1810-4. doi: 10.1136/ard.2011.152769
11. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):201-8. doi: 10.1016/S1521-6942(02)00125-0
12. Cucurull E, Espinosa LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:305-22. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70011-9
13. Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patient with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1819-25. doi: 10.1002/art.1780381215
14. Rodriguez-Bano J, del Toro MD, Lupion C, et al. [Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features, and outcome]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(10):614-20. doi: 10.1016/S0213-005X(08)75277-7
15. Müller M, Morawietz L, Hasart O, et al. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008;3:31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31
16. Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007;297(13):1478-88. doi: 10.1001/jama.297.13.1478
17. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanont 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
18. Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology.* 2015;54(2):231-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu416
19. Schäfer P, Fink B, Sandow D, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1403-9. doi: 10.1086/592973
20. Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011;26(8):1136-8. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.026
21. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803
22. De Froda SF, Lamin E, Gil JA, et al. Antibiotic prophylaxis for patients with a history of total joint replacement. *J Am Board Fam Med.* 2016;29(4):500-7. doi: 10.3122/jabfm.2016.04.150386
23. Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, et al. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Nov;34(11):1961-7. doi: 10.1007/s10067-014-2844-3

**Вопросы для самоконтроля
(допускается один вариант правильного ответа)**

1. Назовите основного возбудителя бактериального артрита
 - А. Гонококк
 - Б. Зелёный стрептококк
 - В. Синегнойная палочка
 - Г. Золотистый стафилококк
 - Д. Анаэробная флора
2. Применение каких препаратов рассматривается как значимый фактор риска септического артрита у больных РА?
 - А. Гидроксихлорохин
 - Б. Адалимумаб
 - В. Нимесулид
 - Г. Сульфасалазин
 - Д. Ацеклофенак
3. Укажите особенности течения бактериального артрита у «внутривенных» наркоманов
 - А. Острое начало
 - Б. Моноартикулярный тип поражения суставов
 - В. Частое поражение крупных суставов
 - Г. Частые поражения синдесмозов
 - Д. Все перечисленное верно
4. В каком из нижеперечисленных случаев признаки системной воспалительной реакции выражены очень слабо или отсутствуют?
 - А. Гонококковый артрит
 - Б. Отсроченная ИПС
 - В. Грибковый артрит
 - Г. Поздняя ИПС
 - Д. Бактериальный артрит при СД
5. Какое исследование дает наиболее значимые результаты в диагностике ИПС?
 - А. Анализ СЖ
 - Б. Компьютерная томография
 - В. Радиоизотопное сканирование
 - Г. Биопсия пораженных тканей
 - Д. ПЦР
6. Какой препарат рассматривается как средство выбора при вероятном диагнозе стрептококкового артрита?
 - А. Оксациллин
 - Б. Ципрофлоксацин
 - В. Ампициллин
 - Г. Ко-тримоксазол
 - Д. Метронидазол
7. Какова должна быть общая продолжительность курса антибактериальной терапии при ИПС ТБС?
 - А. 1 год
 - Б. 8 мес
 - В. 3 мес
 - Г. 2 нед
 - Д. 1 мес
8. Какой из препаратов применяют для профилактики ИПС?
 - А. Кларитромицин
 - Б. Ципрофлоксацин
 - В. Левомецитин
 - Г. Эритромицин
 - Д. Сульфадиметоксин

Ответы — на с. 223

Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Насонов Е.Л.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Усачева Ю.В.⁴,
Черняева Е.В.⁴, Устюгов Я.Ю.⁴, Улитин А.Б.⁴, Иванов Р.А.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
⁴198515 Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 11522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³41,



Насонов Е.Л. — научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук



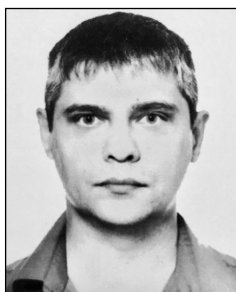
Мазуров В.И. — первый вице-президент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда, профессор, академик РАН, докт. мед. наук



Усачева Ю.В. — медицинский советник II категории по направлению «Аутоиммунные заболевания» ЗАО «БИОКАД»



Черняева Е.В. — директор клинической разработки по направлению «Аутоиммунные заболевания» ЗАО «БИОКАД»



Устюгов Я.Ю. — руководитель отдела экспериментальной биологии ЗАО «БИОКАД»



Улитин А.Б. — руководитель отдела разработки антител ЗАО «БИОКАД»



Иванов Р.А. — вице-президент по разработкам и исследованиям ЗАО «БИОКАД»

В статье проанализированы ключевые биологические эффекты цитокинов, играющих центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам — фактору некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкину 6 (ИЛ6), ИЛ17. Представлены данные доклинического изучения инновационных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разрабатываемых компанией ЗАО «БИОКАД»: BCD-085 — гуманизированные моноклональные антитела (мАТ) к ИЛ17, BCD-089 — человеческие мАТ к рецептору ИЛ6, BCD-121 — гуманизированные биспецифические мАТ против ФНО α и ИЛ17. Данные доклинического изучения доказывают специфическую активность препаратов в отношении подавления воспалительного процесса, низкую токсичность и хорошую переносимость животными, что позволило продолжить изучение препаратов у человека в ходе клинических исследований и открывает перспективы для эффективного и доступного лечения российских пациентов.

Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; 434A, Svyaz St., Strelna Settlement, Saint Petersburg 198515

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 27.02.2017

Ключевые слова: моноклональные антитела к ИЛ17; моноклональные антитела к рецептору ИЛ6; биспецифические моноклональные антитела к ФНО α и ИЛ17.

Для ссылки: 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):201-210.

DEVELOPMENTS OF RUSSIAN ORIGINAL BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Nasonov E.L.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Usacheva Yu.V.⁴, Chernyaeva E.V.⁴, Ustyugov Ya.Yu.⁴, Ulitin A.B.⁴, Ivanov R.A.⁴

The paper analyzes the key biological effects of cytokines that play a central role in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. Special attention is drawn to major proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and IL-17. There are data from a preclinical study of the innovative original biological agents (BAs) designed by the JSC «BIOCAD»: BCD-085, a humanized anti-IL-17 monoclonal antibody, BCD-089, a humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, and BCD-121, a humanized bispecific anti-TNF- α and anti-IL-17 monoclonal antibody. The preclinical findings prove the specific activity of the drugs in suppressing the inflammatory process, as well as the low toxicity and good tolerance in animals, which could justify investigation of the drugs during human clinical trials and open up prospects for effective and affordable treatment in Russian patients.

Key words: anti-IL-17 monoclonal antibodies; anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies; bispecific anti-TNF- α and anti-IL-17 monoclonal antibodies.

For reference: 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):201-210 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210>

Системные иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) — гетерогенная группа хронических воспалительных болезней человека, включающая ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА) и псориатический артрит (ПсА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), синдром Шёгрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит/дерматомиозит — ПМ/ДМ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1–3]. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом [4]. ИВРЗ — это не только наиболее тяжелые хронические заболевания человека, но и «модели» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза и подходов к фармакотерапии других распространенных форм неинфекционных заболеваний, в том числе атеросклеротического поражения сосудов, злокачественных новообразований и др. Изучение проблем иммунопатологии ИВРЗ находится в центре внимания ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в последние годы проводится в рамках двух основных направлений научных исследований: «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (№ 0514-2014-0002) и «Разработка концепции персонализированной медицины на основе инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (№ 0514-2014-0031),

входящих в программу фундаментальных исследований государственных академий наук (2013–2020).

По современным представлениям, в основе патогенеза ИВРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов — «дисбаланс» — (иммуно)регуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды (инфекции, нарушение микробиоты кишечника, курение, пародонтит, ожирение, гиповитаминоз D и др.). Особое внимание привлечено к основным «провоспалительным» цитокинам — фактору некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 и др., относительное преобладание синтеза которых над «анти-воспалительными» цитокинами (ИЛ4, ИЛ10, трансформирующий фактор роста β и др.) ассоциируется с развитием разнообразных локальных (поражение суставов) и системных (поражение почек, сердца, сосудов и др.) клинических проявлений, характерных для этих заболеваний [5, 6]. Фундаментальное значение в нарушении иммунной толерантности к собственным белкам при ИВРЗ играют дефекты Т-регуляторных (T_{рег}) клеток [7] и разнообразные эпигенетические дефекты, включающие метилирование ДНК, модификацию гистона и микроРНК [8]. Прогресс в изучении иммунопатологии ИВРЗ позволил идентифицировать наиболее важные «мишени» для терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — «провоспалительные» цитокины и некоторые мембранные молекулы иммунокомпетентных клеток (так называемые «иммунные контрольные точки» —

immune check points), играющие фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [9–12]. В последние годы специально разработано более 10 инновационных ГИБП (моноклональные антитела – мАТ – и рекомбинантные белки), ингибирующих активность перечисленных выше цитокинов и патологическую активацию Т- и В-клеток, их воспроизведенные формы, которые с успехом применяются в клинической практике для лечения ИВРЗ во всем мире, в том числе в России [9, 10]. Среди «провоспалительных» цитокинов наиболее изучена роль ФНО α , который считается доминирующим «провоспалительным» цитокином в патогенезе РА, анкилозирующего спондилита (АС) и ПсА, запуская продукцию других «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17) [13]. Фундаментальная роль ФНО α в реализации основных повреждающих процессов при РА, АС, ПсА и ряде других ИВРЗ обусловила разработку ингибиторов ФНО α , способных ингибировать биологические эффекты этого цитокина [9].

Наряду с ФНО α , не менее перспективными терапевтическими «мишенями» при ИВРЗ являются ИЛ6 и ИЛ17. Напомним, что что ИЛ6 – плеiotропный цитокин, который синтезируется многими «иммунными» клетками и проявляет широкий спектр провоспалительных биологических эффектов [14–17]. ИЛ6 осуществляет передачу внутриклеточного сигнала двумя путями: классическая сигнализация, обусловленная связыванием ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6 рецептором (Р), и транс-сигнализация (trans-signalling), механизмы которой определяются следующими факторами. Поскольку ИЛ6Р не имеет тирозинкиназного домена и не способен участвовать в передаче внутриклеточного сигнала, для чего необходим другой белок, представляющий собой мембранный гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа – gp130 (ИЛ6Р β -цепь, CD130). Принципиально важное значение имеет тот факт, что наряду с мИЛ6Р существует растворимая (р) форма ИЛ6Р (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого ADAM-17 и ADAM-10 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) и в меньшей степени альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК гена ИЛ6. Связывание рИЛ6Р с ИЛ6 приводит к образованию комплекса, который обладает способностью связываться с gp130 и 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. Полагают, 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 подавлении воспаления, гемопоэзе, метаболизме липидов, глюкозы и поддержании целостности эпителиального барьера. В то же время необходимо иметь в виду, что ИЛ6Р-зависимая классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании

Th17- и Th22-клеток, пролиферации Th1-клеток и подавлении образования Foxp3 T_{reg}-клеток. В настоящее время ингибция ИЛ6, в первую очередь с использованием химерных мАТ к ИЛ6-рецепторам – тоцилизумаба, рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении ИВРЗ [15, 16] (см. таблицу). Успешные результаты применения тоцилизумаба создали предпосылки для разработки других препаратов, которые в перспективе могут сформировать новый класс ГИБП – ингибиторы ИЛ6, что будет не менее важным достижением фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем создание ингибиторов ФНО α .

Семейство ИЛ17-цитокинов включает 6 основных лигандов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17D, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F [18, 19]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17А, который является «маркерным» цитокином Th17-типа иммунного ответа, играющего центральную роль в иммунопатогенезе ИВРЗ [20–22]. Наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.) и участвуют в регуляции врожденного иммунитета. ИЛ17 оказывает разнообразных (плейотропные) эффекты на различные клеточные

Спектр заболеваний, при которых продемонстрирована (или предполагается) эффективность мАТ к ИЛ6

Хронические заболевания	Острые заболевания с гиперцитокинемией
Аутоиммунные болезни - РА* - Ювенильный идиопатический артрит* - ССД** - Воспалительные миопатии - АНЦА-СВ - Ревматическая полимиалгия** - Гигантоклеточный артериит** - Артериит Такаясу** - Рецидивирующий полихондрит - СКВ - Аутоиммунная гемолитическая анемия - Гемофилия А - Нейромиелит зрительного нерва - Синдром Когана	- Синдром высвобождения цитокинов - Синдром системного воспалительного ответа - Септический шок - Гемофагоцитарный синдром - Синдром активации рофагов
Воспалительные заболевания - Болезнь Стилла взрослых - Амилоидоз А - RS3PE - Болезнь Бехчета - Увеит - Болезнь Крона - Аутовоспалительные синдромы - Легочная артериальная гипертензия - IgG4-ассоциированное заболевание	
Другие заболевания - Атеросклероз - Сахарный диабет 2-го типа - Атопический дерматит - Боковой амиотрофический склероз - Кахексия - Множественная миелома - Другие злокачественные опухоли	

Примечание. * – официальная регистрация; ** – эффективность продемонстрирована в РПКИ.

популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защита от инфекций) и патофизиологическое (хроническое иммунное воспаление) значение этого цитокина. Основная физиологическая функция Th17-клеток — иммунная защита организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный и слизистый барьеры. ИЛ17А (а также ИЛ17F), связываясь с ИЛ17R, экспрессирующимися на клетках, участвующих в развитии воспаления (эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах и хондроцитах и др.), индуцирует продукцию широкого спектра других «провоспалительных» цитокинов и хемокинов. Следует, однако, подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ22, интерферон γ — ИФН γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМ-КСФ) в отношении индукции и персистенции хронического воспаления. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ17 и ФНО α , поскольку ИЛ17 стабилизирует иРНК ФНО α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО α -рецепторов типа II на различных клетках, участвующих в ФНО-зависимом воспалении [20]. В настоящее время получены убедительные данные о важной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга ИВРЗ человека, включая РА, псориаз, СпА, ПсА, ССД, СШ, СКВ и др. [20–23]. На первый взгляд выглядит парадоксальным, но, хотя цитокины семейства ИЛ17 обладают широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов, при РА МАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6). В то же время при псориазе, ПсА и АС МАТ к ИЛ17А не только не уступают ингибиторам ФНО α , но даже превосходят их, а МАТ к ИЛ6 или его рецепторам малоэффективны или действуют только в отношении мышечно-скелетных проявлений при ПсА. Причины этого парадокса до конца не ясны. Предполагается, что это может быть связано с существованием определенных ИЛ17-зависимых субтипов РА, различной ролью цитокинов семейства ИЛ17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [24] и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ17А и других «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО α . Имеются данные о том, что ИЛ17А проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО α [25, 26]. Установлено, что «двойная» блокада ИЛ17 и ФНО α с помощью соответствующих антител к этим цитокинам более эффективно подавляет воспаление и деструкцию суставов при коллагеновом артрите у мышей, чем монотерапия каждым из них [27]. Примечательно, что у некоторых больных РА увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови ассоциируется с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α [28, 29], а на фоне лечения этими препаратами наблюдается парадоксальное нарастание числа Th17-клеток и синтеза р40 (общая субъединица ИЛ12 и ИЛ23) [29–31]. Создается впечатление, что ингибирование ФНО α не всегда контролирует Th17-тип иммунного ответа и даже может способствовать его активации [32]. Все это вместе взятое создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению

ИВРЗ, связанных с «двойной ингибцией» ИЛ17 и ФНО α с использованием инновационных биотехнологических методов, основанных на «конструировании» так называемых биспецифических антител [33]. Предварительные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биспецифические антитела, связывающие ИЛ17 и ФНО α , сильнее ингибируют синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ) и матриксные металлопротеиназы (ММП) в культуре синовиальных фибробластов, стимулированных ФНО α и ИЛ17, чем МАТ к ФНО α и ИЛ17 по отдельности [34]. В экспериментах на модели артрита у ФНО-трансгенных мышей установлено, что эти антитела эффективно подавляют воспаление и деструкцию суставов. В настоящее время в процессе разработки и клинической апробации находятся несколько биспецифических антител к ИЛ17/ФНО α , в том числе АВТ-122, включающие двойной вариабельный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНО α , а другой — против ИЛ17, и COVA322 — рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНО α и фуомера (небольшой, с молекулярной массой 7 кДа, глобулярный белок), связывающего с высокой аффинностью ИЛ17А.

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД» — одна из немногих в мире компаний полного цикла создания лекарственных препаратов, от поиска молекулы до массового производства. Деятельность компании сосредоточена на разработке оригинальных и воспроизведенных (биоаналоги) препаратов в следующих терапевтических областях: онкология и аутоиммунные заболевания. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся оригинальные ГИБП для лечения ИВРЗ. К ним относятся: BCD-085 — гуманизированное МАТ к ИЛ17, BCD-089 — человеческое МАТ к рецептору ИЛ6, BCD-121 — гуманизированное биспецифическое МАТ против ФНО α и ИЛ17.

Препарат BCD-085 (моноклональное антитело к интерлейкину 17)

Препарат BCD-085 представляет собой МАТ к ИЛ17А, состоящее из гуманизированных тяжелых и человеческих легких цепей. Антитело обладает высокой специфичностью к ИЛ17А. Аффинность препарата, определяемая термодинамической константой диссоциации (KD) комплекса BCD-085–ИЛ17А, составила $1,0 \cdot 10^{-12}$ моль/л, что говорит о высоком средстве препарата и цитокина. Модифицированный Fc-фрагмент антитела прочно связывается с неонатальным Fc-рецептором человека (FcRn), KD комплекса препарата BCD-085–FcRn составила $4,36\text{--}4,83 \cdot 10^{-10}$ моль/л, что увеличивает время нахождения молекулы в организме и позволяет снизить дозу препарата. Направленной модификации подвергся CDR-регион антитела, что потенциально обеспечивает препарат низкой иммуногенностью.

Препарат BCD-085 прошел полный комплекс доклинических исследований и показал, что обладает специфической активностью *in vitro* и *in vivo*, низкой иммуногенностью, хорошо переносится животными и обладает низкой токсичностью. Специфическую активность BCD-085 *in vitro* определяли методом ингибирования ИЛ17А-зависимой продукции ИЛ6 в культуре клеток

НТ1080. Количество высвобожденного ИЛ6 в клеточных супернатантах определяли иммуоферментным методом. Было показано, что препарат BCD-085 вызывает дозозависимое ингибирование продукции ИЛ6 культурой клеток НТ 1080 в присутствии ИЛ17. Константа полумаксимального ингибирования (IC_{50}) BCD-085 составила около 6 нг/мл, или 40 рМ (при расчетной молекулярной массе антитела около 150 кДа). Если сравнивать IC_{50} препаратов того же класса: IC_{50} секукиномаба составляет 300–500 рМ, иксекизумаба – 50 рМ, – то, вероятно, эффективная схема дозирования нового препарата будет наиболее близка иксекизумабу. Специфическая противовоспалительная активность препарата *in vivo* была продемонстрирована на моделях аутоиммунного энцефаломиелита и коллаген-индуцированного артрита у яванских макак (*Macaca fascicularis*), которые являются чувствительным к действию препарата видом животных. На модели аутоиммунного энцефаломиелита (экспериментальная модель рассеянного склероза) оценивали динамику клинических признаков нейродегенеративных поражений, динамику Т-лимфоцитов, гистологические изменения на фоне введения препарата BCD-085 в дозах 8 и 40 мг/кг еженедельно на протяжении 4 нед. Животные были поделены на три группы (по три самца в каждой): в 1-й группе препарат BCD-085 вводился в дозе 8 мг/кг; во второй – 40 мг/кг; третья группа – контроль (плацебо – ПЛ). Групповое значение динамики выраженности клинических признаков представлено на рис. 1.

На фоне введения препарата BCD-085 отмечено уменьшение балла клинических проявлений нейродегенеративного процесса, отсутствие нарастания числа Т-лимфоцитов в периферической крови животных, при гистологическом исследовании снижение выраженности характерных нейродегенеративных изменений в паренхиме и оболочке головного и спинного мозга. В другом эксперименте, на лабораторной модели РА (коллаген-индуцированном артрите), изучали противовоспалительную активность BCD-085. Яванским макакам в двух группах вводили препарат BCD-085 в дозах 4 и 8 мг/кг еженедельно на протяжении 4 нед, животные третьей группы получали ПЛ, каждую группу составляло 4 животных. Для оценки воспаления измеряли площадь сустава, данные для 16 суставов каждого животного использовали для расчета значения процента площади воспаления (ППВ); также проводилось гистологическое изучение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной групп приведена на рис. 2.

Для всех животных групп, в которых вводился препарат BCD-085, были показаны более низкие значения ППВ суставов для всех временных точек исследования, в сравнении с животными контрольной группы. При гистологическом исследовании пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов животных хрящевая ткань и синовиальные оболочки не имели признаков поражения и воспалительной реакции. Таким образом, в обоих экспериментах введение препарата BCD-085 подавляло выраженность и интенсивность дегенеративных изменений, снижало активность воспаления. BCD-085 не вызывал токсических эффектов как при однократном, так и при многократном введении обезьянам, а также не об-

ладал местнораздражающим и иммуотоксическим действием. Эксперименты на клеточных тест-системах не обнаружили мутагенного и алергизирующего эффекта препарата.

В клиническом исследовании I фазы была охарактеризована фармакокинетика препарата при однократном подкожном введении в разных дозах здоровым добровольцам, а также показан благоприятный профиль безопасности. Включение добровольцев в исследование выполнялось последовательно, препарат BCD-085 вводился однократно в возрастающих дозах. Наблюдение за состоянием добровольцев осуществлялось на протяжении 71 дня с момента введения препарата и включало в себя комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Ввиду отсутствия случаев дозолимитирующей токсичности в общей сложности в исследование было включено 22 добровольца мужского пола; по данным анамнеза, стандартных клинических, лабораторных и инструмен-

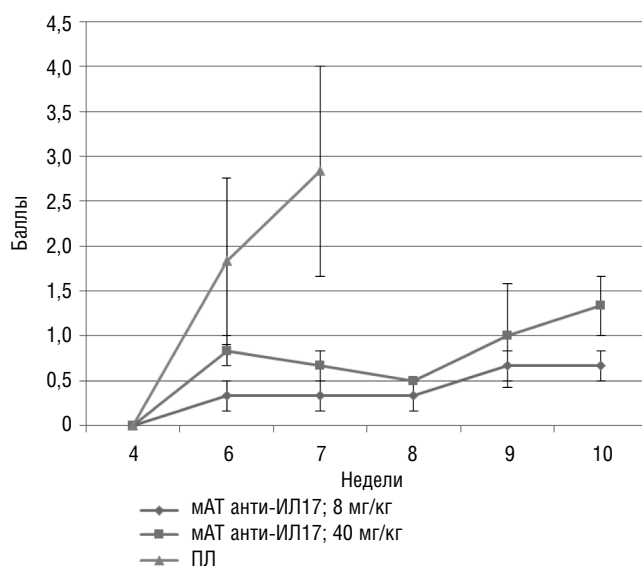


Рис. 1. Выраженность клинических признаков нейродегенеративных поражений в эксперименте на яванских макаках на модели экспериментального энцефаломиелита (МАТ анти-ИЛ17 – препарат BCD-085)

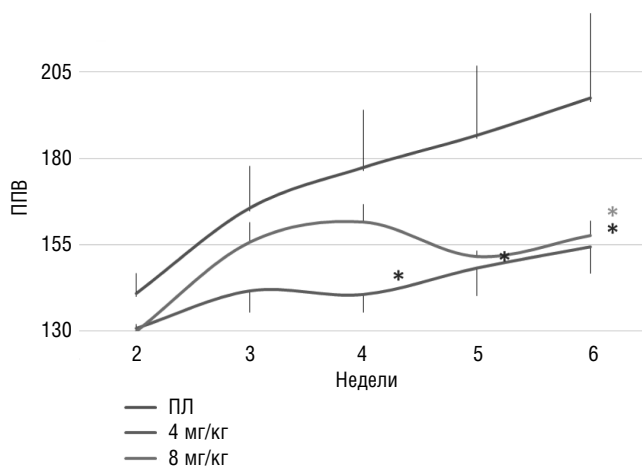


Рис. 2. Изменение значения ППВ суставов яванских макак в экспериментальных и контрольной группах животных. * – значение достоверно отличается от значения контрольной группы

тальных методов обследования каждый из включенных в исследование добровольцев имел верифицированный диагноз «здоров».

Исследуемый препарат характеризовался хорошей переносимостью. Большинство нежелательных явлений (НЯ) относилось к отклонениям лабораторных показателей (отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови), характеризовались первой степенью тяжести и, по мнению исследователей, имели связь с исследуемым препаратом, классифицированную как «возможную». Местных реакций не зафиксировано. Не зарегистрировано явлений дозозамещающей токсичности. Наиболее распространенными НЯ были нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, представленные повышением активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, зафиксированные у 9,09% включенных в исследование добровольцев. Реже встречались нарушения со стороны крови и лимфатической системы (один эпизод нейтропении). Общее число зарегистрированных НЯ составило 6 (27,27%), НЯ, не отвечающих критериям серьезных (СНЯ), — 5 (22,73%). В ходе исследования было зарегистрировано одно СНЯ, представленное закрытой черепно-мозговой травмой (сотрясением головного мозга), возникшее у добровольца в результате ДТП и не имевшее связи с исследуемым препаратом. Степень тяжести СНЯ была расценена исследователями как третья. Летальных исходов на протяжении исследования зарегистрировано не было.

Исследование фармакокинетики у человека включало определение стандартных фармакокинетических показателей, позволяющих охарактеризовать распределение и выведение исследуемого препарата из организма при условии его однократного подкожного введения: AUC_{0-1344} [площадь под кривой «концентрация—время», AUC — от англ. «area under curve», от момента введения препарата до 1344 ч (57 дней) после введения]; $AUC_{0-\infty}$ (до бесконечности); C_{max} (максимальная концентрация МАТ против ИЛ17 в сыворотке крови); T_{max} (время достижения максимальной концентрации); $T_{1/2}$ (период полувыведения); K_{el} (константа скорости элиминации); CL (общий клиренс). Дополнительно были рассчитаны среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT) и суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата в организме (AUMC). Показано, что концентрация препарата BCD-085 нарастает прямо пропорционально введенной дозе, достигая своего максимума в интервале 55–211 ч (в среднем 168 ч, т. е. к концу 1-й недели наблюдения), и затем постепенно снижается, при этом время элиминации препарата из организма здоровых добровольцев не зависит от количества введенного исследуемого вещества и является стандартным для препаратов МАТ, составляя в среднем 15–22 дня. Аналогичные результаты ранее были получены для наиболее близкого в отношении препарата BCD-085 аналога, препарата икзекизумаб («Элай Лилли»). Так же, как и в случае BCD-085, период полувыведения икзекизумаба варьировал от 14 до 16 дней, а максимальная концентрация и площадь под кривой «концентрация — время» имели дозозависимый характер [23]. Учитывая установленную в ходе исследования безопасность всех исследованных доз, а также данные предшествовавших испытаний биологической активности препарата BCD-085 в условиях *in vitro*, в рамках последующей клинической разработки препарата BCD-085 планируется изучить терапевтические эффекты его использования в ди-

апазоне доз от 40 до 120 мг. При этом, учитывая характер фармакокинетики, при использовании препарата BCD-085 по показаниям, характеризующимся активным воспалительным процессом, с целью максимально быстрого достижения терапевтического эффекта желательным применением нагрузочного алгоритма (еженедельное введение в течение 1-го месяца лечения с последующим поддерживающим использованием 1–2 раза в месяц).

Полученные результаты позволили продолжить клинические исследования II фазы у пациентов с псориазом, ПсА, СпА. В сентябре 2016 г. начато международное многоцентровое сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование (РПКИ), направленное на установление терапевтически эффективной дозы препарата BCD-085 при его многократном применении у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. В исследование планируется включить 120 пациентов, у которых предшествовавшее системное лечение, в том числе использование ингибиторов ФНО α или ультрафиолетовое облучение, оказалось неэффективным или которые являются кандидатами для такого лечения. Пациенты будут получать препарат в дозах 40; 80; 120 мг еженедельно первые 3 нед, затем 1 раз в 2 нед до 10-й недели (всего 7 введений), группа контроля будет получать ПЛ. Основной конечной точкой исследования является число пациентов, достигших PASI75 к 12-й неделе лечения, в каждой группе. Дополнительно будут оценены критерии безопасности (доля пациентов, у которых развились НЯ, СНЯ, местные реакции), фармакокинетика, иммуногенность. Учитывая запланированный размер выборки (120 человек с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени), для соблюдения оптимальных сроков проведения клинического исследования набор пациентов будет проводиться в таких ключевых центрах России и Белоруссии, как «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и др.

В октябре 2016 г. началось международное многоцентровое РПКИ эффективности и безопасности многократного подкожного введения различных доз препарата BCD-085 больным активным АС. Планируется определить терапевтически эффективную и безопасную дозу препарата BCD-085 при его многократном использовании у больных активным АС. Предполагается включение в исследование 88 взрослых больных АС. Пациенты в каждой группе будут получать 40; 80 или 120 мг препарата BCD-085 еженедельно в течение первых 3 нед, затем 1 раз в 2 нед до 12-й недели включительно, в группе контроля будет использоваться ПЛ. Первичной конечной точкой исследования является доля больных, достигших ASAS20 к 16-й неделе лечения в каждой группе. Также на протяжении исследования будут оцениваться показатели активности и функциональных нарушений по индексам BASDAI, BASFI, ASDAS-CPB, BASMI, MASES, SF-36, профиль безопасности по доле пациентов с НЯ, СНЯ, показатели фармакокинетики, иммуногенность. Исследование будет проводиться на клинических базах России и Белоруссии, в таких центрах, как «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», «Иркутская городская клиниче-

ская больница №1», «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», «Казанский государственный медицинский университет», «Витебская областная клиническая больница» и др.

Препарат BCD-089 (моноклональное антитело к рецептору интерлейкина 6)

Препарат BCD-089 является мАТ к α -субъединице рецептора ИЛ6. Препарат представляет собой человеческое антитело с молекулярной массой около 150 кДа. В тестах *in vitro* специфическая активность препарата сравнивалась с препаратом Актемра® (МНН: тоцилизумаб, «Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Специфическую активность препарата BCD-089 определяли с помощью антипролиферативного теста на культуре клеток В-лимфоцитов человека (DS-1), вызывая ингибирование роста клеток в культуре клеток DS-1 в присутствии мАТ против рецептора ИЛ6. Препарат BCD-089 оказывает антипролиферативное действие на культуру клеток DS-1, вызывая дозозависимое ингибирование роста клеток. Относительная специфическая активность образцов препарата BCD-089, измеренная относительно коммерческого препарата Актемра®, составляет от 90,95 до 125,76%. Препарат BCD-089 специфически связывается с антигеном рИЛ6Р и обладает высокой термодинамической константой связывания порядка от $3,42 \cdot 10^{-10}$ до $3,93 \cdot 10^{-10}$, препарат Актемра® обладает термодинамической константой связывания порядка $2,33 \cdot 10^{-8}$. Таким образом, препарат BCD-089 обладает большей аффинностью к растворимой форме рецептора ИЛ6 по сравнению с препаратом Актемра®. BCD-089 обладает более высоким сродством к неонатальному рецептору FcRn (KD составляет от $8,33 \cdot 10^{-10}$ до $9,54 \cdot 10^{-10}$), чем тоцилизумаб (KD составляет $1,9 \cdot 10^{-8}$), что обуславливает вероятно более продолжительное действие препарата BCD-089. Изучение антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC) и комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (CDC) препарата BCD-089 проводили в сравнении с препаратом Актемра®. В методике определения ADCC в качестве клеток-мишеней использовали линию клеток В-лимфоцитов человека DS-1 (ATCC, США, кат. № CRL-11102), экспрессирующих рецептор ИЛ6, в качестве эффекторных клеток использовали мононуклеарные клетки крови человека. Оба антитела не вызывали дозозависимого лизиса клеток-мишеней в присутствии эффекторных клеток, исследование подтверждает отсутствие или очень слабую ADCC у BCD-089. CDC проверяли на линии клеток В-лимфоцитов человека DS-1 (ATCC, США, кат. № CRL-11102), экспрессирующих рецептор ИЛ6. В качестве источника комплемента использовали Normal Human Serum Complement (Quidel). В результате исследования не выявлено опосредованного комплементом лизиса клеток DS-1 в присутствии BCD-089 и контрольного антитела тоцилизумаб, что подтверждает отсутствие или очень слабую CDC у исследованных образцов. Фармакодинамическая активность препарата BCD-089 оценивалась при многократном введении яванским макакам (*Macaca fascicularis*) на модели коллаген-индуцированного артрита, определялась минимальная эффективная доза препарата. Препарат вводили в дозах 1,0 мг/кг (4 животных), 4,0 мг/кг (4 животных), 10,0 мг/кг (4 животных), 20,0 мг/кг (4 животных) подкожно один раз в неделю на протяжении 7 нед. Эксперимент длился 11 нед. В течение всего срока эксперимента проводили оценку состояния

животных и выраженности воспалительной реакции, ППВ 16 мелких суставов. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной групп приведена на рис. 3.

Из представленных данных видно, что при введении препарата BCD-089 есть прямое дозозависимое изменение выраженности воспалительной реакции. Начиная с 9-й недели эксперимента ППВ у животных контрольной группы становится значимо больше, чем во всех экспериментальных группах, что сохраняется до момента окончания эксперимента (11-я неделя). Таким образом, достоверно меньшие значения оцениваемого параметра в группах 10,0 и 20,0 мг/кг на более ранних сроках могут свидетельствовать о большей эффективности препарата в данных дозах, в сравнении с 1,0 и 4,0 мг/кг. Значимые различия выраженности воспалительной реакции у животных контрольной и экспериментальных групп свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии исследуемого препарата в рамках используемой модели коллаген-индуцированного артрита на нечеловекообразных приматах. Зависимость значения ППВ от дозы вводимого препарата на момент окончания эксперимента (11-я неделя) представлена на рис. 4.

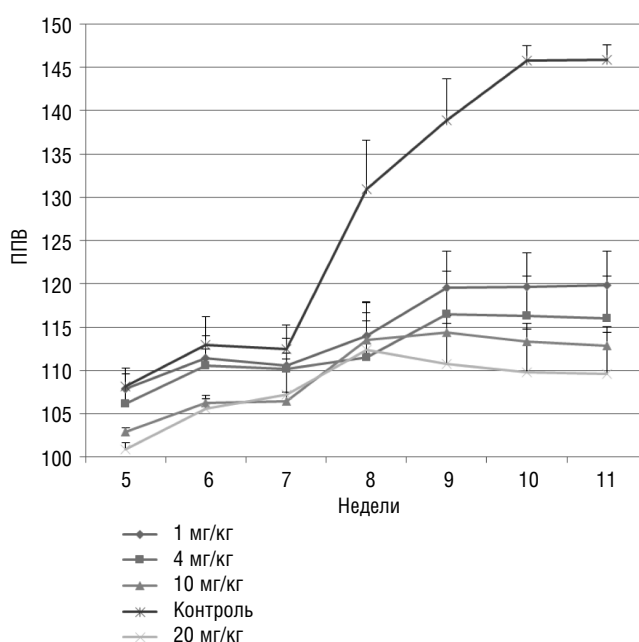


Рис. 3. Динамика значения ППВ (среднее арифметическое значение для групп)

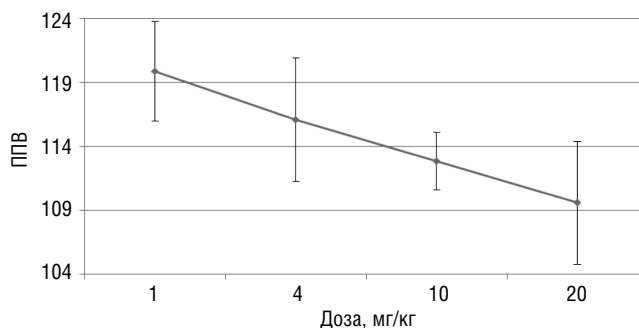


Рис. 4. Зависимость значения ППВ от дозы препарата BCD-089 для экспериментальных групп на момент окончания исследования

Проведенное гистологическое исследование показало, что препарат BCD-089 значительно снижает выраженность воспалительных и дегенеративных изменений хрящевой ткани в дозах 10,0 и 20,0 мг/кг. Исходя из этого, доза с минимальным предполагаемым биологическим эффектом препарата BCD-089 составляет 10 мг/кг. Препарат обладал хорошей переносимостью, низкой токсичностью при однократном и многократном введении.

Таким образом, препарат BCD-089 обладает рядом преимуществ. Препарат содержит только человеческий белок, в связи с чем ожидается низкая иммуногенность; низкая антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность (CDC) обусловлены низкой аффинностью константной части антитела к гамма-рецепторам иммуноглобулина G. Высокая специфичность и прочность связывания препарата с растворимым рецептором ИЛ6, неонатальным Fc-рецептором человека (за счет мутаций в CH₃-домене), по сравнению с тоцилизумабом, вероятно, обуславливают более продолжительное действие препарата BCD-089; следовательно, можно ожидать меньшей кратности инъекций при большей или равной по сравнению с аналогами эффективности.

В настоящее время эффекты применения препарата BCD-089 определяются в рамках I фазы клинических испытаний у здоровых добровольцев. Планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата в ходе клинических исследований в популяции больных различными ревматическими заболеваниями.

Препарат BCD-121 (биспецифическое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли и интерлейкину 17)

Разработано инновационное лекарственное средство на основе биспецифического МАТ к ФНО α и к ИЛ17 — BCD-121. Специфическая активность BCD-121 *in vitro* определялась по его способности блокировать ФНО α -зависимую цитотоксичность на клеточной линии WENI-13VAR (ATCC, кат. № CRL-2148)

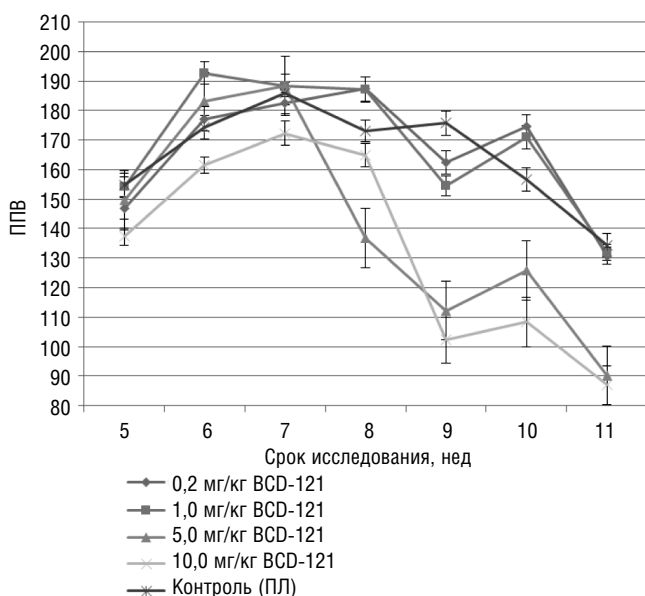


Рис. 5. Динамика значения ППВ (среднее арифметическое значение и среднеквадратичная ошибка среднего для групп)

и ИЛ17А-зависимую продукцию ИЛ6 на клеточной линии HT1080 (ATCC, кат. № CCL-121), специфическая активность оценивалась в сравнении с препаратом Хумира® и МАТ к ИЛ17 (ЗАО «БИОКАД») соответственно. Было показано, что препарат BCD-121 блокирует ФНО α -зависимую цитотоксичность на клеточной линии WENI-13VAR и ингибирует ИЛ17А-зависимую продукцию ИЛ6. Относительная специфическая активность препарата BCD-121 в отношении ФНО α , измеренная относительно препарата Хумира®, составила от 379,97 до 396,84%. Относительная специфическая активность препарата BCD-121 в отношении ИЛ17, измеренная относительно МАТ к ИЛ17, составила от 183,11 до 323,91%. Таким образом, проведенные физико-химические исследования показали, что препарат BCD-121 обладает специфической активностью в части против ФНО α в 4 раза выше в сравнении с адалимумабом и в части против ИЛ17 в 2–3 раза выше в сравнении с МАТ против ИЛ17. Препарат BCD-121 специфически связывается с антигеном ФНО α , аффинность комплекса антитело–антиген имеет значения $<10^{-12}$ М, также препарат связывается с ИЛ17А, аффинность комплекса антитело–антиген имеет значения $<10^{-12}$ М. BCD-121 обладает высоким сродством к неонатальному рецептору FcRn (KD составляет $1,22 \cdot 10^{-8}$), с той же константой диссоциации, что и адалимумаб (KD = $1,18 \cdot 10^{-8}$). Изучение ADCC и CDC препарата BCD-121 проводили в сравнении с препаратом Хумира®. В исследовании ADCC на клеточной линии Jurkat-тмФНО- α cl.8 препарат BCD-121 не обладал ADCC, не выявлено опосредованного комплементом лизиса клеточной линии Jurkat-тмФНО- α cl.8 в присутствии препарата BCD-121. В исследовании *in vivo* на модели коллаген-индуцированного артрита препарат продемонстрировал специфическую противовоспалительную активность и низкую токсичность. В эксперименте были использованы четыре дозы препарата: 0,2 мг/кг (4 животных); 1,0 мг/кг (4 животных); 5,0 мг/кг (4 животных); 10,0 мг/кг (4 животных), в качестве ПЛ — ацетатный буферный раствор в эквивалентном объеме (4 животных). Введение препарата проводили на 5, 6, 7, 8, 9, 10-й неделях исследования (период введения препарата — 42 дня). Эксперимент длился 11 нед. В течение эксперимента проводили оценку состояния животных, динамики воспалительного ответа и выраженности деструктивных изменений суставных поверхностей, в зависимости от используемой дозы препарата BCD-121. Зависимость среднего значения ППВ от срока эксперимента для экспериментальных и контрольной групп приведена на рис. 5.

Из представленных экспериментальных данных видно дозозависимое изменение выраженности воспалительной реакции: при введении исследуемого препарата в дозах 5,0 и 10,0 мг/кг наблюдалась выраженная специфическая противовоспалительная активность BCD-121. При проведении гистологического исследования суставных поверхностей также было отмечено прямое дозозависимое изменение выраженности повреждения хрящевой ткани. Основываясь на приведенных данных, полученных в ходе исследования фармакодинамики препарата BCD-121 на модели коллаген-индуцированного артрита на приматах (*Macaca fascicularis*), определена минимальная доза с выраженной специфической противовоспалительной активностью — 5 мг/кг. В ходе эксперимен-

та не было зарегистрировано токсических, местнораздражающих действий препарата.

Полученные данные подтверждают специфическую активность препарата в отношении воспалительного процесса, низкую токсичность, что позволило продолжить исследование у людей в I фазе клинических исследований. II фаза клинических исследований планируется во 2-м полугодии 2017 г., в них будет определена эффективная и безопасная доза препарата у больных ИВРЗ.

Таким образом, разработанный в ЗАО «БИОКАД» препарат МАТ к ИЛ17 (BCD-085) является инновационным биотехнологическим продуктом. Его физико-химические, биологические, фармакокинетические и токсикологические свойства охарактеризованы в рамках ряда доклинических испытаний и клинического исследования I фазы у здоровых добровольцев. В ходе исследования II фазы планируется установить терапевтическую дозу препарата, а также получить данные о профиле безопасности, фармакокинетики и иммуногенности его многократного применения у пациентов с псориазом, АС. Данные, полученные по завершении исследования II фазы, будут обладать высокой научной ценностью и, возможно, помогут внедрить в медицинскую практику новый высокоэффективный препарат для лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний.

В ходе доклинического изучения препарата BCD-089 было показано, что препарат обладает не меньшей специфической активностью, чем препарат Актелма®, и теоретически более продолжительным действием. Препарат

BCD-089 подавлял продукцию противовоспалительных цитокинов в тестах *in vitro*, достоверно уменьшал интенсивность суставного воспаления при коллаген-индуцированном артрите и обладал благоприятным профилем его безопасности. После успешного завершения клинических испытаний препарат может применяться при ряде аутоиммунных заболеваний.

Доклиническое изучение российского биспецифика BCD-121 также демонстрирует противовоспалительную активность препарата в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность BCD-121 в отношении мишеней ФНОα и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у моноцитокиновых блокаторов адалимумаба и МАТ к ИЛ17. Планируется дальнейшее изучение препарата в ходе клинических исследований.

Таким образом, спектр разрабатываемых компанией ЗАО «БИОКАД» инновационных ГИБП открывает перспективы для эффективного и доступного лечения российских пациентов.

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 и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290-331].
2. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797-808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
3. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
4. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases — Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
5. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenetic mechanisms of systemic autoimmune diseases. *Lancet*. 2013;382:819-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
7. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Alexandrova 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
8. Wang Z, Wang Z, Lu Q. Epigenetic alterations in cellular immunity: new insight into autoimmune diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41:645-60. doi: 10.1159/000457944
9. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
10. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-Пресс; 2013; 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
11. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67:280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
12. Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity. *Immunity*. 2016 May 17;44(5):1034-51. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.017
13. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;12:49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
14. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni.3153
15. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
16. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических

- заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. 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
17. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol* 2015;27:21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081
18. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311-21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240
19. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
20. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
21. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
22. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
23. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944
24. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
25. Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa I, et al. Tumor necrosis factor-interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 β , and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: rationale for combination treatment during arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2329-39. doi: 10.1002/art.30418
26. Zwerina K, Koenders M, Hueber A, et al. Anti IL-17A therapy inhibits bone loss in TNF- α -mediated murine arthritis by modulation of the T-cell balance. *Eur J Immunol*. 2012;42:413-23. doi: 10.1002/eji.201141871
27. Notley CA, Inglis JJ, Alzabin S, et al. Blockade of tumor necrosis factor in collagen-induced arthritis reveals a novel immunoregulatory pathway for TH1 and TH17 cells. *J Exp Med*. 2008;205:2491-7. doi: 10.1084/jem.20072707
28. Chen D, Chen Y, Chen H, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;13:R126. doi: 10.1186/ar3431
29. Alzabin S, Abraham S, Taher T, et al. Incomplete responses of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1741-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
30. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TH17 cells, but not TH1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63:73-83. doi: 10.1002/art.30093
31. Aerts NE, de Knop KJ, Leysen J, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2264-72. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
32. Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
33. Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
34. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896

Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите

Кондратьева Л.В., Попкова 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: Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

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

Поступила 15.01.16

В обзоре литературы рассматриваются различные аспекты сочетания ревматоидного артрита (РА) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса). Обсуждаются распространенность, генетическая предрасположенность, сходство патогенеза и клинических симптомов, а также способность органоспецифичных аутоантител (антител к тиреоидной пероксидазе, антител к тиреоглобулину) и гипотиреоза влиять на течение РА и риск кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; тиреоидит Хашимото; болезнь Грейвса; антитела к тиреоидной пероксидазе; антитела к тиреоглобулину; гипотиреоз; кардиоваскулярные заболевания.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ. Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):211-217.

AUTOIMMUNE DISEASES AND THYROID DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Kondratyeva L.V., Popkova T.V.

The literature review deals with various aspects of the concurrence of rheumatoid arthritis (RA) and autoimmune thyroid diseases (Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease). It discusses the prevalence, genetic predisposition, similarity of pathogenesis and clinical symptoms, as well as the ability of organ-specific autoantibodies (anti-thyroid peroxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies) and hypothyroidism to affect the course of RA and the risk of cardiovascular complications.

Key words: rheumatoid arthritis; autoimmune thyroid disease; Hashimoto's thyroiditis; Graves' disease; anti-thyroid peroxidase antibodies; anti-thyroglobulin autoantibodies; hypothyroidism; cardiovascular diseases.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV. Autoimmune diseases and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):211-217 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-211-217>

Аутоиммунные заболевания (АЗ) человека можно условно разделить на две группы: системные и органоспецифические. К первой категории относится ревматоидный артрит (РА), характеризующийся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Развитие иммунопатологического процесса при РА сопровождается дефектом В-клеточной толерантности, приводящим к синтезу аутоантител (ревматоидного фактора — РФ; антител к цитруллинсодержащим белкам), которые, прямо или опосредованно, через образование иммунных комплексов, активируя систему комплемента и лимфоциты, индуцируют воспаление и деструкцию тканей. Кроме того, В-лимфоциты способны презентировать антигены Т-клеткам, индуцировать их активацию, а также осуществлять синтез цитокинов [2].

Ключевую роль в патогенезе РА играют также CD4+ Т-хелперы (Th), вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов. Важной особенностью активации CD4+ Т-лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [3].

Яркими представителями второй группы являются АЗ щитовидной железы (ЩЖ): хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), который называют также хроническим лимфоцитарным тиреоидитом или тиреоидитом Хашимото, и диффузный токсический зоб (ДТЗ), для которого в англоязычных странах нередко применяется термин «болезнь Грейвса», а в немецкой и русской литературе — «базедова болезнь».

Существуют доказательства генетического сходства АЗЩЖ и РА. В качестве возможных причин атипичного иммунного ответа обсуждаются мутации в генах *PTPN22*, *CD40*, *CTLA4*, наличие определенных аллелей HLA-DR [4–6]. Интересно, что одним из факторов риска как РА, так и АЗЩЖ является курение [6, 7]. Кроме того, важное влияние, по-видимому, оказывают гормоны, поскольку для ХАИТ и ДТЗ, как и для большинства АЗ, характерен половой диморфизм — этими заболеваниями страдают примерно 5–15% женщин и только 1–5% мужчин [8, 9].

Патогенез АЗЩЖ, как и РА, тесно связан с дисбалансом иммунной системы. Развитие ХАИТ традиционно соотносят преимущественно с Th1-иммунным ответом [10, 11]. Под воздействием провоспалительных Th1-цитокинов происходит экспрессия ли-

гандов и рецепторов (фактора некроза опухоли α – ФНО α , FasL и TRAIL), активирующих апоптоз фолликулярных клеток ЩЖ, что приводит к постепенному прогрессированию гипотиреоза [12]. При ДТЗ большую роль играют Th2-цитокины, активирующие антиапоптотические молекулы Bcl-2 и ингибирующие экспрессию Fas/FasL, что защищает тиреоциты от апоптоза, но увеличивает гибель цитотоксических лимфоцитов, инфильтрирующих ткань ЩЖ [10, 12].

При ДТЗ в ткани ЩЖ увеличивается экспрессия РНК интерлейкина 4 (ИЛ4) и ИЛ10, при ХАИТ – интерферона γ (ИФН γ) и ИЛ2, в обоих случаях – ФНО α , ИЛ6 [10]. В клетках иммунной системы и фолликулярных клетках при АЗЩЖ продемонстрировано наличие множества других цитокинов: ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ14, ИЛ16. Клинические проявления зависят от их баланса, поскольку цитокины могут прямо воздействовать на тиреоциты, вызывать функциональные нарушения, а также стимулировать продукцию оксида азота и простагландинов, усиливая воспалительный ответ [13–16].

Для АЗЩЖ характерен также дефект В-клеточной толерантности и, как следствие, синтез аутоантител, в первую очередь органоспецифических, включая антитела к тиреоглобулину (аТГ), к тиреопероксидазе (аТПО), к рецепторам тиреотропного гормона (аТТГ) [17]. Однако нередко в крови больных АЗЩЖ обнаруживаются и другие антитела, в том числе РФ, антинуклеарный фактор, антитела к Ro [18–20]. При ДТЗ аутоантитела способны стимулировать тиреоциты, что приводит к развитию гипертиреоза.

Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие об эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), например ритуксимаба и тоцилизумаба, в лечении эндокринной офтальмопатии при ДТЗ, в том числе рефрактерной к внутривенному введению глюкокортикоидов, что косвенно свидетельствует о сходстве патогенеза данного заболевания с таковым при РА [21, 22].

В последние годы активно обсуждается участие в патогенезе АЗ субтипов Th17- и Т-регуляторных (Т_{рег}) лимфоцитов. При РА и при АЗЩЖ выявляется увеличение числа Th17-клеток, высокие уровни циркулирующих ИЛ17 и ИЛ23 [11, 23–25], в то время как доля Т_{рег}-клеток уменьшается [25, 26].

Общность механизмов развития обуславливает перекресты клинических симптомов и возможность появления аутоиммунного полигландулярного синдрома III типа, при котором наблюдается сочетание эндокринных и неэндокринных АЗ, например ДТЗ или ХАИТ и РА.

Распространенность патологии щитовидной железы и органоспецифических иммунологических нарушений при ревматоидном артрите

Для постановки диагноза АЗЩЖ необходимо, чтобы у пациента помимо высоких титров анти тиреоидных антител имелись гормональные нарушения (гипотиреоз при ХАИТ и гипертиреоз при ДТЗ). Последние, в свою очередь, могут быть клинически значимыми или манифестными, когда при обследовании определяются изменения уровней как тиреотропного гормона (ТТГ), так и тироксина (Т4), реже трийодтиронина (Т3), и субклиниче-

скими, если концентрации Т4 и Т3 находятся в пределах референтных интервалов.

При наличии у пациента аТПО и/или аТГ и нормальном гормональном статусе говорят только об «иммунологических нарушениях», хотя такие больные остаются в группе риска развития АЗЩЖ в дальнейшем [27, 28].

Частота АЗЩЖ при РА в разных странах колеблется от 0,5 до 27%, еще чаще у больных РА наблюдается продукция органоспецифических аутоантител: аТПО (5–38%), аТГ (6–31%) [28–32].

В наиболее крупной колумбийской когорте, включившей 800 пациентов с РА (81,3% женщин, средний возраст больных – 51,9 года, медиана длительности РА – 10 лет), АЗЩЖ встречались в 9,8%, аТПО – в 37,8%, аТГ – в 20,8% случаев [28].

X.N. Pan и соавт. [33] провели метаанализ с использованием медицинских баз Embase, Medline, Web of Science, Chinese Wanfang, CBM на английском и китайском языках за период с января 1980 по май 2014 г., в который вошли 1021 больной РА и 1500 здоровых добровольцев. Доля позитивных по анти тиреоидным антителам среди пациентов с РА оказалась больше, чем в контроле. Относительный риск (ОР) обнаружения аТГ был равен 3,17 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,24–4,49], аТПО – 2,33 (95% ДИ 1,24–4,39).

В то же время результаты исследований, касающихся распространенности АЗЩЖ и гормональных нарушений при РА по сравнению с популяцией, крайне противоречивы.

По данным J.B. Shiroky и соавт. [34], признаки заболеваний ЩЖ имели 30% женщин с РА и 11% пациентов с остеоартритом или фибромиалгией. Таким образом, риск заболеваний ЩЖ при РА увеличивался в 3,5 раза [отношение шансов (ОШ) = 3,5 (95% ДИ 1,62–7,53)], причем за счет большей частоты гипотиреоза и ХАИТ. У 37% больных РА и 10% женщин с невоспалительной патологией отмечалось повышение уровня ТТГ при нормальной концентрации Т4 на момент обследования, т. е. наблюдалась ситуация, характерная для субклинического гипотиреоза. Для подтверждения диагноза ХАИТ требовалось обязательное патоморфологическое заключение. Часть пациентов с гипотиреозом, которым биопсия ЩЖ не проводилась, вероятно, на самом деле страдали именно ХАИТ.

Некоторые авторы не нашли доказательств роста патологии ЩЖ при РА по сравнению с популяцией [31, 35].

M. Przygodzka и A. Filipowicz-Sosnowska [31] не обнаружили статистически значимых различий в частоте АЗЩЖ у пациенток с РА (16%) и здоровых женщин (9%). Из всех дисфункций ЩЖ в обеих группах преобладал субклинический гипотиреоз (7 и 5% соответственно). У больных РА чаще встречалась низкая концентрация свободного Т3, что может быть следствием нарушения периферической трансформации Т4 в Т3, в том числе из-за продукции аутоантител к гормонам ЩЖ. По данным О.В. Парамоновой и соавт. [36], у больных с сочетанием РА и АЗЩЖ обнаруживаются достоверно более высокие уровни антител к Т3 и Т4, чем у пациентов с изолированным РА. При этом снижение концентрации Т3 отмечается преимущественно при длительном течении, высокой активности РА и наблюдается в 80% случаев при наличии системных проявлений заболевания.

S. McCoу и соавт. [35] провели ретроспективный анализ медицинских карт 650 пациентов с РА и 650 больных без РА. В обеих группах большинство (69%) составляли женщины, средний возраст больных — $55,8 \pm 15,7$ года. Распространенность клинического или субклинического гипотиреоза, а также основных категорий АЗЩЖ (ХАИТ и ДТЗ) оказалась сходной.

Интересно, что если рассматривать сочетание РА и АЗЩЖ с точки зрения эндокринологов, то результаты будут столь же неоднозначными. По данным J.P. Delamere и соавт. [37], РА был диагностирован у 3,3% больных с заболеваниями ЩЖ (ДТЗ, ХАИТ и первичной микседемой) и 2% в контрольной группе. Те же авторы, проанализировав медицинские документы 26 пациентов с сочетанием патологии ЩЖ и РА, показали, что в 54% случаев дебют РА развивался на фоне уже существующих эндокринных нарушений, в 23% — предшествовал им, еще у 23% больных оба заболевания начинались одновременно.

K. Boelaert и соавт. [38] провели опрос 3286 европейцев, обратившихся в клиники Великобритании с диагнозами ДТЗ и ХАИТ. Относительный риск сопутствующей аутоиммунной патологии (системной красной волчанки, пернициозной анемии, болезни Аддисона, витилиго и т. д.) был повышен у них по сравнению с общей популяцией примерно в 10 раз, причем чаще всего с АЗЩЖ сочетался РА (в 3,15% случаев при ДТЗ и в 4,24% — при ХАИТ). Авторы предложили скринировать всех больных с АЗЩЖ в случае появления новых или неспецифических симптомов на наличие других АЗ.

Поводом для дискуссий остается и вопрос о функции ЩЖ при РА. Гормональные нарушения имеют 8,6–18% пациентов с РА [29–32, 39, 40], наиболее часто (4,2–10%) регистрируется субклиническая форма гипотиреоза [29–31, 39, 40]. В ряде когорт манифестный гипотиреоз практически не встречается [29, 30, 40]. Однако в нескольких работах сообщается о наличии клинически значимого гипертиреоза у 2–6% больных РА [31, 32, 39, 41].

Польские и греческие авторы заявили о сходной частоте дисфункций ЩЖ при РА и в контроле [31, 39], но в других исследованиях были получены статистически значимые различия [41–43]. Так, H.G. Raterman и соавт. [42] обнаружили клинический гипотиреоз у 6,8% больных РА, что почти в 3 раза превышает его частоту в общей популяции в Нидерландах. Только в 2,5% случаев выявлен субклинический гипотиреоз [42].

M.J. Santos и соавт. [43] у женщин с РА гипотиреоз выявляли чаще (11,2%), чем в контроле (2,9%). Не совсем ясно, о клинической или субклинической форме дисфункции идет речь, так как проводилось определение только ТТГ, но не Т3, Т4.

По данным A.M. Al-Awadhi и соавт. [41], частота гипо- и гипертиреоза при РА составляла соответственно 10,2 и 4,5%, а в контроле — 1,4 и 0,2%. У 10,2% больных РА был диагностирован субклинический гипотиреоз.

В крупномасштабных исследованиях лабораторные способы диагностики гормональных нарушений неприменимы из-за значительных материальных затрат и трудоемкости, поэтому для оценки гипотиреоза используется простой суррогатный метод — подсчет больных, получающих заместительную гормональную терапию препаратами тироксина. Этот принцип был положен в основу двух скандинавских исследований [44, 45].

Одно из них включало 7209 пациентов с впервые установленным диагнозом РА из Финского национального регистра за 2004–2007 гг. Если на момент постановки диагноза РА больной принимал левотироксин, считалось, что у него имеется гипотиреоз. Результаты были сопоставлены с популяционными данными. Оказалось, что уже в дебюте РА риск гипотиреоза выше, чем в популяции, примерно в 1,5 раза. Ни позитивность по РФ, ни пол не модифицировали риск, хотя результаты у мужчин не были статистически значимыми. Несмотря на то что абсолютная частота гипотиреоза нарастала с возрастом, наихудший прогноз имели молодые женщины в возрасте 20–49 лет [44].

По данным шведского исследования, прием тироксина ассоциировался с риском как позитивного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; ОР=1,9; 95% ДИ 1,4–2,6), так и АЦЦП-негативного РА (ОР=2,1; 95% ДИ 1,5–3,1). В случае АЦЦП-позитивного РА риск многократно возрастал при сочетании гормональной терапии гипотиреоза с носительством общего эпитопа HLA-DR1 (ОР=11,8) и с курением (ОР=3,6), но не изменялся при наличии аллели RTRN22*R620W [45].

Значительная вариабельность частоты АЗЩЖ, гормональных и органоспецифических иммунных нарушений при РА в разных странах и когортах, по-видимому, обусловлена несколькими факторами. Одно из возможных объяснений связано с неодинаковым потреблением йода, дефицит которого может приводить к врожденному гипотиреозу, а увеличение — к нарастанию частоты ХАИТ [6, 28]. Кроме того, для диагностики АЗЩЖ использовались различные варианты критериев (клинические, лабораторные, гистологические). Наконец, с течением времени менялись и совершенствовались методы определения уровней гормонов и антител. Однако, по данным Н.М. Никитиной и соавт. [46], в структуре коморбидной патологии в двух группах больных РА, проходивших стационарное лечение в одном и том же ревматологическом отделении в 2006–2007 и 2012–2013 гг., доля пациентов с ХАИТ оставалась стабильной (10,4 и 11,3% соответственно), в отличие от таких заболеваний, как сахарный диабет, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и онкопатология, процент которых увеличился. Это может свидетельствовать об отсутствии настороженности врачей в отношении АЗЩЖ при ревматических заболеваниях (РЗ) и недооценке клинической значимости такого сочетания.

Особенности клинической картины ревматоидного артрита на фоне патологии щитовидной железы

Включение ХАИТ и ДТЗ в группу «органоспецифических» заболеваний достаточно условно, так как при АЗЩЖ нередко наблюдаются признаки поражения других органов и систем, в первую очередь — опорно-двигательного аппарата. Уже на этапе изолированных органоспецифических иммунологических нарушений могут появляться симптомы, напоминающие РА и другие РЗ. Наиболее частыми внежелезистыми проявлениями служат артралгии и артриты.

Еще в 1984 г. N.G.H. Le Riche и D.A. Bell описали случаи серонегативного РА-подобного полиартрита у больных с антителами к ЩЖ и эутиреозом [47].

В работе С.Е. Тагое и соавт. [19] у 98% пациентов с антителами к гормонам ЩЖ и нормальным уровнем ТТГ встречались полиартралгии, а у 26% — синовит суставов кистей и/или лучезапястных суставов. При этом достоверные диагнозы каких-либо определенных РЗ были отвергнуты ревматологами у всех больных.

L. Punzi и соавт. [48] проследили динамику артрита у 33 больных, позитивных по антиреинитидным антителам (в том числе в рамках ХАИТ). Средний срок наблюдения составил 6,42 года (от 4 до 13 лет). За этот период у половины пациентов с полиартритом в дебюте исследования развился достоверный РА. В остальных случаях эрозии по-прежнему отсутствовали, а боль и припухлость суставов хорошо поддавались симптоматическому лечению. Олигоартрит, как правило, протекал легко, часто отмечались спонтанные ремиссии. Авторы сделали вывод о том, что с ХАИТ ассоциируются различные типы воспалительных артропатий, напоминающие поражение суставов при системных заболеваниях соединительной ткани, которые характеризуются преимущественно легким течением и отсутствием деструкции костей.

Синовит при АЗЩЖ, по-видимому, в большей степени связан с иммунными, а не гормональными механизмами. Определенную роль в его патогенезе может играть внутрисуставная продукция антител [49, 50].

В то же время гормональные нарушения могут вызывать отек мягких тканей, утолщение подкожного жирового слоя, связок и сухожилий, приводя к тендинитам, туннельным синдромам, адгезивным капсулитам, ощущению мышечной и суставной скованности без активации иммунной системы. Артралгии при этом, как правило, имеют стойкий, торпидный к терапии характер [51, 52]. У больных с гипотиреозом продемонстрирована низкая эффективность тироксина в отношении снижения числа болезненных суставов, уменьшения выраженности боли по визуальной аналоговой шкале и числа дней, прожитых с болью в суставах. Улучшение наступало крайне медленно и становилось заметным только после 12 мес приема препарата [53].

Частыми «ревматическими масками» АЗЩЖ являются хроническая распространенная боль, фибромиалгия и утренняя скованность [37, 54]. По данным J.P. Delamere и соавт. [37], последняя присутствует практически у каждого пятого больного.

При сочетании РА с патологией ЩЖ возможно как простое суммирование клинических признаков, мешающее правильному восприятию активности РЗ, так и потенцирование симптомов с формированием необычных и/или тяжелых клинических форм.

Так, российские авторы отметили ряд особенностей РА у пациентов с сопутствующими АЗЩЖ: доброкачественное течение артрита, отсутствие выраженного деструктивного процесса и анкилозирования, большую частоту амилоидоза почек [55].

В двух исследованиях [56, 57] активность РА по индексу DAS28 была выше у аТПО-позитивных, чем у аТПО-негативных больных, но F. Atzeni и соавт. [29] не выявили зависимости клинических признаков РА от наличия антиреинитидных антител.

J. Cardenas Roldan и соавт. [28] при РА не обнаружили корреляции между АЗЩЖ и такими параметрами, как появление эрозий, позитивность по АЦЦП, а также ис-

пользование ГИБП. АЗЩЖ не влияли на частоту экстраартикулярных проявлений РА (язв кожи, ревматоидных узелков, эписклерита, васкулита, нейропатии, плеврита), а также легочной гипертензии или тромбоэмболии легочной артерии. Однако в случае сочетания двух заболеваний увеличивался риск тромбозов (ОР=24,41; 95% ДИ 2,73–218,43), диабета (ОР=13,61; 95% ДИ 1,61–114,96), избыточной массы тела и ожирения (ОР=4,22; 95% ДИ 1,19–14,93).

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) при РА относятся к наиболее часто встречающимся жизнеугрожающим и социально значимым состояниям. Их развитие обусловлено взаимодействием традиционных факторов риска (возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, ожирение, курение, отягощенная наследственность и др.), воспаления и лекарственной терапии. Гипотиреоз, по-видимому, способен оказывать влияние на первый из трех компонентов.

Так, Р.Н. Dessein и соавт. [58] обнаружили, что субклинический гипотиреоз при РА является предиктором инсулинорезистентности (по индексам HOMA-IR и QUICKI), а также дислипидемии (по отношению триглицериды / холестерин липопротеидов высокой плотности).

По данным H.G. Raterman и соавт. [59], у больных РА гипофункция ЩЖ сопровождается увеличением риска метаболического синдрома (ОШ=3,5; 95% ДИ 1,3–9,1) — симптомокомплекса, включающего висцеральное ожирение, гипергликемию, гиперинсулинемию, дислипидемию, артериальную гипертензию. При использовании Фрамингемской шкалы риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у женщин с гипотиреозом был выше, чем у пациенток с нормальным уровнем гормонов.

Той же группой авторов продемонстрировано, что толщина комплекса интима—медиа в сонных артериях у аТПО-позитивных больных увеличивалась значительнее, чем у аТПО-негативных. Поскольку наличие аТПО коррелировало с большей активностью РА по DAS28 и высоким уровнем ТТГ, прогрессирование субклинического атеросклероза могло отчасти объясняться персистенцией воспаления и гипотиреозом [57]. Это подтверждают две работы Р.Н. Dessein и соавт. [60, 61], в которых снижение функции ЩЖ на фоне РА ассоциировалось с образованием атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

Недавно было показано, что более трети (37,5%) женщин с манифестным гипотиреозом на фоне РА имеют в анамнезе коронарные, церебральные катастрофы или поражение периферических артерий, при этом кардиоваскулярный риск повышался по сравнению с эутиреоидными пациентами в 4 раза (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,2–14,3), независимо от других традиционных факторов риска (возраста, диабета, артериальной гипертензии, курения, использования статинов) [42].

В американском исследовании у больных РА обоего пола также были выявлены ассоциации между клиническим гипотиреозом и ССО (ОР=2,0; 95% ДИ 1,1–3,6), а также ХАИТ и ССО (ОР=2,7; 95% ДИ 1,1–6,3), сохраняющиеся при учете традиционных факторов риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, диабет, ожирение) [36].

В уже упоминавшейся колумбийской когорте при РА с АЗЩЖ в 24 раза увеличивался суммарный риск сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, окклюзивного поражения периферических артерий, атеросклероза сонных артерий и тромбозов) [28]. Несмотря на то что функциональное состояние ЩЖ в данной работе не рассматривалось, можно предположить, что в большинстве случаев встречался гипотиреоз, в том числе субклинический.

В настоящее время обсуждается способность тироксина оказывать влияние на воспаление. R.C. Marchiori и соавт. [62] оценили динамику уровня цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ХАИТ, получавших заместительную гормональную терапию. Через 12 мес наряду со снижением содержания ТТГ и нарастанием уровня Т4 отмечалось увеличение концентрации противовоспалительного ИЛ10 и уменьшение выработки провоспалительных ИЛ1, ИЛ6, ИФН γ , ФНО α , в то время как уровень СРБ значимо не изменялся. Авторы предположили, что у пациентов с гипотиреозом подавление хронического воспаления может иметь важное клиническое значение из-за его связи с атеросклерозом [62]. Однако в работе S. McCoу и соавт. [36] при РА прием левотироксина ассоциировался не со снижением, а с увеличением риска КВЗ (ОР=2,1; 95% ДИ 1,2–3,8). Объяснением данного факта может служить гипотеза, согласно которой при сочетании РА и гипотиреоза происходит потенцирование единых при обоих заболеваниях факторов риска и механизмов развития ССО.

J.P. Delamere и соавт. [37] обратили внимание, что воздействие левотироксина на симптомы РА зависит от длительности последнего. Назначение препарата пациентам с ранним РА и одновременным дебютом гипотиреоза даже в отсутствие базисных противовоспалительных препаратов способствовало исчезновению утренней скованности, нормализации СОЭ, исчезновению РФ к 4–6-му месяцу наблюдения. При длительном течении РА нормализация гормонального статуса не улучшала клиническую картину. Также не было отмечено влияния на РА тиреостатиков, использовавшихся при гипертиреозе, хотя авторы напомнили об исследовании V.A.I. Laine и соавт. 1954 г.,

по данным которого частичная тиреоидэктомия приводила к обострению РА.

Заключение

Распространенность АЗЩЖ при РА, вероятно, сопоставима с популяционной. Однако значимость такого сочетания достаточно велика. Ревматологи не должны забывать, что генетическая предрасположенность, единые факторы риска и патогенез обуславливают сходство клинических симптомов РА и АЗЩЖ, что может затруднять интерпретацию как клинических проявлений, так и лабораторных маркеров активности РЗ.

С другой стороны, органоспецифические иммунологические нарушения встречаются при РА чаще, чем в популяции, вызывая гипердиагностику АЗЩЖ. При наличии антигипотиреозных антител всем пациентам необходимо проводить определение уровня ТТГ, а при его изменениях — Т4, Т3.

У больных РА при АЗЩЖ в большинстве случаев наблюдается субклинический гипотиреоз, манифестные формы гормональных нарушений отмечаются редко. Гипофункция ЩЖ и, вероятно, наличие аТПО на фоне РА ассоциируются с развитием коморбидных заболеваний, в первую очередь — КВЗ, при этом проведение заместительной гормональной терапии препаратами тироксина, по-видимому, не снижает их риск.

Применение ГИБП, прерывая механизмы развития обоих заболеваний, возможно, будет способствовать достижению лучшего результата, однако данное предположение требует дальнейших исследований.

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 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
2. 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
3. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385–90. [Avdeeva AA, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385–90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390
4. Duraes C, Moreira CS, Alvelos I, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):715–25. doi: 10.1089/thy.2010.1644
5. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1441–6. doi: 10.1002/art.24672
6. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009 May-Jun;32(3–4):231–9. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.007
7. Källberg H, Ding B, Padyukov L, et al. EIRA Study Group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11. doi: 10.1136/ard.2009.120899
8. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996 Jul 11;335(2):99–107. doi: 10.1056/NEJM199607113350206
9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347–69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004

10. Heuer M, Aust G, Ode-Hakim S, Scherbaum WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and nonautoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*. 1996 Apr;6(2):97-106. doi: 10.1089/thy.1996.6.97
11. Namba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009 May;19(5):495-501. doi: 10.1089/thy.2008.0423
12. Giordano C, Richiusa P, Bagnasco M, et al. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2001 Mar;11(3):233-44. doi: 10.1089/105072501750159615
13. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1996 Sep;105(3):523-8. doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-784.x
14. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008 Sep;18(9):953-8. doi: 10.1089/thy.2007.0405
15. Helen Kemp E, Ajjan RA, Metcalfe RA, et al. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2015 May 4. doi: 10.1111/cen.12810
16. Ajjan RA, Weetman AP. Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*. 2003 Sep-Nov;36(6-7):351-9. doi: 10.1080/08916930310001603046
17. Mikos H, Mikos M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 2014;65(2):150-5. doi: 10.5603/EP.2014.0021
18. Segni M, Pucarelli I, Truglia S, et al. High prevalence of antinuclear antibodies in children with thyroid autoimmunity. *J Immunol Res*. 2014;2014:150239. doi: 0.1155/2014/150239
19. Tagoe CE, Zeron A, Khattri S, Castellanos P. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1745-52. doi: 10.1007/s00296-012-2616-9
20. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1159-61. doi: 10.1136/ard.2004.022624
21. Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar-Apr;30(2):162-7. doi: 10.1097/IOP.0000000000000037
22. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):409-14. doi: 10.1097/MED.0000000000000097
23. Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):953-62. doi: 10.1210/jc.2009-1719
24. Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 2014;61(4):359-63. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0484
25. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):230-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
26. Nakano A, Watanabe M, Iida T, et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2007 Jan;17(1):25-31. doi: 10.1089/thy.2006.0231
27. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol*. 1995;43(1):55-68. doi: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x
28. Cardenas Roldan J, Amaya-Amaya J, Castellanos-de la Hoz J, et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis*. 2012;2012:864907. doi: 10.1155/2012/864907
29. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):111-5. doi: 10.1080/08916930701620100
30. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, et al. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*. 2004;11(2):81-90.
31. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Jan-Feb;119(1-2):39-43.
32. Raterman HG, Jansen JA, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J Rheumatol*. 2011 Feb;38(2):247-51. doi: 10.3899/jrheum.100488
33. Pan XF, Gu JQ, Shan ZY. Increased risk of thyroid autoimmunity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):79-86. doi: 10.1007/s12020-015-0533-x
34. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jun;52(6):454-6. doi: 10.1136/ard.52.6.454
35. McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):954-8. doi: 10.3899/jrheum.111076
36. Парамонова ОВ, Русанова ОА, Гонтарь ИП. Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2012;8(1):46-50 [Paramonova OV, Rusanova OA, Gontar IP. Interrelation specific autoimmune pathologies of a thyroid gland with inorganic autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012;8(1):46-50 (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20128146-50
37. Delamere JP, Scott DL, Felix-Davies DD. Thyroid dysfunction and rheumatic diseases. *J R Soc Med*. 1982 Feb;75(2):102-6.
38. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010 Feb;123(2):183.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
39. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, et al. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol*. 1996 Nov;15(6):599-603. doi: 10.1007/BF02238551
40. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):353-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.3.353
41. Al-Awadhi AM, Olusi S, Hasan EA, Abdullah A. Frequency of abnormal thyroid function tests in Kuwaiti Arabs with autoimmune diseases. *Med Princ Pract*. 2008;17(1):61-5. doi: 10.1159/000109592
42. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):229-32. doi: 10.1136/ard.2006.068130
43. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, et al. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port*. 2010 Jul-Sep;35(3):325-32.

44. Kerola AM, Nieminen TV, Kauppi MJ, et al. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4):455-9.
45. Bengtsson C, Padyukov L, Källberg H, Saevardottir S. Thyroxin substitution and the risk of developing rheumatoid arthritis; results from the Swedish population-based EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1096-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203354
46. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanasyev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):39-43 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2015-1-39-43
47. LeRiche NGH, Bell DA. Hashimoto's thyroiditis and polyarthritis: a possible subset of seronegative polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984 Aug;43(4):594-8. doi: 10.1136/ard.43.4.594
48. Punzi L, Michelotto M, Pianon M, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of arthritis associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):373-80.
49. Blake DR, McGregor AM, Stansfield E, Smith BR. Antithyroid-antibody activity in the synovial fluid of patients with various arthritides. *Lancet*. 1979 Aug 4;2(8136):224-6. doi: 10.1016/S0140-6736(79)90238-1
50. Punzi L, Schiavon F, Ramonda R, et al. Anti-thyroid microsomal antibody in synovial fluid as a revealing feature of seronegative autoimmune thyroiditis. *Clin Rheumatol*. 1991 Jun;10(2):181-3. doi: 10.1007/BF02207661
51. Bourji K, Gatto M, Cozzi F, et al. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or casual relationship? *Autoimmun Rev*. 2015 Jan;14(1):57-63. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.007
52. Hezarkhani S, Sedighi S, Aghaei M, et al. Rheumatologic manifestations in Iranian patients with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Diagn Res*. 2014 Oct;8(10):MC06-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/7974.4981
53. Punzi L, Sfriso P, Pianon M, et al. Clinical manifestations and outcome of polyarthralgia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):51-5. doi: 10.1053/sarh.2002.33722
54. Ahmad J, Blumen H, Tagoe CE. Association of antithyroid peroxidase antibody with fibromyalgia in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015 Aug;35(8):1415-21. doi: 10.1007/s00296-015-3278-1
55. Серебряков ВГ, Алекберова ЗС, Корешков ГГ, Зеновко ЕИ. Особенности течения ревматоидного артрита, сочетающегося с патологией щитовидной железы. Терапевтический архив. 1990;62(5):48-51. [Serebriakov VG, Alekberova ZS, Koreshkov GG, Zenovko EI. The characteristics of the course of rheumatoid arthritis combined with thyroid pathology. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 1990;62(5):48-51 (In Russ.)].
56. Koszarny A, Majdan M, Suszek D, et al. Relationship between rheumatoid arthritis activity and antithyroid antibodies. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(7-8):394-400.
57. Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):751-7. doi: 10.1530/EJE-13-0394
58. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid*. 2004 Jun;14(6):443-6. doi: 10.1089/105072504323150750
59. Raterman HG, van Eijk IC, Voskuyl AE, et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):39-42. doi: 10.1136/ard.2008.100776
60. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):435-42.
61. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Influence of non-classical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):943-51.
62. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jun 23;15:32. doi: 10.1186/s12902-015-0032-3

Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело

Каратеев А.Е.¹, Новикова Д.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
 Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education,
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 09.01.17

В конце 2016 г. были опубликованы результаты исследования PRECISION. В ходе этой работы 24 081 больной с высоким кардиоваскулярным риском в течение более 1,5 года ($20,3 \pm 16,0$ мес) принимал целекоксиб 200–400 мг/сут, напроксен 750–1000 мг/сут или ибупрофен 1800–2400 мг/сут. Согласно полученным данным, частота сосудистых катастроф (летальных исходов, нефатального инфаркта миокарда и инсульта) на фоне приема целекоксиба не превышала частоту аналогичных осложнений на фоне приема препаратов контроля. При этом целекоксиб демонстрировал статистически значимое преимущество в отношении снижения риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений. Новые данные опровергают концепцию «высокого кардиоваскулярного риска», свойственного всем коксибам, и подтверждают положения национальных рекомендаций по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опубликованные в 2015 г.

Настоящий обзор представляет последние данные по риску осложнений при использовании различных НПВП, включая краткое описание плана проведения и результатов исследования PRECISION.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; напроксен; ибупрофен; безопасность; кардиоваскулярные осложнения; PRECISION.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):218–223.

NEW DATA ON THE SAFETY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: THE CONCEPT OF THE HIGH CLASS-SPECIFIC CARDIOVASCULAR RISK OF SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IS OUTDATED

Karateev A.E.¹, Novikova D.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The results of the PRECISION trial were published in late 2016. During this trial, a total of 24,081 patients at high cardiovascular risk took celecoxib 200–400 mg/day, naproxen 750–1000 mg/day or ibuprofen 1800–2400 mg/day for more than 1.5 years (20.3 ± 16.0 months). The findings show that the frequency of vascular catastrophes (death, nonfatal myocardial infarction, and stroke) in patients receiving celecoxib was not higher than that of the similar complications in those taking the control drugs. At the same time, celecoxib demonstrated a statistically significant advantage in reducing the risk of serious gastrointestinal complications. New evidence refutes the concept of high cardiovascular risk that is common to all coxibs and confirms the provisions of national guidelines for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which were published in 2015.

This review presents recent data on the risk of NSAID-related complications, including a brief description of the design and results of the PRECISION trial.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; naproxen; ibuprofen; safety; cardiovascular events; PRECISION.

For reference: Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):218–223 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-218-223>

В медицине не существует аксиом; данные новых исследований, свободный доступ к которым обеспечивает глобальная система медицинской информации, могут менять — порой самым коренным образом — устоявшиеся научные концепции и терапевтические подходы. Так, на наших глазах уходит в прошлое представление о прямой зависимости между селективностью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и риском развития кардиоваскулярных катастроф.

НПВП — эффективный, надежный и удобный инструмент контроля боли, связанной с повреждением и воспалением. К сожалению, этот класс анальгетиков не является безопасным: их использование ассоциируется с целой серией «класс-специфических» неблагоприятных реакций (НР), среди которых в последнее десятилетие наибольшее значение придается осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Патогенез последних определяется основным фармакологическим действием

НПВП — блокадой ЦОГ2 — и опосредованным подавлением синтеза простагландина (ПГ) E2 и простаглицлина. Как известно, ЦОГ2-зависимый синтез ПГЕ2 в ткани почек является одним из важнейших механизмов контроля артериального давления в условиях артериальной гипертензии (АГ), а простаглицлин, который активно образуется в области атеросклеротических бляшек (на фоне воспаления сосудистой стенки), оказывает мощное анти-тромботическое действие, препятствуя локальной агрегации тромбоцитов. Соответственно, любые НПВП, как селективные (с-НПВП), так и неселективные (н-НПВП) в отношении ЦОГ2, способны вызывать дестабилизацию АГ и способствовать развитию сосудистых тромбозов [1–3]. Правда, способность н-НПВП обратимо блокировать ЦОГ1 тромбоцитов (необратимым ингибитором ЦОГ1 является только аспирин) и подавлять синтез тромбоксана A2 — одного из наиболее мощных факторов, вызывающих агрегацию тромбоцитов, — теоретически может снизить их протромботический потенциал. Именно поэтому сформировалось устойчивое мнение, что н-НПВП как лекарственная группа менее опасны в отношении развития патологии ССС, чем с-НПВП — коксибы [4, 5].

Репутация коксибов в значительной степени была испорчена после шумевшей истории с изъятием из обращения рофекоксиба. Это было связано с «кардиотоксичностью» данного препарата, подтвержденной крупными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) и достоверно большей, чем у других НПВП или плацебо (ПЛ) [6]. «Тень» от рофекоксиба упала на все с-НПВП, которые многие эксперты рассматривали как достаточно гомогенную, в силу особенностей фармакологического действия, группу НПВП [4, 5, 7].

Так, например, поступили N. Bhala и соавт. [8], представившие один из последних и наиболее крупных метаанализов РКИ, в которых определялся риск осложнений со стороны ССС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при использовании коксибов, диклофенака, ибупрофена и напроксена. Эта работа включала анализ данных 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с ПЛ (n=124 513), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались с другими препаратами этой группы (n=229 296). Коксибы в этой работе рассматриваются в целом — при этом, в сравнении с ПЛ, относительный риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений, включавших инфаркт миокарда, инсульт и смерть из-за сосудистых катастроф, составил для этих препаратов 1,37 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,66].

Повышение риска кардиоваскулярных осложнений более чем на треть — несомненно, серьезная проблема коксибов. Но, как оказалось, среди н-НПВП низкую частоту осложнений со стороны ССС демонстрировал лишь напроксен: ОР 0,93 (95% ДИ 0,69–1,27), а типичные представители н-НПВП диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОР 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно.

Как видно, исследование N. Bhala и соавт. [8] полностью разрушает концепцию особой «кардиотоксичности» селективных ингибиторов ЦОГ2: у больных, принимавших типичные н-НПВП, диклофенак и ибупрофен, сосудистые катастрофы возникали столь же часто, как среди использовавших коксибы.

Любопытно отметить, что «суммарный» анализ показал для коксибов неудовлетворительные результаты в плане риска осложнений со стороны ЖКТ, где, казалось бы, эти препараты должны были бы демонстрировать очевидное преимущество в сравнении с н-НПВП. Согласно результатам данного метаанализа, они значительно чаще вызывали поражение ЖКТ, чем ПЛ, — ОР 1,81 (95% ДИ 1,17–2,81) — и не отличались по этому показателю от диклофенака — ОР 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09). Впрочем, риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании ибупрофена и напроксена оказался выше, по сравнению с ПЛ, примерно в 4 раза.

Но группа коксибов не может считаться однородной. Относящиеся к ней препараты — а их сегодня осталось всего два, целекоксиб и эторикоксиб, — имеют различный профиль безопасности.

Так, частота «класс-специфических» осложнений на фоне приема целекоксиба достаточно низка, что позволяет рассматривать этот препарат как один из наиболее удачных представителей группы НПВП.

Целекоксиб — весьма популярное лекарство, которое широко используется для контроля боли при различных заболеваниях и патологических состояниях [1]. В частности, целекоксиб прекрасно зарекомендовал себя в качестве эффективного средства для лечения наиболее распространенного заболевания суставов — остеоартрита (ОА). Преимущества этого препарата при ОА подтверждает представленный в 2016 г. С. Хи и соавт. метаанализ 15 РКИ, где целекоксиб сравнивался с ПЛ (n=7868) [9]. По всем параметрам оценки эффективности целекоксиб достоверно превосходил действие «пустышки». При этом его переносимость оказалась очень хорошей — суммарный риск развития НР на фоне активной терапии и в контроле практически не различался: ОР 1,04 (95% ДИ 0,99–1,09). Правда, при использовании целекоксиба, в сравнении с ПЛ, чаще отмечалась диспепсия; но при этом общее число отмен из-за НР было примерно одинаковым — ОР 1,12 (95% ДИ 0,82–1,52). Самое главное, что использование целекоксиба не ассоциировалось с увеличением риска развития серьезных НР, таких как желудочно-кишечное кровотечение и кардиоваскулярные катастрофы, — ОР 0,78 (95% ДИ 0,51–1,19) [9].

Низкий риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба подтверждает метаанализ 52 РКИ (n=51 048). В этой работе оценивалась частота кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина >20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей, на фоне приема целекоксиба, н-НПВП и ПЛ. Частота этих осложнений составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет [10].

В пользу целекоксиба говорят также результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивался относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный риск — отношение шансов (ОШ) составило 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Аналогичный показатель был получен еще только для одного НПВП, ацеклофенака, — ОШ 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15). Для всех других НПВП опасность ЖКТ-осложнений была

отчетливо выше: при использовании ибупрофена ОШ 1,84 (95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака — ОШ 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама — ОШ 3,47 (95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида — ОШ 3,83 (95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена — ОШ 3,92 (95% ДИ 2,70–5,69), напроксена — ОШ 4,1 (95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина — ОШ 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90) [11].

Имеется серьезный клинический материал, показывающий, что риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба также ниже, чем при использовании всех других НПВП, за исключением напроксена. Это демонстрирует, в частности, масштабная работа S. Trelle и соавт. [12], которые провели метаанализ 31 РКИ (n=116 429), где оценивалось число осложнений со стороны ССС для н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба), а контролем служило ПЛ. Изучалась суммарная частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие сосудистых катастроф. Согласно полученным данным, целекоксиб имел умеренный сердечно-сосудистый риск: ОШ 1,43 (95% ДИ 0,94–2,16). По этому показателю он уступал напроксену — ОШ 1,22 (95% ДИ 0,78–1,93), но был лучше, чем эторикоксиб — ОШ 1,55 (95% ДИ 0,74–3,17), диклофенак — ОШ 1,6 (95% ДИ 0,85–2,99) и ибупрофен — ОШ 2,26 (95% ДИ 1,11–4,89).

Достаточно низкую «кардиотоксичность» целекоксиба показывает и метаанализ 25 популяционных исследований, включавший 18 независимых популяций. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба лишь немного превышал аналогичный показатель для напроксена — ОР 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24) и 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20) соответственно. Другие НПВП демонстрировали худшие показатели: ибупрофен — ОР 1,14 (95% ДИ 0,98–1,31), диклофенак — ОР 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), эторикоксиб — ОР 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [13].

Нужно отметить, что целекоксиб относительно мало влияет на артериальное давление и менее опасен в плане дестабилизации АГ, чем другие НПВП. Это очень важно, поскольку АГ является серьезным фактором риска развития таких жизнеугрожающих осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность (СН) [14].

В отношении последней патологии ценные данные были получены в недавней работе A. Arfe и соавт. [15], которые провели анализ взаимосвязи между приемом НПВП и развитием СН. В ходе этого ретроспективного исследования проводилось сравнение приема НПВП у 92 163 больных, госпитализированных в связи с СН в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии за период с 2000 по 2010 г., и 8 246 403 лиц без данной патологии, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска СН: ОР 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Тройку препаратов, показавших наибольшую опасность развития этой патологии, составили кеторолак — ОР 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиб — ОР 1,51 (95% ДИ 1,41–1,62) и индометацин — ОР 1,51 (95% ДИ 1,33–1,71). Наименьший риск оказался у целекоксиба — ОР 0,96 (95% ДИ 0,90–1,02).

Как видно, имеются серьезные доказательства, что целекоксиб — представитель семейства коксибов — вызы-

вает нарушения со стороны ССС как минимум не чаще, чем любые другие НПВП. Уровень сердечно-сосудистого риска при использовании этого препарата фактически такой же, как у напроксена, который практически всеми ведущими экспертами считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП [1, 2, 7].

Однако окончательно подтвердить данный факт, крайне важный для реальной клинической практики, могло лишь хорошо организованное РКИ. И такое исследование было, наконец, выполнено.

Публикация результатов РКИ PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen), состоявшаяся в конце 2016 г., — давно ожидаемое и яркое научное событие. Впервые в мире была выполнена масштабная работа, где частота НР при использовании НПВП *специально* изучалась на популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском [16].

В ходе этого исследования оценивалось применение трех НПВП — целекоксиба, ибупрофена и напроксена — у 24 081 больного ОА и ревматоидным артритом (РА), имевшего выраженные боли и нуждавшегося в регулярной анальгетической терапии. Основным критерием отбора пациентов для участия в PRECISION стало наличие установленного заболевания ССС (окклюзия как минимум одной коронарной артерии на 50% и более, подтвержденная ангиографически, окклюзия каротидной артерии на 50% и более, подтвержденная ангиографически или ультразвуковым методом, стабильная стенокардия напряжения, клинически выраженные заболевания периферических артерий, или любое из нижеперечисленных событий, произошедших не менее чем за 3 мес до рандомизации: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, транзитная ишемическая атака, ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, хирургические вмешательства в других артериальных бассейнах) или высокий суммарный сердечно-сосудистый риск (не менее трех нижеперечисленных факторов риска) [17]:

- возраст >55 лет;
- АГ;
- дислипидемия: уровень липопротеидов низкой плотности >160 мг/дл (4,1 ммоль/л), или уровень липопротеидов высокой плотности <35 мг/дл (0,9 ммоль/л), или прием статинов, фибратов, омега-3-содержащих препаратов, препаратов никотиновой кислоты;
- курение (в течение последних 30 дней или >15 сигарет в день);
- наследственный анамнез по заболеваниям ССС;
- наличие в анамнезе микроальбуминурии, соотношения белок/креатинин в моче >2;
- гипертрофия миокарда левого желудочка, подтвержденная данными электрокардиографии;
- снижение лодыжечно-плечевого индекса <0,9.

Сахарный диабет рассматривался как эквивалент заболевания ССС.

В исследовании PRECISION были задействованы более 1000 исследовательских центров в 16 странах мира. На сегодняшний день это одно из наиболее крупных исследований, в которых изучалась безопасность НПВП. Правда, по своим масштабам PRECISION уступает про-

грамме MEDAL, в которой сравнивались эторикокиб в дозах 90 и 60 мг и диклофенак в дозе 150 мг/сут, у 34 701 больного ОА и РА [18]. Но при этом, хотя основной целью программы MEDAL также была оценка НР со стороны ССС, ее критерии включения не предполагали наблюдения группы больных со столь высоким кардиоваскулярным риском, как в PRECISION. В этом можно убедиться, сравнив характеристику исследуемых групп в данных работах (табл. 1).

PRECISION предполагал гибкую систему назначения НПВП – в зависимости от выраженности боли суточная доза препаратов могла меняться: целекоксиб – от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофена – от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена – от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. При этом, учитывая высокий риск осложнений со стороны ЖКТ, все больные в течение всего срока исследования получали ингибитор протонной помпы эзомепразол в дозе 20–40 мг/сут.

Минимальный срок активной фазы исследования должен был составить 18 мес, с дальнейшим амбулаторным наблюдением до 3 лет. В итоге средний срок исследования (активное наблюдение за лечением) составил $20,3 \pm 16,0$ мес, амбулаторное наблюдение – $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основным критерием оценки являлась частота сосудистых катастроф – гибели от заболеваний ССС, нефатальных инфарктов и инсультов. В группе целекоксиба она оказалась как минимум не выше, чем у принимавших напроксен и ибупрофен (оценка ИТТ, Intention-to-Treat Population; рис. 1).

Важно отметить, что целекоксиб реже вызывал дестабилизацию АГ, потребовавшую госпитализации (0,3%), чем ибупрофен (0,5%; $p < 0,05$), и был сопоставим по этому показателю с напроксеном (0,4%, различие недостоверно). В отношении госпитализаций по поводу СН различия между исследуемыми препаратами не было: их частота во всех трех группах составила по 0,6%.

При этом суммарная оценка серьезных осложнений со стороны ЖКТ, включая развитие выраженной железодефицитной анемии, показала статистически значимое преимущество целекоксиба в сравнении с напроксеном и ибупрофеном. Развитие ренальных осложнений в группе целекоксиба отмечалось достоверно реже, чем в группе ибупрофена; между группами целекоксиба и напроксена достоверных различий по частоте этой патологии выявлено не было (оценка ИТТ; рис. 2).

Таким образом, исследование PRECISION показало, что частота развития сосудистых катастроф на фоне длительного приема целекоксиба в средней терапевтической дозе, даже у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, не выше, чем при использовании н-НПВП, в том числе напроксена, который традиционно считается наиболее «кардиобезопасным» препаратом этой группы. При этом число летальных исходов, связанных с инфарктом миокарда, инсультом и внезапной коронарной смертью, у больных, принимавших целекоксиб, оказалось даже несколько меньше (правда, недостоверно), чем у лиц, получавших напроксен и ибупрофен.

В отношении негативного влияния на ЖКТ, даже с учетом того факта, что все больные получали эффективную гастропротективную терапию, целекоксиб оказался достоверно безопаснее препаратов сравнения. Он также достоверно реже вызывал осложнения со стороны почек, в сравнении с ибупрофеном.

Напрашивается совершенно очевидный вывод: *в соответствии с результатами PRECISION, целекоксиб по всем параметрам оказался более безопасным препаратом, чем н-НПВП.*

Следует напомнить, что в упомянутой выше программе MEDAL другой представитель группы коксибов – эторикокиб – продемонстрировал далеко не столь блестящие результаты. Правда, число кардиоваскулярных осложнений при использовании эторикоксиба и диклофенака не различалось – их суммарное число составило 1,24 и 1,30 на 100 пациенто-лет [18]. Но диклофенак, по данным РКИ и популяционных исследований, вызывает осложнения со стороны ССС чаще, чем другие НПВП [8, 12, 13], поэтому сравнение с таким препаратом едва ли говорит в пользу эторикоксиба. Кроме того, эторикокиб в обеих дозировках достоверно чаще вызывал дестабилизацию АГ, чем диклофенак [18, 19]. Но при этом, что принципиально важно, эторикокиб не пока-

Таблица 1 Сравнение наличия факторов кардиоваскулярного риска в исследуемых группах PRECISION [16] и MEDAL [18]

Параметры	PRECISION	MEDAL
Возраст больных, годы, М±δ	63,3±9,4	63,2±8,5
Женский пол, %	64,1	74,2
АГ, %	77,8	47,1
Сахарный диабет 2-го типа, %	35,3	10,6
Дислипидемия, %	62,5	29,2
Очень высокий кардиоваскулярный риск*, %	22,8	11,6
Прием НДА, %	45,9	34,6
Прием статинов, %	53,9	16,5

Примечание. * – больные с диагностированным заболеванием ССС; НДА – низкие дозы аспирина.

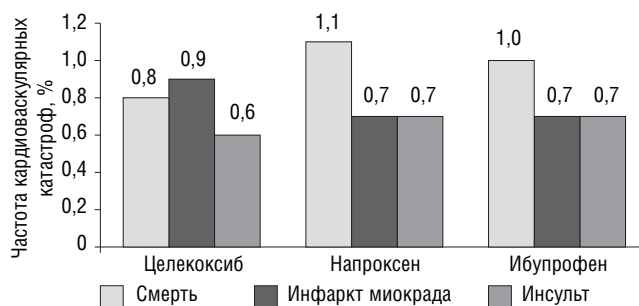


Рис. 1. Исследование PRECISION (n=24 081): кардиоваскулярные катастрофы [16]

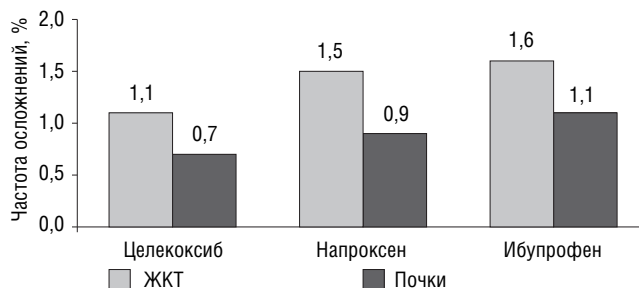


Рис. 2. Исследование PRECISION (n=24 081): суммарная частота серьезных гастроинтестинальных и почечных осложнений [16]

Таблица 2 Алгоритм назначения НПВП (рекомендации российских экспертов – 2015) [1]

Риск осложнений	ССС		
	низкий	умеренный – высокий	очень высокий*
	низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут) Напроксен + ИПП или целекоксиб Целекоксиб + ИПП
ЖКТ	умеренный высокий	н-НПВП + ИПП, с-НПВП Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Избегать назначения любых НПВП

Примечание. * – инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация коронарных артерий или других артериальных бассейнов, клинически выраженные заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-«мишеней», хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), SCORE >10%, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше по NYHA.

зал какого-либо преимущества в сравнении с диклофенаком в отношении развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ – их число составило 0,30 и 0,32 на 100 пациенто-лет [18, 20].

Таким образом, результаты исследования PRECISION закрывают тему о «класс-специфическом» повышении риска осложнений со стороны ССС при использовании селективных ингибиторов ЦОГ2. Опасность развития любых НР, связанных с НПВП, – как кардиоваскулярной патологии, так и поражения ЖКТ, определяется индивидуальными параметрами конкретного представителя данной лекарственной группы, его биохимическими свойствами, особенностями фармакокинетики и применяемой дозой. Оценивать безопасность НПВП, ориентируясь на формальные фармакологические характеристики тех или иных НПВП, в том числе селективности в отношении ЦОГ2, сегодня представляется ошибочным. Ведь клинический опыт опровергает теоретические рассуждения. Так, по данным серии РКИ, типичный неселективный НПВП ибупрофен в высоких дозах достаточно часто вызывает осложнения со стороны ССС, а наиболее селективный ингибитор ЦОГ2 эторикоксиб (по результатам MEDAL) демонстрирует частоту желудочно-кишечных кровотечений, равную диклофенаку.

Новые данные по безопасности целекоксиба имеют и чисто практический аспект. Они убедительно подтвер-

ждают правильность схемы рационального применения НПВП, разработанной российскими экспертами и представленной в печати в начале 2015 г. (табл. 2). Тем не менее, поскольку целекоксиб демонстрирует очевидное преимущество при комбинированной оценке безопасности (кардиоваскулярная + ЖКТ) в сравнении с напроксеном, его следует поставить на первое место в вертикальном столбце «умеренный–высокий кардиоваскулярный риск» как препарата выбора в данной клинической ситуации.

Разумеется, даже самые благоприятные результаты в отношении применения целекоксиба у больных с высоким кардиоваскулярным риском не могут менять принципиальной рекомендации российских экспертов **не использовать любые НПВП у лиц, перенесших кардиоваскулярные катастрофы и/или имеющих клинически выраженную ишемическую болезнь сердца.**

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
- [No authors listed]. NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially COX-2 inhibitors and diclofenac. *Prescribe Int*. 2016 Jan;25(167):14-6.
- Katz JA. COX-2 inhibition: what we learned – a controversial update on safety data. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S29-34. doi: 10.1111/pme.12252
- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27. doi: 10.1007/1-4020-5688-5_1
- Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
- Xu C, Gu K, Yasen Y, Hou Y. Efficacy and safety of celecoxib therapy in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3585. doi: 10.1097/MD.0000000000003585

10. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
12. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
13. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437
14. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1619-32. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015. Epub 2006 Sep 12.
15. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
16. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
17. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):606-12. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.014. Epub 2009 Feb 25.
18. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
19. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831
20. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7

**Ответы на вопросы к лекции
Б.С. Белова и соавт.
«Бактериальный (септический) артрит
и инфекция протезированного сустава»**

(с. 200):

- 1 - Г
- 2 - Б
- 3 - Г
- 4 - Г
- 5 - Д
- 6 - В
- 7 - В
- 8 - В

Что делать с многообразием терминов, отражающих вред лекарственных препаратов?

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
myrawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 02.11.16

В дискуссии обосновывается назревшая необходимость стандартизации терминов, отражающих вред лекарственных препаратов.

Ключевые слова: побочное действие лекарственного препарата; побочный эффект; неблагоприятная лекарственная реакция; непереносимость.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Что делать с многообразием терминов, отражающих вред лекарственных препаратов? Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):224-226.

WHAT TO DO WITH A VARIETY OF TERMS THAT REFLECT THE HARM OF DRUGS?

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The discussion provides evidence for the long-felt need to standardize the terms reflecting the harm of drugs.

Key words: side effects of a drug; side effect; adverse drug reaction; intolerance.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. What to do with a variety of terms that reflect the harm of drugs? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):224-226 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-224-226>

Назначение любого лекарственного препарата (ЛП) связано с риском причинения вреда, который должен быть сбалансирован с потенциально полезным эффектом [1]. Однако применяющаяся в настоящее время терминология, отражающая информацию о возникшем в результате назначения ЛП вреде, весьма разнообразна, что может быть причиной путаницы и ошибочных выводов [2]. Сведения о ЛП, опубликованные в медицинской печати, как правило, сопровождаются разделом «Побочное действие». Динамика определения этого термина за последние полстолетия, показана в таблице.

Следует отметить, что до настоящего времени во всех отечественных медицинских учреждениях используется форма №003/у, утвержденная Министерством здравоохранения СССР (04.10.80 № 1030), т. е. медицинская карта стационарного больного, обычно называемая историей болезни или И/Б. Почти четыре десятилетия (скольким поколениям врачей?) необходимо было заполнить (что, как правило, не делалось и не делается) на титульном листе специальную, напечатанную жирным шрифтом (чтобы лучше было видно), графу «Побочное действие лекарств (непереносимость)» — название препарата, характер побочного действия». Эта графа медицинской карты стационарного больного, тиражируемой сотня-

«В повседневном языке нередко бывает, что одно и то же слово осуществляет обозначение по-разному <...> или что два слова, обозначающих по-разному, внешне употребляются в предложении одинаково».

Витгенштейн Л.

Логико-философский трактат (1958)

ми тысяч экземпляров, ежегодно упорно убеждает медицинских работников, в том числе практикующих врачей всех специальностей, что побочное действие лекарств является синонимом «непереносимости». Следовательно, «переносимость» является синонимом отсутствия побочного действия лекарств. Однако в рутинной практике считают по-другому и переносимость лекарственного лечения нередко оценивается следующим образом: хорошая — отсутствие побочных реакций; удовлетворительная — развитие быстро проходящих побочных реакций, возможно, требующих кратковременного снижения дозы или кратковременной отмены лечения; неудовлетворительная — развитие побочных реакций, требующих длительного перерыва в лечении или отмены препарата [11]. Российские медицинские работники, изучавшие в средней школе русский язык, наверняка заглядывали в словарь русского языка и знают, что «побочный — не относящийся прямо к чему-н., второстепенный, не основной» [12]. Не исключено, что такое толкование данного термина является одной из значимых причин незаполнения графы «Побочное действие лекарств (непереносимость)...». Другая, не менее важная, причина отражена в одном из афоризмов Козьмы Пруткина: «Многие вещи нам непонятны не потому, что наши понятия слабы,

Определения термина «побочное действие» ЛП

Источник	Определение
[3]	«...Это комплекс лекарственных синдромов или сложное иатрогенное заболевание, полный объем которого в его современном виде трудно охватить, но изучать его нужно по тем же разделам, что и любое распространенное заболевание, включая этиологию, эпидемиологию, патогенез, патологическую анатомию, клинику, течение, сочетания с другими заболеваниями, исходы, диагноз и дифференциальный диагноз, лечение, профилактику, социально-гигиенические аспекты»*
[4]	«Неблагоприятные эффекты лекарственных средств, применяемых в лечебных дозах»**
[5]	Любой нежелательный эффект ЛП, наблюдающийся при его назначении в обычно применяемых для людей дозах, связанный с фармакологическими свойствами препарата
[2, 6, 7]	Непреднамеренные эффекты лекарственных препаратов (полезные или вредные), возникающие при применении обычных доз для получения лечебного эффекта***
[8]	Обычно предсказуемый или дозозависимый эффект ЛП, не являющийся его основным действием, послужившим причиной его назначения; может быть желательным, нежелательным или индифферентным, предсказуем благодаря фармакологическим свойствам****
[9]	Реакция организма, возникшая в связи с применением ЛП в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации
[10]	Любое явление, развивающееся при использовании ЛП (или его отмене) в обычных дозах, а именно рекомендуемых инструкцией по применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации, а также для изменения физиологических функций, не имеющее отношение к цели проводимой терапии/профилактики/диагностики.

Примечания: *Мы применяем термин «иатрогенные заболевания» в его более широком прямом значении, т. е. как заболевания, вызываемые врачом, врачеванием, в том числе лекарственным. **Главным или основным называется действие ЛП, благодаря которому достигается фармакотерапевтический эффект, ему могут сопутствовать дополнительные эффекты: индифферентные, терапевтически полезные, нежелательные, а в ряде случаев – опасные для здоровья, т. е. побочные. ***Использование данной трактовки этого термина может иметь склонность к преуменьшению важности вреда, поскольку слово «побочный» может восприниматься как имеющий второстепенное значение. ****Термин «побочный эффект» часто используется для описания как желательных, так и нежелательных эффектов, поэтому его рекомендуется избегать и не применять как синоним неблагоприятной лекарственной реакции или неблагоприятного события

но потому, что эти вещи не входят в круг наших понятий». Подтверждением такого предположения является Федеральный закон Российской Федерации от 22.06.98 г. №86-ФЗ «О лекарственных средствах», в частности статья 4 «Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе», в которой отсутствует какая-либо информация о термине «Побочное действие лекарств». Поэтому недостаточное внимание к «побочным действиям лекарств» долгое время не считалось нарушением закона, по крайней мере до 2010 г., когда был опубликован Федеральный закон об обращении лекарственных средств №61-ФЗ, в котором было дано определение побочного действия лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации. Клинические фармакологи считают, что термины «побочные реакции» и «побочные эффекты» взаимозаменяемы, но слово «реакции» используют для характеристики ответа больного, а «эффекты» – свойств ЛП [15]. Несмотря на это, даже в таком популярном издании, как справочник Видаль, в разделе «побочное действие» при описании ЛП обычно приводится характеристика ответа больного, т. е. реакция [16]. Однако, согласно официальному определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованному почти полвека назад и с той поры применяемому в цивилизованных странах, неблагоприятные лекарственные реакции – Adverse Drug Reaction (ADR) – это вредный и непреднамеренный ответ на ЛП, возникающий при его применении для профилактики, диагностики и лечения болезни или модификации физиологической функции ('A response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used... for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for the modification of physiological function') [17].

Можно также сослаться на англоязычную медицинскую литературу, где часто встречается термин «tolerance»

при описании действия ЛП, который в переводе означает «терпимость, переносимость, выносливость». По-латыни «tolerantia» тоже означает «терпение». Следовательно, под толерантностью (терпимостью, переносимостью) понимают не возникновение неблагоприятных реакций, а возможность их «терпеть», не отменяя лекарственный препарат. Поэтому термин «побочное действие лекарства» не может быть синонимом непереносимости, что создает практикующим врачам дополнительные трудности, связанные с заполнением обсуждаемой графы. Не следует забывать о том, что непереносимость считают только одним из четырех типов неблагоприятных реакций, а именно – типом В, к которому наряду с непереносимостью относятся идиосинкразия, аллергические реакции и псевдоаллергические реакции. При этом поясняется, что непереносимость – неблагоприятные реакции ЛП, связанные с фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в состав ЛП и возникающие при использовании субтерапевтических и терапевтических доз [10]. Кроме этого, существует такое понятие, как «толерантность фармакологическая» (или привыкание), которая проявляется как постепенное снижение эффекта по мере повторного приема ЛП или как необходимость повышения дозы для достижения искомого фармакологического действия. При применении некоторых ЛП (гипотензивных, анальгетиков, слабительных средств и т. д.) их эффективность может снижаться – развивается толерантность (привыкание), которая может быть относительной или абсолютной [13]. Относительная толерантность обычно обусловлена изменением фармакокинетики ЛП (уменьшением всасывания, увеличением скорости биотрансформации и выведения), вследствие чего снижается концентрация ЛП в плазме крови. Абсолютная толерантность не связана с уменьшением концентрации лекарственного вещества в плазме крови, а является результатом изменения его действия на уровне клетки, например в связи со снижением чувстви-

тельности рецепторов. При относительной толерантности дозу ЛП необходимо увеличить; при абсолютной повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена ЛП другим, с иным механизмом действия. Некоторые авторы, описывая толерантность, приводят показатель отмен из-за неблагоприятных реакций на ЛП [14].

Таким образом, термин «побочное действие», как писал Владимир Высоцкий (правда, по другому поводу), «все мозги разбил на части, все извилины заплел».

Поэтому давно назрела необходимость в стандартизации определений вреда, причиняемого ЛП, и внесении соответствующих изменений в официальную медицинскую документацию, которую в настоящее время продолжают заполнять, не нарушая «девственную чистоту» графы

«Побочное действие лекарств (непереносимость) — название препарата, характер побочного действия», практикующие врачи.

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 и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care [Editorial]. *BMJ*. 2003;327:65-6. doi: 10.1136/bmj.327.7406.65
- Ioannidis JPA, Evans SJW, Gotzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141:781-8. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009
- Тареев ЕМ. Проблема побочного действия лекарств. Клиническая медицина. 1968;(9):3-11 [Tareev EM. The problem of side effects of drugs. *Klinicheskaya Meditsina*. 1968;(9):3-11 (In Russ.)].
- Побочные действия лекарственных средств. В кн.: Петровский БВ, редактор. Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Москва: Советская энциклопедия; 1980. Т. 20. С. 26-9 [Side effects of medicines. In: Petrovskii BV, editor. *Bol'shaya Meditsinskaya Entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia]. 3rd ed. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya; 1980. Vol. 20. P. 26-9].
- The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. World Health Organization; 2002.
- Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:32. doi: 10.1186/1471-2288-7-32
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: terminology and causality assessment. *Eur J Intern Med*. 2009;20(1):3-8. doi: 10.1016/j.ejim.2008.04.019
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) [Federal Law No. 61-FZ of 12 April 2010 (as amended on 03.07.2016) «On the circulation of medicinal products» (as amended and supplemented, effective from 01.01.2017)].
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII. Москва: Видокс; 2016. 1045 с. [Federal guidelines for the use of medicines (formular system). Issue XVII. Moscow: Widok; 2016. 1045 p.].
- Бродетская КА. Влияние лефлуномида на активность и прогрессирование ревматоидного артрита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 27 с. [Brodetskaya KA. *Vliyaniye leflunomida na aktivnost' i progressirovaniye revmatoidnogo artrita: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Effect of leflunomide on the activity and progression of rheumatoid arthritis: Author's abstract. ... diss. Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2004. 27 p.].
- Ожегов СИ. Словарь русского языка. Под ред. Н.Ю.Шведовой. 17-е изд. Москва: Русский язык; 1985. 797 с. [Ozhegov SI. *Slovar' russkogo yazyka* [Dictionary of Russian]. Shvedova NYu, editor. 17th ed. Moscow: Russkii yazyk; 1985. 797 p.].
- Белюсов ЮБ, Леонова МВ. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Руководство для практикующих врачей. Москва: Бионика; 2002. 368 с. [Belousov YuB, Leonova MV. *Osnovy klinicheskoi farmakologii i ratsional'noi farmakoterapii: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Fundamentals of Clinical Pharmacology and Rational Pharmacotherapy: A Guide for Practitioners]. Moscow: Bionics; 2002. 368 p.].
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;325:619. doi: 10.1136/bmj.325.7365.619
- Кукес ВБ, редактор. Клиническая фармакология: Учебник. 3-е изд. Москва: GEOTAR-Медиа; 2006. 944 с. [Kukes VB, editor. *Klinicheskaya farmakologiya: Uchebnik* [Clinical Pharmacology: A Textbook]. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 944 p.].
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва: Видаль Рус; 2016. 1240 с. [Spravochnik Vidal'. *Lekarstvennye preparaty v Rossii: Spravochnik* [Reference book Vidal. Medicinal preparations in Russia]. Moscow: Vidal Rus; 2016. 1240 p.].
- International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Geneva: World Health Organization; 1972 (WHO Technical Report, No 498).

Российские врачи и ученые договорились о совместной борьбе с аутоиммунными заболеваниями (по материалам первой междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»)

Авдеева А.С.

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: Анастасия
Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia
Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 20.02.17

Для ссылки: Авдеева АС. Российские врачи и ученые договорились о совместной борьбе с аутоиммунными заболеваниями (по материалам первой междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»). Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):227-229.

**RUSSIAN PHYSICIANS AND SCIENTISTS HAVE AGREED TO JOINTLY CONTROL
AUTOIMMUNE DISEASES: ACCORDING TO THE PROCEEDINGS OF THE FIRST
INTERDISCIPLINARY CONFERENCE ON AUTOIMMUNE AND IMMUNODEFICIENCY DISEASES**
Avdeeva A.S.

For reference: Avdeeva AS. Russian physicians and scientists have agreed to jointly control autoimmune diseases: According to the proceedings of the First Interdisciplinary Conference on Autoimmune and Immunodeficiency Diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):227-229 (In Russ.).

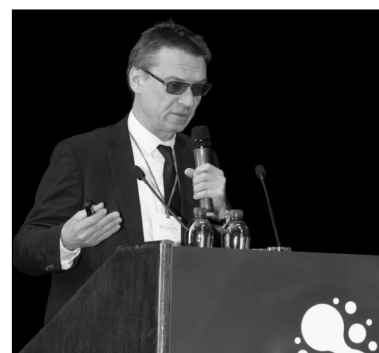
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-227-229>

Более тысячи ученых и врачей со всей России встретились в здании Российской академии наук, чтобы обсудить проблемы и перспективы изучения, диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний. Встреча состоялась в рамках первой междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания», проходившей с 8 по 10 декабря 2016 г. Мероприятие организовано по инициативе Совета молодых ученых РАН и ведущих клинических центров страны и при поддержке Федерального агентства научных организаций России, Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию, Российского научного медицинского общества терапевтов и многих других учреждений.

«Мы создали уникальную дискуссионную площадку для ученых и специалистов, занимающихся аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями, поскольку считаем, что она станет отправной точкой для важных фундаментальных, клинических и эпидемиологических исследований в России, — говорит Дмитрий Атаршиков, руководитель секции по аутоиммунным заболеваниям Российского научного медицинского общества терапевтов, председатель оргкомитета конференции. — Таким образом мы хотим поддержать медицинское сообщество, которое прямо сейчас делает первые шаги для консолидации этой области медицины. У нас всех одна цель — чтобы аутоиммунные за-

болевания воспринимались врачами и обществом в целом как единая, однородная группа заболеваний, так же как онкология воспринимается как отдельная область медицины, несмотря на различную природу и локализацию опухолей».

Важность изучения аутоиммунных заболеваний и их роль среди остальных болезней человечества подчеркнул слоган конференции: «**Аутоиммунные заболевания — онкология XXI века**». Конференция охватила практически все из более чем 100 заболеваний аутоиммунной природы, которые рассматривались врачами разных специальностей под различными ракурсами.



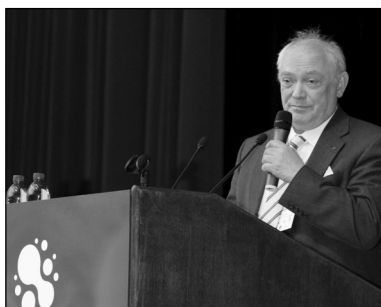
«Я вижу, что грань между фундаментальной наукой и медициной стирается, — замечает Евгений Львович Насонов, академик, главный ревматолог Минздрава России

и глава Ассоциации ревматологов России. — Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания нельзя вылечить, но их можно контролировать, если пациент будет получать лечение постоянно. С помощью современных методов терапии, а также консолидации медицинского и научного сообщества для разработки этих методов можно длительно поддерживать состояние пациентов, когда они чувствуют себя здоровыми».

В рамках конференции прошли пленарные заседания, в том числе совместные заседания с международным конгрессом по аутоиммунитету (International Congress on Autoimmunity), и 27 секций по различным аспектам тематики конференции, на которых выступило более 160 докладчиков. Участники конференции обсуждали вопросы женского здоровья и влияние терапии на репродуктивную функцию, сбои иммунитета у детей, заболевания нервной системы, такие как рассеянный склероз и полинейропатия, аутоиммунные заболевания в дерматологии, аллергологии, ревматологии, гематологии и других областях медицины.



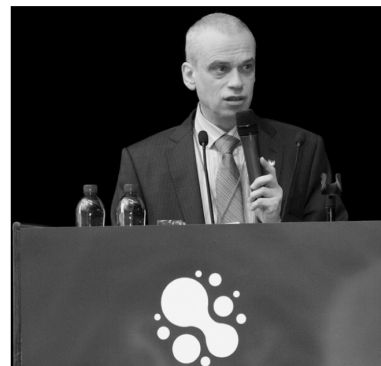
«Тема аутоиммунных заболеваний достаточно сложная, и, прежде всего, она сопряжена с многообразием клинических проявлений. Какие бы аспекты этих заболеваний мы ни рассматривали, мы опираемся на два направления: фундаментальная наука и клиническое приложение», — заключил в своем выступлении **Геннадий Викторович Сухих**, академик, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», заслуженный деятель науки РФ.



«Относительно недавно гематология как наука о клетках крови и стволовой клетке, нише костного мозга и дифференцировке клеток тесно сплелась с иммунологией, потому что оказалось, что клетки-предшественники иммунной и кроветворной системы — это одно и то же, — поясняет **Александр Григорьевич Румянцев**, генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и детский гематолог Минздрава России. — Сейчас вся практическая гематология пересматривается в связи с принятием идеи о том, что действующими элементами заболеваний являются иммунные клетки и антитела. Она пересматривается не для того,

чтобы достичь какого-то абстрактного результата, а чтобы разработать адекватные методы терапии, потому что нас не устраивает бессимптомное лечение».

Во время секций удалось затронуть вопросы постгенных технологий в персонализированной медицине, которая на сегодняшний день является ключевым трендом в мировой системе здравоохранения. Пациенты начинают активно вовлекаться в процесс лечения, а врачи выбирают более эффективные подходы к диагностике и терапии этих пациентов.



«Различные заболевания, поражающие нервную систему, связанные с ревматическими заболеваниями или с бесплодием, имеют общие механизмы, что позволяет нам встречаться на одних площадках и говорить на одном языке, — считает **Сергей Анатольевич Лукьянов**, академик, директор НИИ трансляционной медицины, ректор ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова — Зарубежные страны уже давно проводят подобные встречи, и я рад, что в России запустили эту практику. Технологии изучения геномов и нуклеиновых кислот, которыми я в том числе занимаюсь, позволяют нам по-новому взглянуть на исследование и развитие аутоиммунных заболеваний».



«Мы живем во время, когда все быстро меняется, и эти изменения, прежде всего, касаются наших пациентов, которые хотят больше знать о себе и медицине, — сказал **Евгений Владимирович Шляхто**, академик, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, президент Российского кардиологического общества. — Эти и другие факторы предполагают использование новых технологий, которые позволят объединить пациентов и врачей разных специальностей — информационных, технологий секвенирования, изучения молекулярных механизмов, а также использование больших данных».

Почетным гостем конференции стал доктор **Иегуда Шенфельд (Yehuda Shoenfeld)**, президент Международного конгресса по аутоиммунитету, получивший в 2016 г. российский мегагрант на изучение причин и механизмов аутоиммунных заболеваний и разработку иммунологических инструментов их диагностики и лечения.



«Я был рад принять участие в составлении программы этой конференции. Аутоиммунные заболевания являются одной из важнейших проблем сегодня, как для медицинских работников, так и для обычных людей, — говорит доктор Шенфельд. — Наши пациенты страдают от аллергии, ревматоидного артрита, сахарного диабета и многих других болезней, причины возникновения которых еще до конца не изучены. Мы обычно говорим, что это генетические заболевания, пока не доказано обратное. Однако мы обязаны учитывать все возможные факторы, которые составляют мозаику аутоиммунных заболеваний: работа нашего иммунитета, влияние окружающей среды и даже гормонов».

Участники конференции сошлись во мнении, что все темы, упомянутые на конференции, должны носить трансляционный характер, т. е. научные открытия должны в ускоренном темпе доходить до клинической практики.

Тем не менее не стоит забывать, считают специалисты, что знания и опыт работы с самым современным оборудованием и последними методиками необходимо передавать молодому поколению, поскольку проблема с квалифицированными кадрами в системе здравоохранения до сих пор стоит весьма остро.

По окончании работы конференции участникам были выданы сертификаты установленного образца с начис-

лением 18 баллов в рамках непрерывного медицинского образования.

Тезисы конференции опубликованы в журнале «Научно-практическая ревматология». 2016; 54 (Прил. 3).

Для дальнейшей научной и практической работы в области аутоиммунных заболеваний на основании обсуждаемых на пленарной дискуссии и секционных заседаниях вопросах I Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» подготовлена резолюция, где отображены необходимые этапы работы в 2017–2018 гг.:

- создание профессиональной общественной организации специалистов, занимающихся аутоиммунными заболеваниями;
- продолжение межрегионального и международного сотрудничества с целью получения и трансляции опыта в области диагностики и лечения аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний;
- междисциплинарное взаимодействие для разработки и утверждения клинических рекомендаций по диагностике и лечению аутоиммунных заболеваний;
- интеграция медицинских информационных систем, регистров пациентов и биобанков для научных и клинических исследований в области аутоиммунных заболеваний;
- стандартизация законодательства в области клинических исследований и регистрации биосимиляров;
- разработка и внедрение образовательных программ в области высшего, последиplomного и непрерывного медицинского образования по аутоиммунным заболеваниям;
- организация школ пациентов с аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями;
- содействие в работе молодых ученых в области аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний;
- взаимодействие с ведущими российскими и зарубежными фармацевтическими компаниями для разработки и внедрения новых диагностикомов и препаратов для лечения аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний;
- проведение II Междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» в октябре 2017 г. в рамках III Российского конгресса лабораторной медицины.

Резюме Совета экспертов «Вопросы “выживаемости” генно-инженерных биологических препаратов и возможности переключения на секукинумаб при анкилозирующем спондилите в реальной клинической практике» Москва, 10 февраля 2017 г.

Цели Совета — получить рекомендации и заключение экспертов в отношении следующих аспектов:

1. «Выживаемость» генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): критерии хорошей «выживаемости», оценка причин плохой «выживаемости» в реальной практике, взаимосвязь «выживаемости» и иммуногенности, потенциал «выживаемости» секукинумаба (СЕК) в реальной практике.

2. Переключение на другой ГИБП при анкилозирующем спондилите (АС): причины переключения, в том числе по опыту пациентов, методы и сроки контроля эффективности терапии АС, критерии неэффективности проводимой терапии, показания для переключения на другой ГИБП, в том числе на СЕК, алгоритм переключения, вовлеченность пациентов в процесс смены ГИБП.

3. Возможности и преимущества назначения СЕК как первого ГИБП при АС.

Участники

1. Эрдес Ш.Ф., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (председатель).

2. Каратеев Д.Е., д.м.н., врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

3. Жилев Е.В., д.м.н., профессор кафедры ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог г. Москвы.

4. Чичасова Н.В., д.м.н., профессор кафедры ревматологии факультета последипломного профессионального образования врачей ФГБОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

5. Лиля А.М., д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-ревматолог Санкт-Петербурга.

6. Дубиков А.М., д.м.н., профессор, заведующий городским ревматологическим центром, главный внештатный специалист-ревматолог г. Владивостока.

7. Дубинина Т.В., к.м.н., заведующая лабораторией научно-организационных проблем в ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

8. Ситало А.В., президент Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева».

9. Бостынец Г.С., председатель Московского отделения Межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева».

Представлены следующие данные:

- «выживаемость» терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) и СЕК по данным клинических и наблюдательных исследований, результаты изучения иммуногенности (д.м.н. Д.Е. Каратеев);
- результаты опроса пациентов о замене/отмене ГИБП при болезни Бехтерева в Российской Федерации (А.В. Ситало);
- обзор результатов исследований СЕК при АС (профессор Ш.Ф. Эрдес);
- сравнительный анализ применения СЕК у пациентов, ранее не получавших ГИБП, по данным мета-анализов и клинических исследований (профессор Е.В. Жилев).

«Выживаемость» генно-инженерных биологических препаратов и секукинумаба при анкилозирующем спондилите

«Выживаемость» — период времени от начала лечения препаратом до его окончания по причине утраты терапевтического эффекта либо в связи с развитием непереносимости. На «выживаемость» терапии ГИБП влияет много факторов. Иммуногенность является одним из них. Для того чтобы судить о хорошей выживаемости, длительность непрерывного применения ГИБП должна быть не менее 1 года.

Согласно результатам исследований *in vitro* и результатам клинических исследований, моноклональные антитела к интерлейкину 17 (ИЛ17) — СЕК имеет значительно более низкий иммуногенный потенциал по сравнению с ингибиторами ФНО α . В клинических исследованиях СЕК продемонстрировал стабильный ответ: при псориатизе — в течение 4 лет терапии, при псориатическом артрите — 3 лет, при АС — 2 лет. При этом важно отметить, что число пациентов в данных исследованиях оставалось постоянным в течение всего периода наблюдения. По мнению экспертов, продемонстрированная стабильность эффекта и низкая иммуногенность СЕК в клинических исследованиях являются основанием предполагать хорошую

«выживаемость» препарата при АС в реальной клинической практике. В то же время для суждения о преимуществе СЕК над ингибиторами ФНО α в отношении «выживаемости» необходимы дополнительные исследования, которые будут проводиться в условиях реальной клинической практики, в том числе с использованием регистров.

Переключение на другой генно-инженерный биологический препарат при анкилозирующем спондилите

Первичная неэффективность ГИБП при АС, по мнению экспертов, почти не встречается в реальной практике, хороший эффект имеет место у подавляющего большинства пациентов. Тем не менее ряд пациентов приходится «переключать» на другие ГИБП вследствие развития вторичной неэффективности, нежелательных реакций (НР) и административных причин. В то же время, по мнению пациентов, основанному на результатах он-лайн опроса, ведущей причиной отмены или смены ГИБП являются административные причины. Кроме того, большую озабоченность у пациентов вызывают задержки и перерывы в терапии ГИБП, замена оригинального препарата на биоаналог, а также в целом проблема с лекарственным обеспечением. Все эти факторы негативно влияют на достижение низкой активности или ремиссии заболевания, существенно снижают качество жизни пациентов. С другой стороны, эксперты подчеркнули, что существуют объективные причины, приводящие к проблемам с обеспечением ГИБП, в первую очередь связанные с недостаточным финансированием лекарственного обеспечения данной категории больных, а смена ГИБП должна обсуждаться с пациентом. Как пациенты, так и эксперты согласились, что данная тема заслуживает отдельной дискуссии с целью улучшения взаимодействия системы здравоохранения и пациентского сообщества.

Объективизированная оценка эффективности проводимой терапии должна быть одним из обязательных факторов принятия решения о необходимости смены ГИБП. В реальной практике при проведении терапии ГИБП необходимо оценивать индексы BASDAI, ASDAS-CPB не реже 1 раза в 3 мес. В отношении необходимости обязательного измерения BASMI мнения экспертов разделились. Большинство из них считают, что оценка данного индекса крайне затруднительна в реальной практике вследствие недостатка времени на приеме у ревматолога, однако рекомендуется оценивать его хотя бы 1 раз в год. Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева, как заявил А.В. Ситало, готово активно участвовать в разработке программного обеспечения для смартфонов, которое позволит пациентам самостоятельно контролировать активность заболевания.

До недавнего времени при ускользании эффекта одного ингибитора ФНО α или развития НР ревматологи были ограничены возможностью смены терапии только на другой препарат из этой группы. С регистрацией СЕК для лечения АС появилась возможность «переключения» на препарат с другим механизмом действия. Переключение на СЕК при неудаче терапии первым ингибитором ФНО α может быть обосновано рядом причин. СЕК демонстрирует хорошую эффективность у пациентов с неадекватным ответом на предшествующую терапию ингибитором ФНО α , т. е. как у пациентов с недостаточным эффектом, так и у пациентов, прекративших терапию ингибитором

ФНО α в связи с НР. По мнению экспертов, рекомендации ASAS-EULAR 2016 г. в отношении «переключения» на ингибитор ИЛ17 после неэффективности первого ингибитора ФНО α являются убедительными и должны быть учтены в национальных рекомендациях. Очень важным аргументом в пользу переключения на СЕК после неэффективности первого ингибитора ФНО α является фармакоэкономический аспект. Согласно результатам фармакоэкономического исследования, применение СЕК при АС требует наименьших затрат на 2 года терапии и обеспечивает наименьший инкрементный показатель «затраты/эффективность» среди всех ГИБП, применяемых в настоящее время при АС.

Превосходство СЕК над адалимумабом, выявленное в непрямом сравнении, можно принимать во внимание, однако необходимо получить результаты прямого сравнительного исследования, проведение которого, как известно, планируется в ближайшее время.

При переключении на СЕК с любого ингибитора ФНО α необходим период отмывки длительностью 1 мес.

По мнению экспертов, «переключение» на СЕК, как вследствие неэффективности, так и вследствие переносимости ингибиторов ФНО α , не требует обязательного назначения «загрузочной» дозы, несмотря на то что при этом эффект может достигаться несколько позже. При этом эксперты согласны, что данная рекомендация противоречит утвержденной в России инструкции по применению препарата и окончательное решение о режиме введения препарата должно приниматься индивидуально в каждом конкретном клиническом случае.

Возможности и преимущества назначения секукинаума как первого генно-инженерного биологического препарата при анкилозирующем спондилите

Отсутствие рентгенологического прогрессирования (индекс mSASSS) у 80% пациентов через 2 года терапии СЕК, а также разрешение поствоспалительных изменений, определяемое при магнитно-резонансной томографии, позволяют предположить, что данный препарат способен замедлять прогрессирование АС. При этом прогрессирование тормозится как у «биологически наивных» пациентов, так и у пациентов, ранее получавших ингибитор ФНО α . Несмотря на многообещающие результаты влияния СЕК на структурное прогрессирование, эксперты рекомендуют в рамках клинического исследования сравнить полученные данные с когортой больных, не получавших ГИБП, а также провести прямое сравнение с ингибитором ФНО α . Для окончательного суждения о преимуществах СЕК и возможностях его назначения как первого ГИБП у конкретных пациентов эксперты рекомендуют проведение post-hoc анализа ранее проведенных клинических исследований (эффективность в зависимости от пола, от статуса курения и сопутствующей терапии).

В то же время, принимая во внимание имеющуюся информацию об эффективности СЕК в отношении замедления прогрессирования АС, а также преимущество препарата по фармакоэкономическим показателям, эксперты считают возможным рекомендовать СЕК как препарат первой линии ГИБП наряду с ингибиторами ФНО α всем пациентам с АС. При этом наибольшую пользу от применения СЕК как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС.

