

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2017; 55(5)

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



Фото на обложке:

Годзенко А.А.,
Корсакова Ю.О.,
Румянцев О.А.,
Бочкова А.Г.,
Бадюкин В.В.,
Эрдес Ш.Ф.
«Прогрессирование
патологии аорты и кла-
панов сердца у больных
анкилозирующим спон-
дилитом».
Рентгенография таза
больной Л.: двусторон-
ний сакроилиит 3-й
степени, двусторонний
коксит 4-й степени

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, Москва, 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, Moscow, 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

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://rsip.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2017;55(5):461–585
© 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 «Роспечат»
36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии 465
Насонов Е.Л., Попкова Т.В.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 474
Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапишина С.А., Оттева Э.Н., Дубинина Т.В., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Годзенко А.А., Дубиков А.И., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Раскина Т.А., Румянцева О.А., Смирнов А.В., Ситало А.В., Эрдес Ш.Ф.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). 485
Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурыканов М.В., Скоробогатых К.В., Амелин А.В., Захаров Д.В., Трофимов Е.А., Широков В.А., Попова Т.В., Шестель Е.А., Гончарова З.А., Куликов А.И., Несмеянова О.Б., Галиханова М.В., Загорюлько О.И., Медведева Л.А.
- Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты 493
Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А.
- Генетический полиморфизм и цитогенетические изменения Т-лимфоцитов периферической крови у больных артритом, ассоциированным с исодовым клещевым боррелиозом, в северных регионах Сибири 500
Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н., Зуевский В.П., Семенов А.Г.
- Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISK 504
Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.
- Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом. 509
Годзенко А.А., Корсакова Ю.О., Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф.
- Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей 514
Сатыбалдыева М.А., Середакина Н.В., Глухова С.И., Горских И.Н., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.
- Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010–2015 гг. 521
Титова Л.В., Макарова М.В.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике 526
Каледа М.И., Никишина И.П.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы 536
Бекетова Т.В., Насонов Е.Л.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. 549
Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик Е.И., Амирджанова В.Н., Павлов В.П., Рыбников А.В.
- Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах 555
Амирджанова В.Н.

ОБЗОРЫ

- Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой: обзор литературы 560
Набиева Д.А.
- Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы 566
Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

НОВОСТИ РЕВМАТОЛОГИИ

- Новая редакция T2T (лечение до достижения цели) при спондилоартритах. 572
Эрдес Ш.Ф.

ДИСКУССИИ

- Ответ критикам «ТОЧНОСТИ» 576
Каратеев А.Е.
- Дискуссионные представления о двусмысленности медицины 580
Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

ИНФОРМАЦИЯ

- Европейский конгресс ревматологов, Мадрид (14–17 июня 2017 г.) — проблемы ревматоидного артрита 582
Авдеева А.С.

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology 465
Nasonov E.L., Popkova T.V.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis.
Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia» 474
*Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A., Oteva E.N., Dubinina T.V., Badokin V.V., Bochkova A.G.,
Bugrova O.V., Godzenko A.A., Dubikov A.I., Ivanova O.N., Korotaeva T.V., Nesmeyanova O.B.,
Nikishina I.P., Raskina T.A., Rumyantseva O.A., Smirnov A.V., Sitalo A.V., Erdes Sh.F.*

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm
based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice:
The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice) 485
*Karateev A.E., Lila A.M., Churyukanov M.V., Skorobogatykh K.V., Amelin A.V., Zakharov D.V., Trofimov E.A., Shirokov V.A.,
Popova T.V., Shestel E.A., Goncharova Z.A., Kulikov A.I., Nesmeyanova O.B., Galikhanova M.V., Zagorulko O.I., Medvedeva L.A.*
- The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: Data of retrospective analysis of a hospital cohort 493
Batkaeva N.V., Korotaeva T.V., Batkaev E.A.
- Genetic polymorphism and cytogenetic changes in the peripheral blood T-lymphocytes of patients
with arthritis associated with Ixodes tick-borne borreliosis in the northern regions of Siberia. 500
Ilyinskikh N.N., Ilyinskikh E.N., Zuevsky V.P., Semenov A.G.
- Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis 504
Kondratyeva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L.
- Progression of aortic and valvular heart diseases in patients with ankylosing spondylitis. 509
Godzenko A.A., Korsakova Yu.O., Rumyantseva O.A., Bochkova A.G., Badokin V.V., Erdes Sh.F.
- Validation of a Russian-language version of the VEINES-QOL/Sym questionnaire
in patients with rheumatic diseases and lower extremity chronic venous diseases 514
Satybaldyeva M.A., Seredavkina N.V., Glukhova S.I., Gorsikh I.N., Reshetnyak T.M., Nasonov E.L.
- Analysis of the incidence of rheumatic diseases in the Arkhangelsk Region: Trends in the 2010–2015 statistical characteristics 521
Titova L.V., Makarova M.V.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features and current diagnostic approaches. 526
Kaleda M.I., Nikishina I.P.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature 536
Beketova T.V., Nasonov E.L.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis 549
Khranov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik E.I., Amirdzhanova V.N., Pavlov V.P., Rybnikov A.V.
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A difficult choice of anesthesia during joint surgery 555
Amirdzhanova V.N.

REVIEWS

- Immunological mechanisms for the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gout and pseudogout: A review of literature 560
Nabieva D.A.
- Systemic osteoporosis and psoriatic arthritis: Current understanding of the problem 566
Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

RHEUMATOLOGY NEWS

- The new version of T2T (treat-to-target) for spondyloarthritis 572
Erdes Sh.F.

DISCUSSIONS

- A response to «PRECISION» critics 576
Karateev A.E.
- Discussion ideas about medicine ambiguities 580
Muravyev Yu.V., Muravyev L.A.

INFORMATION

- European Congress of Rheumatology, Madrid (14–17 June 2017): Problems of rheumatoid arthritis. 582
Avdeeva A.S.

Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии

Насонов Е.Л.^{1,2}, Попкова Т.В.¹

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

²ФГАУ 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 18.09.17

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях атеросклеротического процесса. Вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания (ИБЗ) – ревматоидного артрита (РА). В аспекте участия в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и в качестве перспективной терапевтической «мишени» особый интерес представляет интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), играющий важную роль в развитии многих острых и хронических ИБЗ. Механизмы развития атеросклероза, связанные с ИЛ1 β , определяют способность кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации NLRP3-инфламмосомы. Веские доказательства роли воспаления в развитии атеросклероза, в целом, и хорошие перспективы противовоспалительной терапии, в частности, получены в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященном изучению эффективности лечения моноклональными антителами к ИЛ1 β канакинумабом (Novartis International AG) больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов как нового подхода к вторичной профилактике кардиоваскулярных осложнений. В настоящее время убедительно показано, что метотрексат (МТ) – эффективный препарат («золотой стандарт») в отношении не только контроля воспалительной активности РА, но и существенного снижения риска кардиоваскулярных катастроф. Это послужило основанием для планирования РПКИ CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) с целью оценить антиатерогенный эффект МТ в общей популяции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца. Результаты исследования CANTOS, а также опыт, накопленный в ревматологии в отношении кардиоваскулярных эффектов инновационных противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для совершенствования вторичной профилактики связанных с атеросклерозом кардиоваскулярных осложнений. **Ключевые слова:** атеросклероз; ревматоидный артрит; цитокины; интерлейкин 1 β ; канакинумаб; метотрексат. **Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465–473.

ANTI-INFLAMMATORY THERAPY FOR ATHEROSCLEROSIS: CONTRIBUTION TO AND LESSONS OF RHEUMATOLOGY

Nasonov E.L.^{1,2}, Popkova T.V.¹

According to modern views, chronic low-grade inflammation, the development of which is associated with the uncontrolled activation of both innate and acquired immunity, plays a fundamental role at all stages of the atherosclerotic process. The contribution of inflammation to the development of an atherosclerotic vascular lesion drew attention to the similarity of the mechanisms in the immunopathogenesis of atherosclerosis and the classic immunoinflammatory disease (IID) – rheumatoid arthritis (RA). Interleukin 1 β (IL-1 β), which plays an important role in the development of many acute and chronic IIDs, is of particular interest with regard to its implication in the pathogenesis of an atherosclerotic vascular lesion and as a promising therapeutic target. The atherosclerosis development mechanisms related to IL-1 β determine the ability of cholesterol crystals and other proatherogenic factors to induce IL-1 β synthesis due to NLRP3 inflammasome activation. There is strong evidence that inflammation plays a role in the development of atherosclerosis as a whole and that anti-inflammatory therapy has good prospects particularly in the randomized placebo-controlled trial (RPCT) CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) investigating the efficiency of treatment with canakinumab (Novartis International AG), an anti-IL-1 β monoclonal antibodies, in patients with severe atherosclerotic vascular lesions as a new approach to secondary prevention of cardiovascular events. Methotrexate (MTX) has now been convincingly shown to be an effective drug (a gold standard) in not only controlling the inflammatory activity of RA, but also in significantly reducing the risks of cardiovascular catastrophes. This has served as a basis for planning the RPCT CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) to evaluate the anti-atherogenic effect of MTX in the general population of patients with coronary heart disease. The CANTOS results and the experience gained in rheumatology to determine the cardiovascular effects of innovative anti-inflammatory drugs are of great importance in improving the secondary prevention of atherosclerosis-related cardiovascular events. **Key words:** atherosclerosis; rheumatoid arthritis; cytokines; interleukin 1 β ; canakinumab; methotrexate.

For reference: Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):465–473 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-465-473>

Прошло уже более 20 лет с момента разработки концепции, согласно которой атеросклероз рассматривается как «хроническое воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток» [1].

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса: дисфунк-

ция эндотелия; модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); образование «пенистых» клеток; апоптоз эндотелиальных клеток; разрыв атеросклеротической бляшки; атеротромбоз [2]. О воспалительной природе атеросклероза свидетельствует множество фактов: инфильтрация «воспалительными» клетками (в первую очередь макрофагами) атеросклеротической бляшки, выраженность которой ассоциируется с тяжестью атеросклероза; гиперпродукция широкого спектра цитокинов и хемокинов, обладающих «провоспалительной» активностью; увеличение сывороточной концентрации иммунологических биомаркеров, в первую очередь высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и интерлейкина 6 (ИЛ6), коррелирующее с прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений независимо от концентрации липидов в сыворотке крови [3]. Хотя механизм действия статинов при атеросклеротическом поражении сосудов связывают не только со снижением уровня липидов, но и с плейотропными, в том числе противовоспалительными, эффектами [3], прямые доказательства эффективности собственно противовоспалительной терапии в широком смысле слова в отношении влияния на риск кардиоваскулярных катастроф до сих пор отсутствовали.

Фундаментальный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания (ИВЗ) — ревматоидного артрита (РА) [4–6]. При РА раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза (и, как следствие, кардиоваскулярных катастроф), только частично зависящее от классических кардиоваскулярных факторов риска, — основная причина сокращения продолжительности жизни пациентов [7–9]. Для лечения РА и других ИВЗ применяется широкий спектр противовоспалительных препаратов: глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат (МТ), инновационные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), подавляющие «провоспалительные» эффекты цитокинов или патологическую активацию иммунных клеток, и, наконец, «таргетные» химически синтезированные БПВП, блокирующие внутриклеточные сигнальные молекулы, регулирующие синтез цитокинов [10–12]. Примечательно, что у пациентов, страдающих РА, активная противовоспалительная терапия, направленная на достижение ремиссии заболевания, которая в последние годы развивается в рамках концепции «Лечение до достижения цели — Treat To Target») [13], приводит к замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижению риска кардиоваскулярных катастроф [14].

Среди многочисленных медиаторов и «иммунных» клеток, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), а в последнее время — ИЛ17, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой сети» [15–19]. В аспекте участия в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и в качестве перспективной терапевтической «мишени» особое внимание привлекает ИЛ1 β [3], играющий важную роль в развитии многих острых и хронических ИВЗ [15, 20, 21]. В качестве медиатора воспаления ИЛ1 β индуцирует синтез и усиливает «провоспалительные» эффекты ФНО α , низкомолекулярных воспа-

лительных медиаторов (оксид азота и простагландины — ПГ), хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления, экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (ЭК), усиливает гранулопоз, обладает многочисленными деструктивными и катаболическими эффектами. Наряду с собственно «провоспалительным» действием, ИЛ1 β участвует в регуляции приобретенного иммунного ответа, опосредованного Th (helper) 1- и Th17-клетками, которым придают ключевое значение в патогенезе ИВЗ. В то же время ИЛ1 β (как и другие «провоспалительные» медиаторы) выполняет важную физиологическую функцию, связанную с формированием противоинфекционного иммунитета, в первую очередь к кандидозной инфекции и некоторым внутриклеточным бактериям. Синтез ИЛ1 β осуществляется многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), взаимодействующими с мембранными Toll-подобными рецепторами и цитоплазматическими NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) — подобными рецепторами. Его биологически активная форма образуется из крупного биологически неактивного предшественника — про-ИЛ1 β . Расщепление про-ИЛ1 β , приводящее к образованию функционально активного ИЛ1 β , опосредуется активацией инфламасом — белковых комплексов, которые формируются в цитоплазме клеток в ответ на PAMPs и DAMPs. Основное внимание привлечено к так называемой NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или Nod-like receptor protein 3) инфламасоме, которая катализирует конверсию фермента прокаспазы 1 в каспазу 1 (ИЛ1-конвертирующий фермент), в свою очередь регулирующую образование ИЛ1 β (а также другого «провоспалительного» цитокина — ИЛ18) из соответствующих предшественников.

Роль ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и др. [3, 15]. Дефицит ИЛ1 β у лабораторных животных отменяет формирование атеросклеротических бляшек, в то время как введение экзогенного ИЛ1, приводит к утолщению комплекса интима—медиа (КИМ) сосудистой стенки. При рассмотрении молекулярных механизмов развития атеросклероза, связанных с ИЛ1 β , привлекают внимание данные о способности кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламасомы [22] (рис. 1).

Канакинумаб

В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб (Novartis International AG), который представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1 β и обладает способностью нейтрализовать активность этого цитокина [23] (рис. 2). Эти антитела получены с использованием гибридомы от генетически модифицированных мышей, несущих ген иммуноглобулина человека. По данным биохимического и структурного анализа, глютамин в положении 64

Стимулы:

Кристаллы ХС, окисленные ЛПНП
Нейтрофильные внеклеточные ловушки
Гипоксия
Нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу (atheroprone)

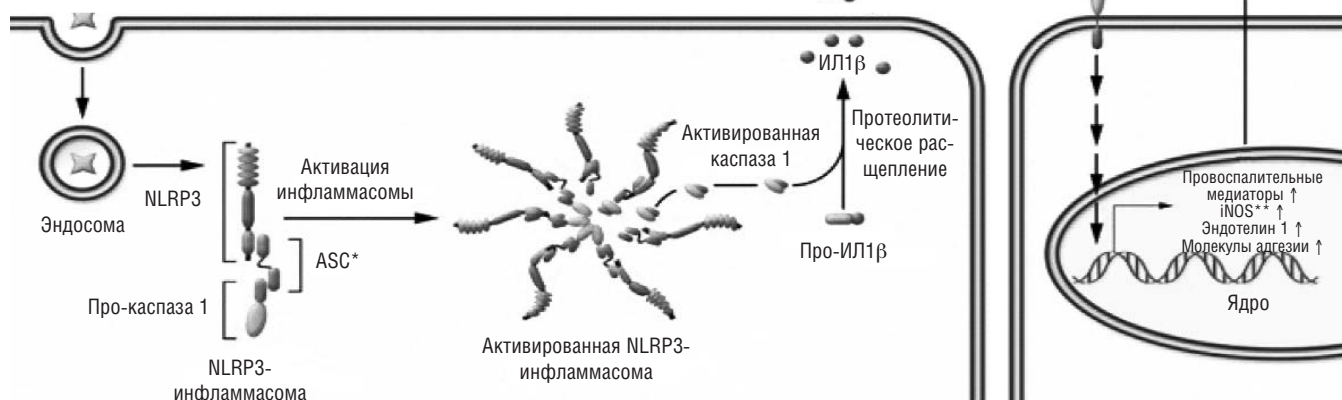


Рис. 1. Роль NLRP3-инфламмосомы и ИЛ1β в развитии атеросклероза (по: Rader D.J. J Clin Invest. 2012;122(1):27-30; в модификации).

*ASC – Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; **iNOS – inducible NO-synthase

ИЛ1β человека является ключевым аминокислотным остатком, с которым взаимодействует канакинумаб. Канакинумаб является единственным ГИБП, специфически реагирующим с ИЛ1β, но не с ИЛ1α или рецепторами ИЛ1. Отсутствие блокирования ИЛ1β может иметь важное клиническое значение с точки зрения снижения риска инфекционных осложнений (включая туберкулез), что характерно для ГИБП, подавляющих активность ФНОα и, вероятно, ИЛ6. В настоящее время канакинумаб официально разрешен для применения (или находится в стадии регист-

рации) при ряде так называемых аутовоспалительных синдромов (криопирин-ассоциированные периодические синдромы), системном ювенильном идиопатическом артрите, болезни Стилла взрослых и подагрическом артрите. По незарегистрированным показаниям (off-label) он применяется при широком круге заболеваний, связанных с гиперпродукцией ИЛ1 [15, 20, 21]. Примечательно, что в начале канакинумаб разрабатывался для лечения РА. Однако при анализе исследований II–III фаз была прогнозирована низкая вероятность более высокой эффективности канакинумаба по сравнению с другими ГИБП [24], что, к сожалению, привело к приостановке дальнейших клинических испытаний этого препарата при РА.

Недавно была завершена серия исследований, касающихся оценки возможности использования терапии канакинумабом в качестве компонента вторичной профилактики у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. По данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) фазы Ib, в которое вошли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, имеющие высокий сердечно-сосудистый риск, инфузия канакинумаба приводила к снижению сывороточной концентрации ИЛ6, СРБ и гликогемоглобина (Hb A1c; на 50%), а также фибриногена, в отсутствие отрицательной динамики концентрации сывороточных липидов [27]. Поскольку эти эффекты сохранялись в течение нескольких месяцев после однократного введения препарата, предполагается, что интермиттирующие курсы терапии канакинумабом (3–4 раза в год) могут позволить длительно контролировать «воспалительный» компонент атеросклеротического поражения сосудов.

Веские доказательства роли воспаления в развитии атеросклероза, в целом, и хорошие перспективы противовоспалительной терапии, в частности, получены в широкомасштабном РПКИ CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященном изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных с тяже-

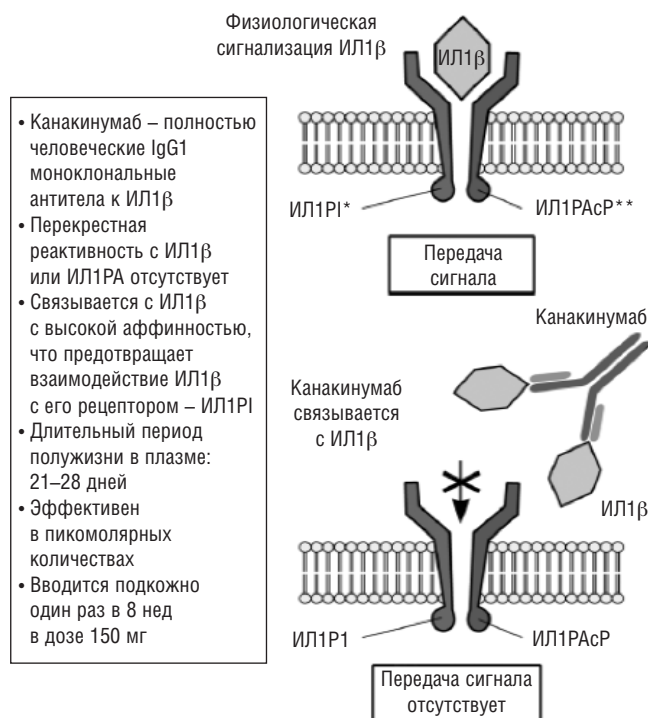


Рис. 2. Канакинумаб: характеристика и механизм действия.

*ИЛ1РАcP – Interleukin 1 receptor accessory protein;

**ИЛ1R1 – Interleukin 1 receptor, type I

Таблица 1 Исследование CANTOS: общая характеристика пациентов

Характеристика	Плацебо (n=3347)	Канакинумаб п/к, 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Возраст, годы	61,1	61,1	61,2	61,1
Доля женщин, %	25,9	24,9	25,2	26,8
Доля курящих, %	22,9	24,5	23,4	23,7
СД, %	39,9	39,4	41,8	39,2
Липид-снижающая терапия, %	93,7	94,0	92,7	93,5
Ингибиторы АПФ, %	79,8	79,3	79,8	79,6
Предшествующая реваскуляризация, %	79,6	80,9	82,2	80,7
ХС ЛПНП, мг/дл	82,8	81,2	82,4	83,5
ХС ЛПВП, мг/дл	44,5	43,7	43,7	44,0
ТГ, мг/дл	139	139	139	138
вЧСРБ, мг/л	4,1	4,1	4,2	4,1

Примечание. п/к – подкожно, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.

лым атеросклеротическим поражением сосудов [25, 28]. В исследование включен 10 061 пациент со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ (>2 мг/л; табл. 1). Вначале в исследование планировалось включить более 17 тыс. пациентов, но в дальнейшем число участников исследования было сокращено, а достоверность полученных результатов была компенсирована увеличением длительности наблюдения. Хотя все пациенты получали терапию адекватными дозами статинов, что позволяло поддерживать низкий уровень ХС ЛПНП, остаточный кардиоваскулярный риск у них составил >20% в течение 5 лет [29]. Конечными точками исследования были снижение частоты повторных кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда – ИМ – и инсульт), летальности и замедление прогрессирования СД 2-го типа. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (50; 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес п/к) и плацебо (ПЛ; рис. 3). Поскольку точное количественное определение концентрации ИЛ1β в плазме затруднено, уровень вЧСРБ (а также ИЛ6) служил «суррогатным» биомаркером противовоспалительной активности канакинумаба. Через 48 мес у пациентов, получавших канакинумаб (по сравнению с группой ПЛ), отмечено снижение средней концентрации вЧСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), на 37% (канакинумаб 150 мг) и на 41% (канакинумаб 300 мг). При этом динамики концентрации ли-

пидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года (в среднем) частота кардиоваскулярных осложнений (первичная и вторичная конечные точки) у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе ПЛ (табл. 2). Сходные данные получены в отношении распределения рисков развития всех анализируемых кардиоваскулярных осложнений (табл. 3). Примечательно, что терапия канакинумабом приводила к снижению риска кардиоваскулярной патологии независимо от пола, курения, уровня липидов, СРБ и др. (рис. 4), а наиболее выраженное уменьшение риска кардиоваскулярных катастроф (27%) отмечено у пациентов с низкой концентрацией вЧСРБ через 3 мес после первой инфузии канакинумаба ($p<0,001$). Важным итогом исследования явились данные о снижении смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) [30], особенно раком легкого ($p<0,0001$) и раком легкого, закончившимся летальным исходом ($p=0,0002$). В группе, получавшей высокую дозу канакинумаба (300 мг), отмечено 50% снижение летальности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,0009$). Это соответствует данным об участии ИЛ1 в онкогенезе [31], хотя данные требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Кроме того, отмечено снижение частоты поражения суставов, в том числе подагры. Следует также подчеркнуть, что в исследование CANTOS вошла большая группа паци-



Рис. 3. План исследования CANTOS. КВЗ – кардиоваскулярные заболевания, ОНСС – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Таблица 2 Исследование CANTOS: эффективность в отношении первичных и вторичных кардиоваскулярных конечных точек

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная	4,5	4,1	3,9	3,9	0,020
IR (на 100 пациенто-лет)	1,0	0,93	0,85	0,86	
HR 95% ДИ	(референтное)	0,80–1,07	0,74–0,98	0,75–0,99	
Вторичная	5,1	4,6	4,3	4,3	0,003
IR (на 100 пациенто-лет)	1,00	0,90	0,83	0,83	
HR 95% ДИ	(референтное)	0,78–1,03	0,73–0,95	0,72–0,94	
	(референтное)	0,11	0,005*	0,004	

Примечание. IR – incidence rate (частота заболеваемости), HR – hazard ratio (соотношение рисков).

Таблица 3 Исследование CANTOS: распределение соотношения рисков среди всех кардиоваскулярных конечных точек

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная	1,0	0,93	0,85	0,86	0,020
Вторичная	1,0	0,90	0,83	0,83	0,002
ИМ	1,0	0,94	0,76	0,84	0,028
Ургентная реваскуляризация	1,0	0,70	0,64	0,58	0,005
Любая реваскуляризация коронарных артерий	1,0	0,72	0,68	0,70	<0,001
Инсульт	1,0	1,01	0,98	0,80	0,17
Остановка сердца	1,0	0,72	0,63	0,46	0,035
Кардиоваскулярная летальность	1,0	0,89	0,90	0,94	0,62
Все случаи летальности	1,0	0,94	0,92	0,94	0,39

ентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из конечных точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие диабетической нефропатии. В связи с этим представляют интерес данные о важной роли ИЛ1 в пато-

генезе СД 2-го типа и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений [32]. Предварительные результаты других исследований свидетельствуют о том, что на фоне лечения канакинумабом отмечено снижение концентрации

Нб А1 и уменьшение числа и выраженности признаков диабетической ретинопатии сетчатки [33–35].

К сожалению, различия в группах пациентов, получавших канакинумаб и ПЛ, в отношении общей летальности отсутствовали ($p=0,31$). Более того, лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений (табл. 4), а также умеренной нейтропенией, которая не коррелировала с развитием инфекционных осложнений. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного динамического наблюдения за пациентами, согласно рекомендациям, касающимся применения ГИБП в ревматологии.

Метотрексат

В настоящее время убедительно показано, что МТ – эффективный препарат («золотой стандарт») в отношении не только контроля воспали-

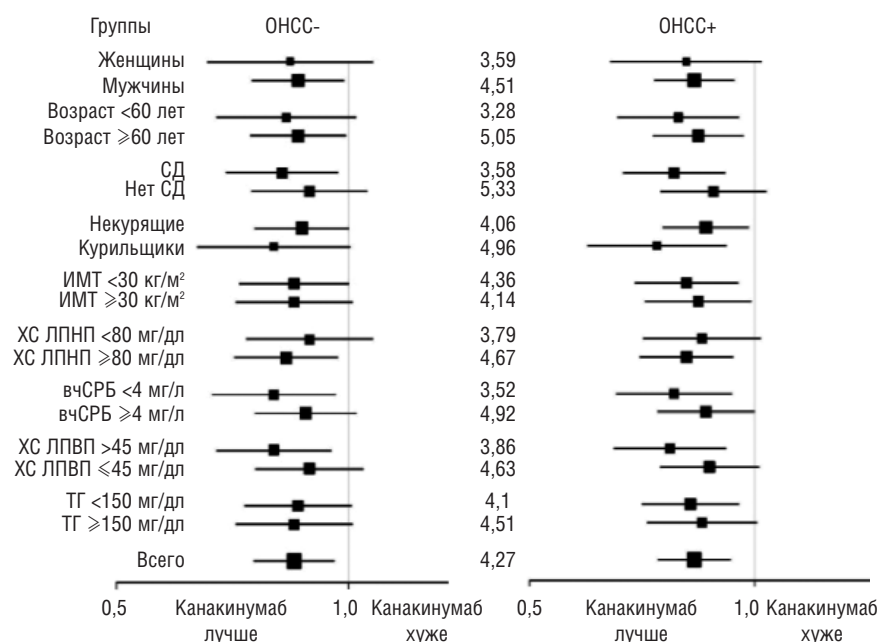


Рис. 4. Исследование CANTOS: эффективность канакинумаба в подгруппах пациентов

Таблица 4 Исследование CANTOS: НР (на 100 пациенто-лет)

НР	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Любые серьезные НР	12,0	11,4	11,7	12,3	0,43
Лейкопения	0,24	0,30	0,37	0,52	0,002
Любые инфекции	2,86	3,03	3,13	3,25	0,12
Инфекции с летальным исходом	0,18	0,31	0,28	0,34	0,09/0,02*
Инъекционные реакции	0,23	0,27	0,28	0,30	0,49
Любые опухоли	1,88	1,85	1,69	1,72	0,31
Опухоли с летальным исходом	0,64	0,55	0,50	0,31	0,0007
Артрит	3,32	2,15	2,17	2,47	0,002
Остеоартрит	1,67	1,21	1,12	1,30	0,04
Подагра	0,80	0,43	0,35	0,37	0,0001
АЛТ >3 норм	1,4	1,9	1,9	2,0	0,19
Билирубин >2 норм	0,8	1,0	0,7	0,7	0,34

Примечание. *р – все дозы канакинумаба против ПЛ. НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланиминотрансфераза.

тельной активности РА, но и существенного снижения риска кардиоваскулярных катастроф [36, 37]. Механизмы действия МТ на сосудистую стенку во многом связаны с противовоспалительным действием препарата за счет индукции синтеза эндогенного аденозина, обладающего естественной противовоспалительной активностью (рис. 5). Недавно появились новые данные, касающиеся механизмов «цитопротективного» действия МТ, имеющие отношение к сосудистой патологии. Их связывают с регуляцией АМФ-активированной киназой (АМФК), которая в клетках сосудистого эндотелия проявляет многообразные «цитопротективные» эффекты, включающие усиление синтеза оксида азота, предотвращение апоптоза и повреждения ЭК, связанных с окислительным стрессом. У NZWxBXSB F1 мышей, у которых развивается воспалительная васкуло-

патия, МТ снижает выраженность повреждения сосудов и внутренних органов за счет активации АМФК [38].

Все это вместе взятое послужило основанием для проведения РПКИ CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), запланированного одновременно с исследованием CANTOS и инициированного Национальным институтом сердца, легких и крови США с целью продемонстрировать антиатерогенный эффект МТ в общей популяции пациентов, страдающих ИБС [39, 40]. В исследование CIRT планируется включить 7 тыс. пациентов, перенесших ИМ и страдающих СД 2-го типа или метаболическим синдромом. Больные будут разделены на две группы: получающие низкие дозы МТ (15–20 мг/нед) и ПЛ. Первичными конечными точками (как и в исследовании CANTOS) исследования будут нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и ле-

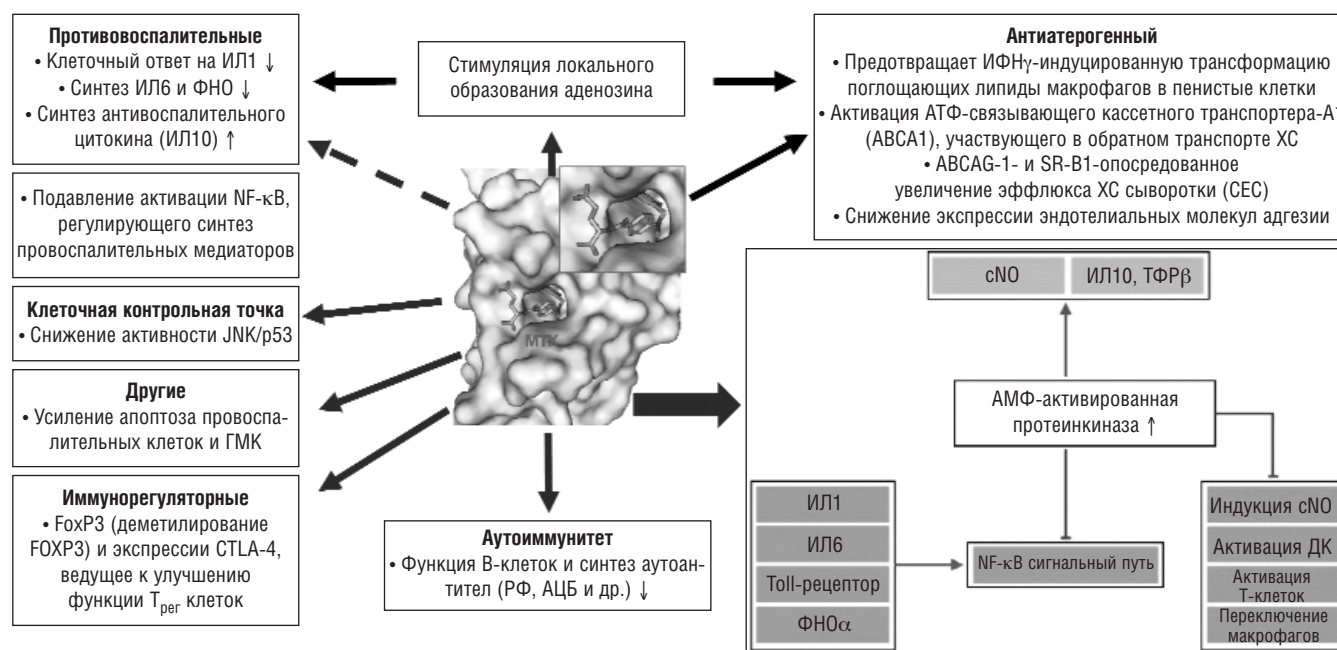


Рис. 5. Кардиопротективные эффекты МТ: гипотетические механизмы. T_{рег} – Т-регуляторные клетки, РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам, ИФНγ – интерферон γ, АТФ – аденозинтрифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, ДК – дендритные клетки, ТФРβ – трансформирующий фактор роста β

тальный исход, связанный с кардиоваскулярной патологией, а «вторичными» — общая летальность, или потребность в реваскуляризации миокарда, или застойная сердечная недостаточность в сочетании с «первичными» конечными точками (рис. 6). В субпротоколе исследования CIRT, в которое будут включены пациенты, перенесшие ИМ или имеющие множественное поражение коронарных артерий по данным ангиографии, планируется изучить влияние терапии МТ на динамику сосудистого воспаления, оцениваемого методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием фтордиоксиглюкозы (ФДГ). В исследование TETHYS (The effects of mETHotrexate Therapy on ST Segment Elevation Myocardial InfarctioS) будут включены пациенты с ИМ без подъема сегмента ST, у которых планируется изучить влияние терапии МТ на размер ИМ [17]. В исследование РПКИ CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать терапию МТ (с применением или без стандартных БПВП) и комбинированную терапию МТ и ингибитором ФНО α этанерцептом [41]. Конечными точками исследования будут показатели магнитно-резонансной томографии, характеризующие патологию коронарных сосудов и миокарда.

Другие препараты

К противовоспалительным препаратам, используемым в ревматологии, относится колхицин, который применяется для лечения семейной средиземноморской лихорадки, болезни Бехчета и подагрического артрита [42]. Один из основных механизмов действия колхицина связан с подавлением синтеза ИЛ1 β за счет интерференции с активацией NALP3-инфламмосомы [43]. По данным исследования LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты кардиоваскулярных катастроф [44]. В настоящее время запланирована серия РПКИ, включающих более 5 тыс. пациентов с различными формами кардиоваскулярной патологии (стабильная ИБМ, недавно перенесенный ИМ, ангиопластика коронарных артерий), направленных на изучение возможности использования колхицина (или колхицина в комбинации с МТ) для снижения риска кардиоваскулярных осложнений [17].

Получены данные об уменьшении риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов с хронической подагрой на фоне терапии колхицином, ассоциирующейся со снижением концентрации СРБ [45]. Следует напомнить, что не только кристаллы ХС, но и кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым механизмом патогенеза подагрического артрита, и даже растворимая мочевая кислота в высокой концентрации вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы, приводящую к синтезу ИЛ1 β [46].

Нами (М.С. Елисеев и соавт.) было проведено открытое проспективное исследование, касающееся влияния терапии канакинумабом (одно подкожное введение в дозе 150 мг) на структурно-функциональные характеристики сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки у 20 больных хронической тофусной подагрой [47]. Определение уровня вЧСРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления (АД), дуплексное сканирование сонных артерий (толщина КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте — СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции препарата. Медиана толщины КИМ при исследовании общей сонной артерии, исходно составлявшая 0,83 [0,71; 0,94] мм, к концу исследования снизилась до 0,74 [0,69; 0,84] мм ($p=0,022$). Медиана СПВА, имевшая исходное значение 14,12 [10; 17] м/с, к концу исследования снизилась до 13,1 [11; 14] м/с, но статистически недостоверно ($p=0,79$). Уменьшение СПВА на фоне терапии канакинумабом ассоциировалось с подавлением артрита и снижением уровня вЧСРБ ($p=0,043$). Через 14 и 120 дней динамика СПВА прямо коррелировала с изменением сывороточного уровня вЧСРБ ($p=0,012$ и $p=0,047$ соответственно), через 14 дней — с изменением сывороточного уровня ИЛ6 ($p=0,003$). По результатам суточного мониторирования АД у пациентов до, через 14 и 120 дней после инъекции достоверного изменения АД не отмечалось. Средний уровень ХС и ТГ не менялся. Таким образом, у пациентов, страдающих подагрой, терапия канакинумабом может положительно влиять на толщину КИМ и параметры жесткости сосудистой стенки, зависящих от выраженности противовоспалительного эффекта препарата.

Представляет интерес изучение антиатерогенных эффектов гидроксихлорохина (ГХ) — антималярийного препарата, который широко применяется в комплексном лечении РА, системной красной волчанки, а также многих других ИВЗ [48]. Наряду с противовоспалительным действием, связанным с подавлением презентации антигенов ДК, синтеза цитокинов макрофагами, кальций-зависимой и Toll-зависимой сигнализации в иммунных клетках, ГХ обладает многообразными «плейотропными» эффектами. К ним относятся подавление активации тромбоцитов, метаболические эффекты (антигипертензивный, гипогликемический, гиполипидемический, коррекция дисфункции эндотелия). Все это вместе взятое привлекло внимание

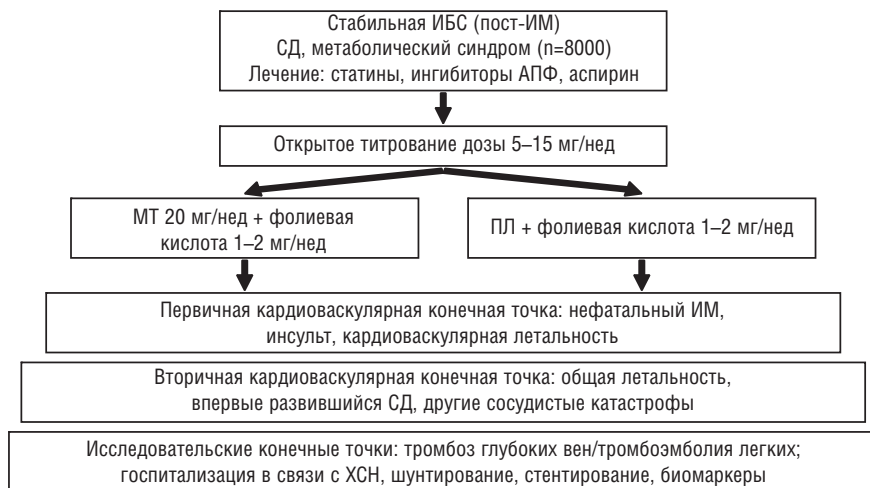


Рис. 6. Исследование CIRT. ХСН — хроническая сердечная недостаточность

к применению ГХ для профилактики кардиоваскулярных осложнений [49]. По данным ретроспективного анализа, применение ГХ (в комбинации с МТ) при РА снижает частоту кардиоваскулярных катастроф [50] и оказывает положительное влияние на профиль липидов [51, 52]. Запланировано РПКИ ОХИ trail, целью которого является оценка возможности использования ГХ для вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений (повторного ИМ, нестабильной стенокардии, кардиоваскулярной летальности, потребности в ревакуляризации коронарных сосудов) у лиц, перенесших острый ИМ [17].

В заключение необходимо подчеркнуть, что данные многочисленных исследований свидетельствуют о разнообразных «антиатерогенных» эффектах (улучшение функции эндотелия, «антиатерогенные» изменения композиции и свойств липидов, положительное влияние на обратный транспорт ХС и др.) ГИБП, используемых для лечения РА (и других ИВЗ), включая ингибиторы ФНО α , ингибиторы ИЛ6-рецептора (тоцилизумаб), анти-В-клеточная терапия (ритуксимаб), блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), а также «малые молекулы», подавляющие активность JAK (Janus kinase) — тофацитиниб [16]. Влияние новых ГИБП, ингибирующих ИЛ12/23 (устекинумаб) и ИЛ17 (секукинумаб), на развитие атеросклеротического процесса и риск кардиоваскулярных катастроф требует дальнейшего изучения. В то же время подавление воспаления на фоне противовоспалительной терапии ассоциируется с дислипидемией [53], в том числе увеличением «атерогенного» ХС ЛПНП, что в ряде случаев диктует необходимость интенсификации терапии статинами. Этот факт, а также увеличение риска нежелательных ле-

карственных реакций (в первую очередь инфекционных осложнений) и высокая стоимость терапии препятствуют более широкому изучению эффективности перечисленных выше препаратов в отношении вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и внедрению их в клиническую практику. Тем не менее пионерские результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для персонификации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом кардиоваскулярных осложнений и вносит вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза, в целом.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145–56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
- Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124–6. doi: 10.1161/01.CIR.100.21.2124
- Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957–63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
- Насонов ЕЛ. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вестник РАМН. 2003;(7):6–10 [Nasonov EL. The problem of atherothrombosis in rheumatology. *Vestnik RAMN*. 2003;(7):6–10 (In Russ.)].
- Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):3–10 [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):3–10 (In Russ.)].
- Nurmohamed NT, Heslinga M, Kitis GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:693–704. doi: 10.1038/nrrheum.2015.112
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013 [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].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Kenneth FB, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Smolen JS, Aletaha D, Bijsma 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
- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum*. 2015;67(6):1449–55. doi: 10.1002/art.39098
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med*. 2014;20 Suppl 1:S43–S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. Is the risk of cardiovascular disease altered with anti-inflammatory therapies? Insights from rheumatoid arthritis. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(5):e84. doi: 10.1038/cti.2016.31
- Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
- Reis A, Siegat NM, de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective. *Clin Lipidol*. 2017;12:14023.

19. Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*. 2017;16:984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
20. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
21. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
22. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017 May 1;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
23. Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS® (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003
24. Demin I, Hamren B, Luttringer O, et al. Longitudinal model-based meta-analysis in rheumatoid arthritis: an application toward model-based drug development. *Clinical Pharm Ther*. 2012;92:352-9. doi: 10.1038/clpt.2012.69
25. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012
26. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128:1910-23. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
27. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
29. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
30. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 25. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
31. Grivnenkov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
32. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
33. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
34. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
35. Stahel M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2015 [Epub ahead of print].
36. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):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
37. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
38. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:439-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
39. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemost*. 2009;7 Suppl 1:332-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x
40. Everett B, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013;166:199-207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
41. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
42. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine — update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
43. Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses*. 2016;92:67-73. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
44. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
45. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneek L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
46. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
47. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, et al. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
48. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):264-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.001
49. Sun L, Liu M, Li R, et al. Hydroxychloroquine, a promising choice for coronary artery disease? *Med Hypotheses*. 2016;93:5-7. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.045
50. 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;4:5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002867
51. Restrepo JF, Del Rincon I, Molina E, et al. Use of hydroxychloroquine is associated with improved lipid profile in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(3):144-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000502
52. 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
53. Myasoedova E. Lipids and lipid changes with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):277-84. doi: 10.1097/BOR.0000000000000378

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»

Гайдукова И.З.¹, Ребров А.П.¹, Лапшина С.А.², Оттева Э.Н.³, Дубинина Т.В.⁴,
Бадюкин В.В.⁵, Бочкова А.Г.⁶, Бугрова О.В.⁷, Годзенко А.А.⁵, Дубиков А.И.⁸,
Иванова О.Н.⁹, Коротаева Т.В.⁴, Несмеянова О.Б.¹⁰, Никишина И.П.⁴,
Раскина Т.А.¹¹, Румянцева О.А.⁴, Смирнов А.В.⁴, Ситало А.В.¹², Эрдес Ш.Ф.⁴

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁸Медицинский центр «САНАС», Владивосток, Россия; ⁹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ¹⁰БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия; ¹²МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия

¹⁴10012 Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ²420012 Казань, ул. Булгарова, 49; ³680009 Хабаровск,

В статье представлены рекомендации по лекарственной терапии аксиальных спондилоартритов, разработанные Экспертной группой по изучению спондилоартритов (ЭкСпА). Рекомендации описывают тактику ведения пациентов в наиболее частых клинических ситуациях, направленную на обеспечение максимальной эффективности и безопасности лечения.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальные спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; болезнь Бехтерева; нестероидные противовоспалительные препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; ингибиторы интерлейкина 17; безопасность терапии.

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-484.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND BIOLOGICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIDES. RECOMMENDATIONS OF THE SPONDYLOARTHRITIS STUDY GROUP OF EXPERTS, ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGY OF RUSSIA»

Gaidukova I.Z.¹, Rebrov A.P.¹, Lapshina S.A.², Otteva E.N.³, Dubinina T.V.⁴,
Badokin V.V.⁵, Bochkova A.G.⁶, Bugrova O.V.⁷, Godzenko A.A.⁵, Dubikov A.I.⁸,
Ivanova O.N.⁹, Korotaeva T.V.⁴, Nesmeyanova O.B.¹⁰, Nikishina I.P.⁴,
Raskina T.A.¹¹, Rumyantseva O.A.⁴, Smirnov A.V.⁴, Sitalo A.V.¹², Erdes Sh.F.⁴

The paper gives recommendations for the drug therapy of axial spondyloarthritis, which have been developed by the Spondyloarthritis Study Group of Experts. The recommendations describe the patient management tactic in the most common clinical situations, which is aimed at maximizing the efficacy and safety of treatment.

Key words: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; Bechterew's disease; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; tumor necrosis factor- α inhibitors; interleukin-17 inhibitors; safety of therapy.

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):474-484 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-474-484>

Спондилоартриты (СПА; код М46.8 по МКБ-10) представляют собой группу хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. Согласно современным представлениям, СПА делятся на преимущественно аксиальные и преимущественно перифериче-

ские [2, 3]. Аксиальные СПА (аксСПА) характеризуются, прежде всего, поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [1]. К ним относят такие заболевания, как анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСПА (нр-аксСПА) [2]. Согласно концепции «лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T), основной целью терапии СПА, в том числе аксСПА,

ул. Краснодарская, 9;
 *115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; *125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; *140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; *460000 Оренбург, ул. Советская, 6; *690105 Владивосток, ул. Русская, 76; *394066 Воронеж, Московский проспект, 151; *454092 Челябинск, ул. Ворожского, 70; *650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; *107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ³Institute for Postgraduate Training of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁶Agat Medical Center, Egorievsk, Moscow Region, Russia; ⁷Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; ⁸SANAS Medical Center, Vladivostok, Russia; ⁹Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ¹⁰Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ¹¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia; ¹²Mutual Aid Society of Bechterew's Disease, Moscow, Russia
 *112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; *49, Butlerov St., Kazan 420012; *9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009; *34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; *2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; *50, Ryazanskaya St., Egorievsk, Moscow Region 140300; *6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; *76, Russkaya St., Vladivostok 690105; *151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; *70, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; *22а, Voroshilov St., Kemerovo 650029; *9/2-4, Novaya Basmannaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдуккова; ubp1976@list.ru

Contact: Inna Gaidukova; ubp1976@list.ru

Поступила 14.08.17

следует считать ремиссию или низкую активность заболевания (при невозможности достижения ремиссии) [2–12]. Основными лекарственными препаратами, потенциально способными индуцировать и поддерживать ремиссию у пациентов с аксСпА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторы интерлейкина 17А (иИЛ17А) [2–12].

Целью настоящей работы явилась разработка рекомендаций по применению НПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения аксСпА.

I. Материал и методы

Первый этап разработки настоящих рекомендаций заключался в создании и публикации их проекта [13, 14]. Проект рекомендаций по лечению аксСпА был разработан на основании анализа источников литературы в системах PubMed, MedLine, Elibrary, Кожановской библиотеке и мнения экспертов из числа врачей (терапевтов, ревматологов, специалистов лучевой диагностики) и пациентов с аксСпА. На втором этапе работы выполнена коррекция проекта рекомендаций с учетом замечаний и предложений, поступивших в течение 12 мес после его публикации [15]. В результате была создана новая вер-

сия рекомендаций по лекарственной терапии аксСпА, представленная в настоящей статье.

II. Результаты

Представлены рекомендации по применению НПВП и ГИБП при аксСпА. Основы применения НПВП и ГИБП изложены раздельно ввиду существенных различий в подходах к назначению препаратов указанных групп.

III.1. Рекомендации по назначению нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом

Рекомендации по назначению НПВП у больных аксСпА представлены в табл. 1.

Комментарий к пункту 1. Необходимость назначения НПВП при наличии признаков АС является доказанной [2–13].

Комментарий к пункту 2. Длительное применение НПВП при АС предпочтительнее коротких курсов в связи с потенциальной способностью НПВП замедлять развитие структурных изменений аксиального скелета [2–13, 17–19]. Лечение НПВП следует проводить до достижения клинической, лабораторной ремиссии [2–12, 20] и МРТ-ремиссии. Для достижения клини-

Таблица 1 Рекомендации по назначению НПВП больным аксСпА (основные положения) [13]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. НПВП являются препаратами первой линии у пациентов с АС [2–7, 13]. НПВП должны назначаться в максимальной терапевтической дозе	II	B
2. Пациентам с АС показано длительное применение НПВП [7, 13]	III	C
3. Непрерывный прием НПВП рекомендован пациентам с наличием ФР прогрессирования заболевания, с высоким риском развития осложнений АС и/или наличием предикторов хорошего ответа на терапию. Уменьшение суточной дозы НПВП или отмена препарата возможны после достижения клинической, лабораторной и МРТ-ремиссии	IV	D
4. При отсутствии ФР прогрессирования заболевания и/или наличии полного анкилоза позвоночника НПВП могут быть назначены в режиме «по требованию»	IV	D
5. Не показано преимущество в отношении обезболивающего и противовоспалительного эффекта при использовании в максимальной терапевтической дозе какого-либо НПВП	I	A
6. Неэффективность или неполная эффективность назначенного НПВП является показанием к замене его на другой препарат из группы НПВП. Одновременное назначение двух и более НПВП не показано из-за отсутствия данных об эффективности комбинации этих препаратов и существенного повышения риска НР	IV	D
7. При недостаточном эффекте НПВП, противопоказаниях к их назначению или плохой переносимости с целью контроля боли могут использоваться анальгетики, такие как парацетамол и опиоиды [16]	IV	D
8. Назначение синтетических БПВП или ГИБП не является основанием для отмены НПВП	IV	D
9. Назначение НПВП пациентам с нр-аксСпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society), проводится по тем же принципам, что и пациентам АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	IV	D

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, ФР – фактор риска, НР – нежелательная реакция, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

ко-лабораторной/МРТ-ремиссии может потребоваться длительный прием НПВП (24 нед и более) [17–20].

Комментарии к пункту 3. ФР прогрессирования структурных изменений позвоночника и развития осложнений при АС следует считать:

- значения индекса активности BASDAI $\geq 4,0$ и/или индекса активности ASDAS, соответствующие высокой или очень высокой активности заболевания;
- выраженное (в 3 раза и более) повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и/или СОЭ;
- наличие синдесмофитов по данным визуализирующих методов исследования (рентгенография, МРТ, компьютерная томография – КТ – позвоночника);
- наличие поствоспалительных изменений позвонков (fatty lesion, backfill) по данным МРТ позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений, выполненной в режиме T1, особенно при одновременном наличии острых воспалительных изменений по данным МРТ позвоночника в режиме STIR [17–20].

Предикторами хорошего ответа на лечение следует считать:

- небольшую длительность заболевания (<10 лет от времени первого появления симптомов);
- значения индекса BASDAI $\leq 4,0$ и/или индекса ASDAS, соответствующие умеренной или низкой активности заболевания;
- снижение уровня СРБ и/или СОЭ в течение первого месяца лечения НПВП в анамнезе и/или в течение первых 2 нед настоящего лечения;
- разрешение воспалительных изменений позвоночника по данным МРТ без формирования поствоспалительных изменений позвоночника и/или крестцово-подвздошных сочленений (fatty lesion, backfill);
- отсутствие структурных повреждений позвоночника [8–11].

Комментарий к пункту 4. Появились данные, свидетельствующие о клинической эффективности приема НПВП в режиме «по требованию», а также об одинаковой эффективности постоянного приема и приема по требованию в лечении острых и предотвращении структурных изменений позвоночника при АС [13, 17].

Комментарий к пункту 5. Все НПВП имеют приблизительно одинаковую эффективность на уровне популяции и различаются спектром НР. На уровне отдельного пациента эффективность НПВП может различаться [2–13].

Комментарий к пункту 6. Эффективность НПВП оценивается при смене как минимум двух препаратов, назначенных не менее чем на 2 нед каждый в рекомендованных для АС максимальных терапевтических дозах, после чего при неэффективности в зависимости от клинической ситуации следует назначить синтетический БПВП или ГИБП. При наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к лечению синтетического БПВП или ГИБП в более ранние сроки [2–14].

Комментарии к пункту 7. Доказательств того, что анальгетики эффективны при аксСпА, нет. Однако при наличии абсолютных противопоказаний к назначению

НПВП или плохой переносимости (случаи развития различных НР с отсутствием возможности замены одного НПВП на другой или коррекции ситуации с использованием профилактических мер, таких как назначение ингибиторов протонной помпы – ИПП – и т. д.) анальгетики (парацетамол, опиоидные анальгетики) могут использоваться с целью контроля боли до назначения ГИБП [16].

Комментарии к пункту 8. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что НПВП могут подавлять формирование новой кости [21–23] и, как следствие, влиять на процесс образования синдесмофитов при аксСпА. Учитывая это, не целесообразно отменять НПВП, даже если их эффект недостаточен, при назначении БПВП и ГИБП. Также имеются данные, свидетельствующие о синергическом действии в отношении замедления рентгенологического прогрессирования при применении иФНОα в сочетании с высокими дозами НПВП [24].

Комментарии к пункту 9. Результаты когортных наблюдений не выявили принципиальных различий между пациентами с нр-аксСпА и АС [25, 26]. В связи с этим подходы к лечению нр-аксСпА и АС не различаются.

III.2. Рекомендации по мониторингу безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальных спондилоартритах

Все НПВП могут вызывать серьезные НР, представляющие потенциальную угрозу жизни и здоровью пациентов. Поэтому перед назначением длительной терапии НПВП необходимо проинформировать пациента об ожидаемой пользе и преимуществах долгосрочного применения и связанных с ним рисках, а также о возможных последствиях отсутствия лечения и его альтернативных вариантах. Желательно подписание формы, в которой будет письменно подтвержден факт понимания пациентом пользы и рисков предполагаемой терапии, в том числе последствий заболевания в случае отказа от лечения. Как активный участник процесса лечения пациент должен понимать, что несет персональную ответственность за своевременность выполнения процедур, рекомендованных врачом [13].

Мониторинг безопасности лечения должен начинаться с оценки ФР развития НР, связанных с приемом НПВП [27]. Наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП имеют ФР, ассоциирующиеся с высокой и умеренной вероятностью развития НР, поэтому их необходимо исключать в первую очередь. С подробной градацией ФР по их значимости и алгоритмом выбора НПВП в зависимости от наличия ФР можно ознакомиться в клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [27]. После начала лечения предполагается регулярный мониторинг безопасности с целью своевременного выявления НР, их устранения или уменьшения (при невозможности устранения). Алгоритм оценки безопасности лечения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек представлен в табл. 2.

Таблица 2 Алгоритм мониторинга безопасности длительного применения НПВП при аксСпА [13, 27]

A. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны ЖКТ [27–32]**I. Оценка риска значимых желудочно-кишечных событий перед началом лечения**

- Оценить наличие симптомов, характерных для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК; болезнь Крона, язвенный колит): хроническая диарея, кровь в стуле, схваткообразная боль в животе перед актом дефекации, приступы ложного аппендицита, анальные трещины, афтозный стоматит, а также симптомы интоксикации (лихорадка, уменьшение массы тела, выраженная общая слабость).
- Оценить ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ. При наличии высокого и умеренного риска развития НПВП-ассоциированных НР выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с диагностикой инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [31, 32].
- При выявлении инфекции, вызванной *H. pylori*, провести курс эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2015 г. В дальнейшем продолжить лечение НПВП с использованием дополнительных методов профилактики НПВП-гастропатии [27, 28].
- При отсутствии ФР со стороны ЖКТ можно использовать любые НПВП. При умеренной вероятности развития осложнений необходимо использовать селективные НПВП (с-НПВП) без дополнительной профилактики или неселективные НПВП (н-НПВП) на фоне медикаментозной профилактики НР (ИПП). При высокой вероятности НР рекомендуется применение с-НПВП обязательно в сочетании с ИПП [27]. Назначение НПВП противопоказано пациентам с ВЗК в стадии обострения, наличием эрозий и язв ЖКТ, при признаках желудочно-кишечного кровотечения.
- Учитывая тот факт, что все НПВП потенциально могут нарушать функцию печени, целесообразно уточнять анамнестические данные с целью выявления сопутствующих заболеваний печени, приема гепатотоксических препаратов и алкоголя, а также исследовать функцию печени (содержание аспартатамино-трансферазы – АСТ, аланинаминотрансферазы – АЛТ, билирубина, щелочной фосфатазы – ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП – в сыворотке крови).
- Не существует эффективных медикаментозных методов гепатопroteкции для снижения риска НПВП-ассоциированных НР [27].

II. Оценка риска значимых желудочно-кишечных НР в процессе лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрении на поражение ЖКТ

- На каждом приеме пациента следует оценивать наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ [27].
- ЭГДС следует выполнять 1 раз в год.
- Выполнить общий анализ крови (ОАК), определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП – через 2 нед от начала приема НПВП, затем – 1 раз в 4 нед до 3 мес, далее – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости лечения через год – 1 раз в 6 мес.

III. Оценка риска значимых желудочно-кишечных НР в процессе лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ЖКТ и/или подозрении на поражение ЖКТ

- Оценить наличие клинических проявлений НПВП-гастропатии, НПВП-ассоциированной диспепсии и энтеропатии, ФР НПВП-ассоциированных НР со стороны ЖКТ [27].
- Выполнить ОАК, определить содержание АСТ, АЛТ, билирубина, ЩФ, ГГТП сыворотки крови.
- При наличии НПВП-ассоциированных осложнений – направить пациента на ЭГДС и консультацию гастроэнтеролога.

B. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны ССС [13, 27, 33–39]**I. Оценка риска сердечно-сосудистых НР перед началом лечения НПВП**

- Оценить анамнестические данные о наличии клинически выраженной патологии ССС (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда – ИМ, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек – ХБП), а также сердечно-сосудистый риск по шкале Score (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [27]. Измерить артериальное давление. По показаниям (отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, умеренный/высокий риск сердечно-сосудистых событий, впервые выявленная гипертензия) – выполнить электрокардиографию (ЭКГ), направить на консультацию к терапевту и/или кардиологу с целью назначения лечения с учетом терапии НПВП.
- Назначение НПВП лицам с высоким сердечно-сосудистым риском следует проводить с осторожностью, при условии соблюдения рекомендаций кардиолога и возможности мониторинга безопасности лечения.
- При проведении фармакотерапии НПВП необходимо учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными средствами, особенно с непрямыми антикоагулянтами, мочегонными, антигипертензивными препаратами и глюкокортикоидами (ГК) ввиду того, что они могут снижать эффективность данных препаратов, а также увеличивать риск НР при их совместном применении.
- Не следует назначать низкие дозы аспирина (НДА) или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных НР, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имевшим в анамнезе ИМ или инсульта. В случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы, поскольку в терапевтических дозах они не блокируют циклооксигеназу (ЦОГ-1), вследствие чего у них не возникает конкурентного антагонизма с НДА [27].

II. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны ССС и/или отсутствии подозрений на ее поражение

- Контроль АД во время каждого визита пациента.
- Выполнять ЭКГ 1 раз в год.

III. Мониторинг сердечно-сосудистой безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны ССС и/или наличии подозрения на патологию ССС

- Проводить контроль АД и повторно оценивать сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE при каждом приеме пациента.
- В рамках диагностического обследования показано измерение АД в домашних условиях в течение первой недели от начала лечения НПВП утром и вечером. При выявлении или ухудшении течения сердечно-сосудистого заболевания – консультация кардиолога с целью дополнительного обследования, подбора терапии или ее коррекции.
- ЭКГ в 12 отведениях не реже 1 раза в год, более частое назначение определяется конкретной клинической ситуацией.

C. Алгоритм оценки безопасности лечения НПВП со стороны почек [13, 27, 40–44]**I. Перед началом лечения**

- Оценить ФР развития ХБП (семейный анамнез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие конкрементов в почках и мочевых путях, курение, злоупотребление алкоголем, высокое потребление белка и соли, ожирение, перенесенные нефропатии беременных, острая почечная недостаточность, хирургические операции на почках).
- Выполнить общий анализ мочи (ОАМ), определить уровень креатинина в сыворотке крови, рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1 [43, 44].
- Больным с впервые выявленными снижением СКФ <60 мл/мин и альбуминурией/протеинурией показана первичная консультация нефролога.
- Если СКФ <60 мл/мин, то НПВП следует назначать с осторожностью, отдавая предпочтение препаратам с коротким периодом полувыведения, а при СКФ <30 мл/мин любые НПВП противопоказаны.

II. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при отсутствии жалоб со стороны почек и/или отсутствии подозрений на их поражение

- Выполнять ОАМ через 2 нед от начала приема препаратов, затем – 1 раз в месяц первые 3 мес, затем – 1 раз в 3 мес, при хорошей переносимости – 1 раз в 6 мес.
- Следует проводить регулярные обследования с определением СКФ не реже 1 раза в год.
- Не существует эффективных медикаментозных методов нефропротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных НР [27].

III. Мониторинг безопасности после начала лечения НПВП при наличии жалоб со стороны почек и/или наличии подозрения на их поражение

- Консультация нефролога при ХБП 1–2-й степени – ежегодно, ХБП 3-й степени – каждые 6 мес.
- Контроль уровня АД на каждом приеме пациента.
- Контроль ОАК (гемоглобин), ОАМ, уровня креатинина, мочевины, СКФ не реже 1 раза в 6 мес.

Примечание. В таблице приведены оптимальные сроки выполнения процедур. В конкретной клинической ситуации данные сроки можно изменить, исходя из интересов безопасности конкретного пациента.

III.3. Рекомендации по применению генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли α и ингибиторов интерлейкина 17A) при аксиальном спондилоартрите

Основные положения по применению ГИБП для лечения аксСпА представлены в табл. 3.

Комментарии к пункту 1. Согласно международным и отечественным рекомендациям, иФНО α или иИЛ17A могут назначаться пациенту с диагнозом АС, установленным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев, или больным аксСпА, соответствующим критериям ASAS 2009 г. [46].

Высокая активность аксСпА определяется с расчетом индексов ASDAS-СРБ ($\geq 2,1$), при отсутствии данных об уровне СРБ – ASDAS-СОЭ [47], а также индекса BASDAI (≥ 4) [48].

Стандартной терапией следует считать лечение с назначением не менее двух НПВП, применявшихся последовательно в полной терапевтической дозе в течение 4 нед и более суммарно [2–6, 14]. При наличии периферических симптомов (артрит, энтезиты) стандартно применяют НПВП в сочетании с сульфасалазином и/или локальным введением ГК [2–6, 14, 49].

Комментарии к пункту 2. Лечение переднего увеита предпочтительно начинать с применения моноклональных антител к ФНО α (адалimumаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб), так как применение антител к растворимым рецепторам ФНО α (этанерцепт) ассоциируется с повышением встречаемости новых случаев увеита

при СпА. Антитела к растворимым рецепторам ФНО α (этанерцепт) при лечении пациентов с передним увеитом и АС **не противопоказаны** и могут быть назначены в отдельных клинических ситуациях (непереносимость/неэффективность других препаратов, высокий риск реактивации туберкулезной инфекции, мнение эксперта и др.) [50]. Эффективность иИЛ17A (секукинумаб) при лечении переднего увеита не доказана [7].

Комментарий к пункту 3. Коксит при АС является фактором неблагоприятного прогноза. Под быстро прогрессирующим кокситом понимается увеличение в течение года стадии рентгенологических изменений тазобедренных суставов, оцениваемых по индексу BASRIHip [51].

Комментарии к пункту 4. В дополнение к определению высокой активности заболевания ревматолог должен убедиться в том, что у конкретного пациента есть благоприятное соотношение пользы/риска, до того как начнет лечение ГИБП. Ревматолог может принимать во внимание «положительные факторы», например наличие активных воспалительных изменений на МРТ, но также должен учитывать относительные и абсолютные противопоказания к назначению ГИБП.

Комментарии к пункту 5. Имеются данные об улучшении функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника. Также было показано, что ГИБП хорошо подавляют внутрикостное воспаление, выявляемое при МРТ на ранних стадиях [49]. На ранних стадиях АС эффективность иФНО α выше, чем на поздних [49].

Таблица 3 Рекомендации по назначению ГИБП (иФНО α и иИЛ17A) больным аксСпА (основные положения) [2–14, 45–73]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. ГИБП должны назначаться пациенту с диагнозом АС при высокой активности заболевания, сохраняющейся на фоне стандартной терапии с применением НПВП (у всех больных), сульфасалазина и локальных ГК (у пациентов с наличием периферических симптомов) [7, 14], а также при плохой переносимости указанных препаратов	I	A
2. Показано назначение ГИБП пациентам с АС, не имеющим признаков высокой активности со стороны опорно-двигательного аппарата, при наличии рецидивирующего/хронического увеита, резистентного к стандартной местной терапии	IV	D
3. Показано назначение ГИБП пациентам при наличии быстро прогрессирующего коксита, вне зависимости от наличия других признаков активности АС	IV	D
4. Положительное мнение эксперта является дополнительным основанием для назначения ГИБП	III	B
5. ГИБП могут быть назначены пациентам с АС при любых длительности заболевания и функциональном статусе	I	A
6. Эффективность и безопасность лечения, а не только экономическая целесообразность, должны быть определяющими принципами при назначении любого ГИБП	IV	D
7. ГИБП обладают равной эффективностью в лечении аксиальных проявлений АС	II	B
8. В качестве ГИБП «первой линии» при АС могут быть назначены как иФНО α , так и иИЛ17A	IV	D
9. Оценка первичного эффекта ГИБП должна проводиться через 12 нед от начала терапии. При отсутствии исходного эффекта иФНО α (первичная неэффективность) или исчезновении эффекта (вторичная неэффективность) следует сменить неэффективный препарат на другой препарат группы иФНО α или на иИЛ17A	III	B
10. После достижения стойкой лекарственной ремиссии терапия ГИБП может быть модифицирована за счет увеличения интервалов между введениями препарата, но не за счет снижения его дозы, вводимой одномоментно	III	D
11. Выбор ГИБП определяется профилем его безопасности, клиническими особенностями течения основного и сопутствующего заболеваний у конкретного пациента, а также успехом предшествующей терапии	IV	D
12. Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента должен зависеть исключительно от мнения высококвалифицированного врача-ревматолога	IV	D
13. Оригинальный ГИБП не может автоматически заменяться на его биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента	IV	D
14. Назначение ГИБП пациентам с нр-аксСпА, соответствующим критериям ASAS (the Assessment of SpondyloArthritis International Society), проводится по тем же принципам, что и пациентам с АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям	IV	D

Предикторы хорошего ответа на иФНОα: молодой возраст, небольшая длительность заболевания, низкий уровень функциональной недостаточности, высокие уровни СРБ/СОЭ, носительство В27-антигена и наличие признаков активного воспаления по данным МРТ [49].

В случае инициации терапии у пациентов с нр-аксСпА препаратами выбора по зарегистрированным показаниям являются адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт.

Комментарии к пункту 6. В связи с появлением биоаналогов, стоимость которых ниже оригинальных ГИБП, основополагающими принципами выбора данного вида терапии должны оставаться доказанная эффективность и безопасность, так как эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях могут отличаться от соответствующих показателей оригинальных ГИБП.

Комментарии к пункту 7. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований эффективности разных иФНОα при АС, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) на разных стадиях заболевания [2–7, 14, 49]. Показана сопоставимая эффективность иИЛ17А (секукинумаб) и иФНОα [7].

Комментарии к пункту 8. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность иИЛ17А (секукинумаб) в отношении замедления прогрессирования АС, а также преимущество препарата по фармакоэкономическим показателям, в связи с этим возможно рекомендовать иИЛ17А (секукинумаб) как препарат первой линии наряду с иФНОα всем пациентам с АС. При этом наибольшую пользу от применения иИЛ17А (секукинумаб) как первого ГИБП могут получить пациенты с высоким риском прогрессирования АС [52].

Комментарий к пункту 9. Если в течение 12 нед пациент не достигает низкой активности или ремиссии, его следует перевести на другой препарат. При этом эффективность второго иФНОα будет выше, если первый отменен из-за потери эффективности, а не вследствие первичной неэффективности [16].

Одной из причин вторичной неэффективности иФНОα может являться иммуногенность ГИБП [49, 53–55]. Химерные препараты обладают большей иммуногенностью по сравнению с полностью человеческими препаратами. Так, частота выявления антител к инфликсимабу колеблется от 12 до 44%, к адалимумабу – от 1 до 87%, к этанерцепту – от 0 до 18%. Очень низкую иммуногенность продемонстрировал иИЛ17А (секукинумаб) [56]. Взаимосвязь между концентрацией нейтрализующих антител и частотой развития НР на иФНОα не показана. Продemonстрировано, что высокий уровень антител к инфликсимабу и адалимумабу ассоциируется с меньшей их эффективностью [53–55]. В целом, при развитии вторичной неэффективности иФНОα предпочтительно переводить пациента на препарат с другой структурой молекулы [54]. Отсутствие динамики активных изменений по данным МРТ позвоночника или крестцово-подвздошных суставов, так же как и от-

сутствие замедления прогрессирования структурных изменений позвоночника или крестцово-подвздошных суставов при рентгенографии не может быть основанием для замены ГИБП [7, 49].

Комментарии к пункту 10. При достижении низкой активности заболевания или клинико-лабораторной ремиссии не рекомендуется сразу снижать дозу, удлинять интервал между введениями препарата или отменять его. Пациент не менее 3 мес должен получать прежнюю дозу иФНОα по стандартной схеме, и только затем, в зависимости от клинической ситуации, может появиться возможность постепенно удлинять интервалы между его введениями. Описан успешный опыт удлинения интервалов между введениями этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба без потери эффективности у большинства пациентов [57–62]. При этом вероятность сохранения достигнутого результата выше при наличии небольшой продолжительности болезни, высокой активности до начала терапии с быстрым ее снижением в первые 3 мес, отсутствием внескелетных проявлений [57–62].

Комментарии к пункту 11. Имеются некоторые различия в эффективности иФНОα по влиянию на внескелетные проявления АС, которые необходимо учитывать при выборе препарата. При ВЗК необходимо использовать только моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол), а при увеите их эффективность несколько выше, чем у растворимых рецепторов (этанерцепт); при невозможности применения моноклональных антител к ФНОα у больных АС с увеитом этанерцепт может быть адекватной заменой [7, 14, 49].

Комментарии к пункту 12. Учитывая недостаточный опыт применения биоаналогов, решение вопроса о переводе пациента с оригинального ГИБП на его биоаналог должно приниматься на уровне главного внештатного специалиста, в большинстве случаев являющегося председателем комиссии по отбору больных на терапию ГИБП.

Комментарии к пункту 13. Биоаналоги ГИБП не являются «дженериками» оригинальных ГИБП, поэтому они не могут автоматически заменяться один на другой.

Комментарии к пункту 14. См. комментарии к пункту 9 рекомендаций по назначению НПВП больным аксСпА.

III.4. Мониторинг безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов фактора некроза опухоли α и ингибиторов интерлейкина 17А) при аксиальном спондилоартрите

Рекомендации по мониторингу безопасности ГИБП у больных аксСпА представлены в табл. 4.

Комментарий к пункту 1. Этанерцепт способен вызывать ухудшение течения/активацию ВЗК [2, 7, 14, 49]. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата секукинумаб пациентам с обострением болезни Крона, поскольку в клинических исследованиях наблюдалось усугубление течения болезни Крона, в некоторых случаях тяжелое [63, 64].

Комментарий к пункту 2. Скрининг на туберкулез включает сочетание рентгенографии органов грудной клетки с одним из следующих методов: кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскин-тест®) и/или туберкулинодиагностика высвобождения ИФНγ *in vitro* (QuantiFERON®-TBGold) [7, 14].

Таблица 4 Рекомендации по мониторингу безопасности ГИБП (иФНО α и иИЛ17А) у больных аксСпА [2–7, 14, 49, 63–73]

Рекомендация	Уровень доказательности	Класс доказательности
1. Наличие ВЗК у больных АС допускает лечение с использованием только моноклональных антител к ФНО α , назначение таким пациентам этанерцепта и иИЛ17А не показано [7, 13, 49, 63, 64]	I	A
2. Скрининг на наличие активной или латентной туберкулезной инфекции обязателен перед назначением любого ГИБП [65, 66]	I	A
3. Повторные обследования для выявления туберкулезной инфекции следует проводить каждые 6 мес в ходе лечения ГИБП и через 6 мес после окончания терапии [65, 66]	I	A
4. При наличии высокого риска реактивации туберкулезной инфекции у пациента с АС предпочтение следует отдавать лечению растворимыми рецепторами к ФНО α (этанерцепт) или иИЛ17А (секукинумаб) [7, 49, 65, 66]	III	C
5. Скрининговое обследование на вирусные гепатиты В/С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) должно быть выполнено всем пациентам перед назначением ГИБП [65–67]	II	C
6. Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, получивших полный курс адекватной и эффективной противовирусной терапии, проводится по алгоритму лечения пациентов без вирусного гепатита [65–67]	II	C
7. Лечение пациентов с вирусным гепатитом С, не получавших адекватную и эффективную противовирусную терапию, проводится после завершения терапии вирусного гепатита (предпочтительно) или на фоне противовирусной терапии под динамическим контролем вирусной нагрузки и функции печени. Лечение проводится совместно с инфекционистом [68]	II	B
8. У носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), которым планируется лечение ГИБП, должен быть определен уровень ДНК вируса гепатита В. Независимо от уровня ДНК вируса гепатита В, во время лечения ГИБП носителям HBsAg показано превентивное назначение нуклеотидных аналогов в течение 12 мес, начатое как минимум за 1 нед до первого введения ГИБП [68, 69]. После прекращения терапии ГИБП рекомендуется продолжить противовирусную терапию в течение 6–12 мес [69]	II	B
9. Если HBsAg и ДНК вируса гепатита В не выявляются, но обнаружены антитела к ядерному антигену вирусного гепатита В (анти-HBc), то можно ограничиться наблюдением, включающим обязательную оценку функции печени и вирусной нагрузки в динамике [68]	II	B
10. Если ДНК вируса гепатита В выявляется, то даже в случае отсутствия поверхностного антигена к вирусу гепатита В (HBsAg) безопасное лечение ГИБП возможно только на фоне противовирусной терапии [68]	II	B
11. Терапия ГИБП у носителей ВИЧ нежелательна и возможна в исключительных случаях на фоне антиретровирусной терапии под динамическим контролем вирусной нагрузки и CD4-статуса пациента совместно с инфекционистом [71–76]	IV	D
12. Рецидивирующие серьезные инфекции являются поводом к отмене ГИБП [65, 66]	III	C
13. Больные с компенсированной сердечной недостаточностью (I и II класс по NYHA) и нормальной фракцией выброса левого желудочка (>55%) могут получать ГИБП при тщательном мониторинге клинических проявлений хронической сердечной недостаточности [2, 7, 14, 49]	II	B
14. Больным с декомпенсированной сердечной недостаточностью (III и IV класс по NYHA) лечение ГИБП противопоказано [2, 7, 14, 49]	II	B
15. При развитии сердечной недостаточности на фоне терапии ГИБП терапию необходимо прервать [2, 7, 14, 49]	I	A
16. Наличие злокачественных новообразований является противопоказанием для назначения ГИБП. Исключение составляют больные, которым выполнено эффективное местное лечение ограниченных форм рака кожи <i>in situ</i> и неинвазивного рака шейки матки [76]	I	A
17. По согласованию с онкологом терапия ГИБП может быть начата/возобновлена через 3 года после адекватного и эффективного лечения злокачественной опухоли при условии отсутствия рецидива и/или метастазирования новообразования [76]	III	C

Комментарий к пункту 3. Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать в течение 6 мес после завершения терапии ГИБП. У пациентов, завершивших лечение активного или латентного туберкулеза, по согласованию с фтизиатром может быть инициирована/возобновлена терапия ГИБП через 3 мес после окончания противотуберкулезной терапии [14].

Комментарий к пункту 4. Рекомендация основана на данных о минимальном риске реактивации туберкулеза при лечении этанерцептом и секукинумабом [2, 7, 49, 65, 66].

Комментарии к пунктам 5–7. Рекомендации основаны на результатах клинических исследований.

Комментарий к пункту 8. ГИБП групп иФНО α и иИЛ17А относятся к препаратам умеренного риска реактивации вирусного гепатита (1–10% случаев активации инфекции) [65–68]. Препаратом выбора у больных, инфици-

рованных вирусом гепатита В, следует считать этанерцепт. Применение инфликсимаба при вирусном гепатите В нежелательно [67, 68].

Комментарий к пункту 11. Терапия ГИБП ассоциируется с высоким риском активации оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных. Вместе с тем, с учетом накопленного клинического опыта применения ГИБП у ВИЧ-инфицированных пациентов, в исключительных случаях, при условии осознания больным имеющихся рисков лечения, назначение иФНО α возможно на фоне антиретровирусной терапии.

К случаям, при которых можно начать лечение пациента с ВИЧ иФНО α , следует относить:

- генерализованное поражение опорно-двигательного аппарата, затрудняющее самообслуживание пациента, резистентное к стандартной противовоспалительной терапии;

- увеит, ассоциирующийся с риском потери зрения, резистентный к стандартному лечению;
- резистентный к стандартной терапии коксит, сопровождающийся риском потери функции тазобедренного сустава;
- аксСпА, ассоциирующиеся с генерализованными формами кожного псориаза, резистентными к стандартной терапии [70–75].

Комментарий к пункту 12. Серьезными следует считать инфекции, приведшие к госпитализации, требующие внутривенной, и/или длительной, и/или двухкомпонентной антибактериальной терапии; инвазивные, обширные и/или генерализованные микозы; рецидивирующую инфекцию *herpes zoster* [65–75].

Комментарии к пунктам 13–17. Рекомендации основаны на результатах клинических исследований.

IV. Обсуждение

Настоящие рекомендации являются первыми отечественными рекомендациями, в разработке которых принимали участие не только врачи, но и пациенты. Рекомендации представляют собой результат синтеза данных литературы по лечению СпА, мнения врачей и пациентов. Серьезной проблемой в разработке рекомендаций явилась малая доказательная база по изучаемой проблеме, что связано с небольшим опытом применения препаратов, актуальных для лечения СпА в настоящий момент. Так, НПВП длительно и в постоянном режиме начали применять лишь после 2010 г., в связи с чем клинического опыта по оценке их безопасности немного. Аналогично, ГИБП активно используются для лечения АС в течение последнего десятилетия, т. е. клинический опыт их применения только формируется. С учетом указанных проблем, часть представленных рекомендаций заимствованы

из рекомендаций по ведению больных ревматоидным артритом, клинический опыт по лечению которых несколько больше, чем при СпА. В частности, заимствованными являются рекомендации по ведению больных с коморбидными состояниями – хроническими вирусными гепатитами В/С, хронической сердечной недостаточностью, опухолями.

Достоинством настоящих рекомендаций является подробный алгоритм оценки безопасности лечения. Впервые обсуждается лечение СпА у больных с ВИЧ. Это представляется особо важным в свете частой активации СпА на фоне ВИЧ-инфекции.

Авторы просят обратить внимание на тот факт, что, несмотря на то что цель лечения СпА обозначена как достижение ремиссии/низкой активности заболевания, в статье понятие ремиссии и способы оценки эффективности лечения не обсуждаются. Это связано с тем, что вопрос определения ремиссии при АС достаточно объемный и будет обсуждаться в отдельной публикации. До ее появления мы предлагаем применять в клинической практике понятие относительной ремиссии ASAS.

По мере накопления новых данных настоящие рекомендации будут совершенствоваться и обновляться.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
3. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
4. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1200–9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
5. Ward MM. Update on the American College of Rheumatology / Spondyloarthritis Research and Treatment Network / Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):739–40. doi: 10.1007/s10067-014-2660-9
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul 6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
7. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al; Assessment of SpondyloArthritis International Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905–8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
8. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
9. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48–51 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48–51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-48-51
10. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):807–18. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.005

11. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 2:i93-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200798
12. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;1-12. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
13. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl 1):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
14. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
15. Каратеев АЕ. Комментарий к статье И.З. Гайдуковой и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов)». Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):367-9 [Karateev AE. Commentary on the paper «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group)» by I.Z. Gaidukova et al. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):367-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-367-369
16. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of AS. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027896
17. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
18. Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Jul;24(4):363-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
19. Inman WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: assessment of risks. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1987;8(1):71-85.
20. Bennett N, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024
21. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:700-5. doi: 10.1302/0301-620X.85B5.13970
22. Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum.* 2005;53:364-7. doi: 10.1002/art.21170
23. Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2005;76:735-40. doi: 10.1080/17453670510045309
24. Gensler L, Reveille J, Lee M, et al. High dose nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs) and tumor necrosis factor Inhibitor Use results in less radiographic progression in Ankylosing Spondylitis – a Longitudinal Analysis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10:2481-2.
25. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1 Suppl 1:e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053
26. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцев ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoPSaP. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-9 [Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoPSaP cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl. 1):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
27. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(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;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
28. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288. Epub 2016 Oct 5.
29. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(10):1051-61. doi: 10.1136/ard.2010.128660
30. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):197-208. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03038
31. Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver.* 2016 Jan;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372
32. Sostres C, Jerusalem Gargallo C, Lanás A. Interaction between Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9439-50. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9439
33. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 2010;122(12):e584-e636. doi: 10.1161/jacc.2013.11.005

34. Orford JL, Sesso HD, Stedman MA, et al. Comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):95-100. doi: 10.1067/mhj.2002.123317
35. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
36. Ikdahl E, Rollefstad S, Olsen IC, et al. EULAR task force recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515280. doi: 10.1155/2015/515280
37. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
38. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res*. 2015 Dec 29;104:108-14. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.026
39. Rosen E, Tsesis I, Vered M. [U.S. Food and Drug Administration (FDA) strengthens warning that non-aspirin non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause myocardial infarctions or strokes: the dentist's perspective]. *Refuat Hapeh Vehashinayim*. 1993;32(4):6-10.
40. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05105
41. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015 Apr 16;10(4):e0122899. doi: 10.1371/journal.pone.0122899. eCollection 2015.
42. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956
43. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013;30(3):247-55. doi: 10.1177/2050640613502900
44. Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747
45. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i2-45. doi: 10.1136/ard.2010.144998
46. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
47. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Assessment of SpondyloArthritis international Society. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
48. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-91.
49. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
50. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 10;16:19. doi: 10.1186/s12891-015-0489-2
51. Mackay K, Brophy S, Mack C, et al. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in Ankylosing Spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index. *J Rheumatol*. 2000;27:2866-72.
52. 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. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):230-1 [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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):230-1 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-230-231
53. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):661-8. doi: 10.1186/ar3369
54. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828
55. Murdaca G, Spano F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):43-52. doi: 10.1517/14740338.2016.1112375
56. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкарян ЭВ. Концентрация интерлейкина-17а остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. Терапевтический архив. 2017;89(4):80-5 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year. *Terapevticheskyi Archiv*. 2017;89(4):80-5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789480-85
57. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
58. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- α blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):174-80.
59. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, et al. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev*. 2013 May;12(7):691-3. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.013
60. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31 4 Suppl 78:S37-42.
61. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1107-11. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5
62. Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 Suppl 78:S33-6.

63. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat*. 2017 May;18:1-23. doi: 10.1080/09546634.2017.1329511
64. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
65. Accortt NA, Bonafede MM, Collier DH, et al. Risk of subsequent infection among patients receiving tumor necrosis factor inhibitors and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):67-76. doi: 10.1002/art.39416
66. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15 Suppl:11-34. doi: 10.1080/14740338.2016.1240783
67. Ooka K, Lim JK. Treatment of hepatitis C in patients undergoing immunosuppressive drug therapy. *J Clin Transl Hepatol*. 2016 Sep 28;4(3):206-27. doi: 10.14218/JCTH.2016.00017
68. Valaydon Z, Pellegrini M, Thompson A, et al. The role of tumour necrosis factor in hepatitis B infection: Jekyll and Hyde. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(12):e115. doi: 10.1038/cti.2016.68
69. Белов БС. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):322-30 [Belov BS. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):322-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-322-330
70. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, et al. The rates of serious infections in HIV-infected patients who received tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitor therapy for concomitant autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(3):449-52. doi: 10.1002/acr.22955
71. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ocas UI. Etanercept for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated Psoriatic Arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1093-8. doi: 10.4065/75.10.1093
72. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol*. 2008 Apr;144(4):453-6. doi: 10.1001/archderm.144.4.453
73. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori M, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:710-2. doi: 10.1136/ard.2007.081513
74. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043. Epub 2016 Jan 14.
75. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*. 2004;18:257-64. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043
76. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational Studies on the Risk of Cancer Associated with TNF-Inhibitors in RA: A Review of their Methodologies and Results. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):21-32. doi: 10.1002/art.30653

Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики)

Каратеев А.Е.¹, Лиля А.М.¹, Чурюканов М.В.², Скоробогатых К.В.³, Амелин А.В.⁴, Захаров Д.В.⁵, Трофимов Е.А.⁶, Широков В.А.⁷, Попова Т.В.⁸, Шестель Е.А.⁹, Гончарова З.А.¹⁰, Куликов А.И.¹¹, Несмеянова О.Б.¹², Галиханова М.В.¹³, Загоруйко О.И.², Медведева Л.А.²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия; ³Университетская клиника неврологии, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶Медицинская клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ⁸МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия; ⁹ГАУ РО «Областной клинико-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹¹ФГБОУ «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; ¹²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹³ООО Многопрофильный медицинский центр «Профилактическая медицина», Уфа, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ³121467 Москва, улица Молодогвардейская, 2, к. 1; ⁴197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁵192019 Санкт-

Повышение эффективности и безопасности НПВП, незаменимого класса лекарственных средств, используемых для лечения острой и хронической боли, является важной и актуальной задачей. Для ее решения российскими экспертами в 2015 г. был представлен алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке факторов риска (ФР) лекарственных осложнений и назначении препаратов с наименьшим негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему (ССС). Для проверки эффективности этого алгоритма был осуществлен проект «ПРИНЦИП».

Материал и методы. Исследуемую группу составили 439 больных с выраженной скелетно-мышечной болью (65% женщин и 35% мужчин; средний возраст — 51,3±14,4 года), которым назначались НПВП с использованием указанного выше алгоритма. У большинства отмечалось наличие ФР: у 62% — со стороны ЖКТ, у 88% — ССС. С учетом ФР были использованы 8 НПВП: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, нимесулид и целекоксиб, причем последний препарат назначался наиболее часто (57,4% случаев). У 30,2% больных НПВП были назначены в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Период наблюдения составил 28 дней. Оценивались эффективность терапии (динамика боли по 10-балльной числовой рейтинговой шкале — ЧРШ) и развитие нежелательных реакций (НР).

Результаты и обсуждение. У подавляющего числа пациентов (94,9%) боль была полностью купирована. Значимых различий эффективности разных НПВП по динамике уменьшения боли (ЧРШ) отмечено не было. Число НР было минимальным и не различалось между разными НПВП, за исключением более высокой частоты диспепсии при использовании диклофенака (15,7%). Серьезных осложнений и отмен терапии из-за НР не было.

Заключение. Использование алгоритма выбора НПВП позволяет проводить эффективную и относительно безопасную терапию этими препаратами в реальной клинической практике

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; клинические рекомендации; алгоритм выбора

Для ссылки: Каратеев АЕ, Лилля АМ, Чурюканов МВ и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485–492.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG (NSAID) SELECTION ALGORITHM BASED ON THE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR DRUG-INDUCED COMPLICATIONS IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RESULTS OF THE ALL-RUSSIAN PRINCIPLE PROJECT (APPLICATION OF RECOMMENDATIONS FOR NSAID USE: A GOAL-ORIENTED CHANGE OF PRACTICE)

Karatayev A.E.¹, Lila A.M.¹, Churyukanov M.V.², Skorobogatikh K.V.³, Amelin A.V.⁴, Zakharov D.V.⁵, Trofimov E.A.⁶, Shirokov V.A.⁷, Popova T.V.⁸, Shestel E.A.⁹, Goncharova Z.A.¹⁰, Kulikov A.I.¹¹, Nesmeyanova O.B.¹², Galikhanova M.V.¹³, Zagoruilko O.I.², Medvedeva L.A.²

To enhance the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), a class of essential medications used to treat acute and chronic pain, is an important and urgent task. For its solution, in 2015 Russian experts provided an NSAID selection algorithm based on the assessment of risk factors (RFs) for drug-induced complications and on the prescription of drugs with the least negative effect on the gastrointestinal tract and cardiovascular system. The PRINCIPLE project was implemented to test the effectiveness of this algorithm.

Subjects and methods. A study group consisted of 439 patients (65% were women and 35% — men; their mean age was 51.3±14.4 years) with severe musculoskeletal pain, who were prescribed NSAIDs by using the above algorithm. The majority of patients were noted to have RFs: gastrointestinal and cardiovascular ones in 62 and 88% of the

Петербург, ул. Бехтерева, 3;
¹191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 55а; ²620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;
³620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; ⁴344000 Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127; ⁵344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;
⁶344029 Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33;
⁷454092 Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁸450077 Уфа, ул. Чернышевского, 105/1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

³University Clinic of Neurology, Moscow, Russia; ⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁵V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁶Scandinavia Medical Clinic, Saint Petersburg, Russia; ⁷Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ⁸City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia;

⁹Regional Clinical Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁰Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

¹¹Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don, Russia;

¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

¹³ООО «Preventive Medicine» Multidisciplinary Medical Center, Ufa, Russia

¹⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁵2, Abrikosovsky Lane, Moscow 119991;

¹⁶2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467; ¹⁷6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; ¹⁸3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ¹⁹55a, Liteinyi Prospect, Saint Petersburg 191014; ²⁰3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²¹189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²²127, Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344000; ²³29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; ²⁴33, First Konnaya Armia St., Rostov-on-Don 344029; ²⁵70 Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; ²⁶105/1, Chernyshevsky St., Ufa 450077

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 29.09.17

patients, respectively. Given the RF, eight NSAIDs were used; these were aceclofenac, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, naproxen, nimesulide, and celecoxib, the latter being prescribed most commonly (in 57.4% of cases). NSAID was used in combination with proton pump inhibitors in 30.2% of the patients. The follow-up period was 28 days. The investigators evaluated the efficacy of therapy (pain changes on a 10-point numeric rating scale (NRS)) and the development of adverse events (AE).

Results and discussion. Pain was completely relieved in the overwhelming majority (94.9%) of patients. There were no significant differences in the efficacy of different NSAIDs according to NRS scores. The number of AE was minimal and did not differ between different NSAIDs, with the exception of a higher frequency of dyspepsia caused by diclofenac (15.7%). There were no serious complications or therapy discontinuation because of AE.

Conclusion. The use of the NSAID selection algorithm allows for effective and relatively safe therapy with these drugs in real clinical practice.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; clinical guidelines; selection algorithm.

For reference: Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):485-492 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной инструмент контроля острой и хронической боли в терапевтической практике. Это класс различных по химической структуре соединений, обладающих единым механизмом действия — способностью блокировать фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) и образование простагландинов, важнейших медиаторов боли и воспаления. НПВП обладают уникальным сочетанием анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия, что определяет их преимущество в сравнении с другими обезболивающими средствами, такими как парацетамол и опиоиды [1–3]. НПВП удобны в использовании (имеется полный спектр лекарственных форм этих препаратов), доступны в плане выписки и приобретения. Эти качества сделали НПВП незаменимыми помощниками врача, особенно при лечении наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний — остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС) [4, 5].

В настоящее время в российской клинической практике используется более 20 НПВП, причем речь идет о так называемых международных непатентованных наименованиях (т. е. химических формулах); при этом наиболее популярные препараты из данной лекарственной группы представлены на фармакологическом рынке десятками генериков. Большинство из используемых сегодня НПВП — это неселективные или умеренно селективные ингибиторы ЦОГ2 (н-НПВП). Лишь два препарата представляют собой истинно селективные ингибиторы-ЦОГ2 — целекоксиб и эторикоксиб (с-НПВП) [3].

Разнообразие НПВП значительно облегчает работу врача, позволяя осуществлять индивидуальный подбор препарата для конкретного пациента, с учетом особенностей клинического случая, наличия коморбидной патологии и — что немаловажно — стоимости лекарства.

К сожалению, НПВП имеют серьезный недостаток, в значительной степени ограни-

чивающий их клиническое применение: они могут вызывать серьезные, угрожающие жизни нежелательные реакции (НР). Среди НР наибольшее клиническое значение имеют осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, согласно многолетней статистике, регулярный бесконтрольный прием НПВП приводит к развитию опасного желудочно-кишечного кровотечения примерно у одного, а инфаркта миокарда или ишемического инсульта — у одного-двух из 100 больных, получающих эти препараты в течение года [3, 6].

Вероятность возникновения указанных осложнений многократно возрастает при наличии факторов риска (ФР), к которым, прежде всего, относится коморбидная патология ЖКТ и СССР.

Поэтому современная концепция безопасного применения НПВП предполагает обязательный тщательный сбор анамнеза для выявления ФР перед назначением этих препаратов. При наличии ФР следует использовать НПВП с наименьшим негативным влиянием на ЖКТ и СССР, при необходимости — на фоне медикаментозной профилактики лекарственных осложнений [3, 6].

По мнению ведущих российских и зарубежных экспертов, эффективность различных НПВП, при условии их применения в адекватных противовоспалительных дозах, примерно одинакова. Но опасность развития НР для разных препаратов может отличаться очень существенно. Так, минимальный риск осложнений со стороны ЖКТ признается за с-НПВП целекоксибом: это подтверждается данными многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их метаанализом [7]. В отношении риска развития кардиоваскулярных осложнений до последнего времени наиболее безопасным препаратом считался напроксен [8, 9].

В 2015 г. коллективом российских специалистов, представляющих Ассоциацию ревматологов России, Российское общество

по изучению боли, Российскую гастроэнтерологическую ассоциацию, Российское кардиологическое общество, Ассоциацию травматологов-ортопедов России, Ассоциацию междисциплинарной медицины и Российскую ассоциацию паллиативной медицины, были разработаны национальные рекомендации по рациональному применению НПВП в клинической практике. Центральной частью этих рекомендаций является алгоритм выбора НПВП, основанный на комплексной оценке риска развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС (табл. 1). Применение данного алгоритма должно существенно облегчить работу практикующих врачей при назначении НПВП, обеспечив достижение хорошего терапевтического результата и снизив до минимума частоту серьезных НР [3].

Для проверки возможности успешного применения алгоритма назначения НПВП с учетом ФР, предложено на основании клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» 2015 г. (далее — «АЛГОРИТМ»), нами был осуществлен проект «ПРИНЦИП».

Целью проекта являлось определение эффективности использования АЛГОРИТМА в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Оценка спектра НПВП, назначенных для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ) при использовании АЛГОРИТМА.
2. Оценка эффективности НПВП, назначенных с использованием АЛГОРИТМА.
3. Оценка частоты НР, возникших при использовании НПВП, назначенных с использованием АЛГОРИТМА.

Материал и методы

Работа носила многоцентровой характер: в ее выполнении были задействованы 16 специалистов ревматологов и неврологов, представляющих 4 региона и 6 городов России.

Москва:

- ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (д.м.н. А.Е. Каратеев, главный исследователь);
- ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (к.м.н. М.В. Чурюканов);

- Университетская клиника неврологии (к.м.н. К.В. Скоробогатых).

Санкт-Петербург:

- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» (проф. А.В. Амелин);
- ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» (Д.В. Захаров);
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (проф. А.М. Лиля);
- Медицинская клиника «Скандинавия» (Е.А. Трофимов).

Екатеринбург:

- ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (проф. В.А. Широков);
- Городская клиническая больница №40 (проф. Т.В. Попова).

Ростов-на Дону:

- Областной клинико-диагностический центр (Е.А. Шестель);
- ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (З.А. Гончарова);
- Областной клинической больницы №2 (А.И. Куликов).

Челябинск:

- Областная клиническая больница (О.Б. Несмеянова).

Уфа:

- Многопрофильный медицинский центр «Профилактическая медицина» (М.В. Галиханова).

В программу включались пациенты, испытывающие боль, связанную со скелетно-мышечными заболеваниями, и нуждающиеся в назначении НПВП. Ниже представлены **критерии включения**:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие острой или обострения хронической СМБ, возникшей на фоне ОА, НБС или ревматической патологии околосуставных мягких тканей (РПОМТ);
- выраженность СМБ ≥ 4 баллов (по 10-балльной числовой рейтинговой шкале — ЧРШ);
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1 Алгоритм назначения НПВП (рекомендации российских экспертов — 2015) [1]

Риск осложнений	ССС		
	низкий	умеренный – высокий	очень высокий*
ЖКТ			
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

Примечание. * — инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), реваскуляризация коронарных артерий или других артериальных бассейнов, клинически выраженные заболевания периферических артерий, сахарный диабет (СД) 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), SCORE (суммарный риск смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет) >10%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) NYHA и выше.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения НПВП, тяжелая функциональная недостаточность или коморбидная патология, делающая невозможными регулярные визиты к врачу, необходимость существенного изменения лечения в период проведения исследования (например, необходимость системного приема или локального введения глюкокортикоидов).

Для участия в исследовании было отобрано 500 больных, однако 61 из них выбыл на этапе скрининга, так как 34 пациента имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, у 20 присутствовали иные противопоказания для назначения НПВП, у 7 — другие критерии исключения.

Таким образом, участниками исследования стали 439 пациентов. Клиническая характеристика группы представлена в табл. 2. Как видно, большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, испытывающие выраженные боли, вызванные НБС и/или ОА. Важно отметить, что почти 40% пациентов оценивали свою боль как очень интенсивную (>7 баллов по ЧРШ).

Лечащим врачам для выбора НПВП было предложено использовать АЛГОРИТМ (см. табл. 1), однако окончательное решение о назначении терапии принималось самим специалистом на основании действующих рекомендаций по лечению тех или иных заболеваний, а также собственного клинического опыта.

Для оценки значимости ФР, в соответствии с рекомендациями по рациональному применению НПВП, врачам было предложено использовать следующую градацию риска осложнений: низкий, умеренный, высокий и очень высокий (табл. 3).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели умеренный или высокий/очень высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС (рис. 1). При этом 34,6% пациентов имели сочетание ФР, свиде-

Таблица 2 Характеристика исследуемой группы (n=439)

Параметры	Значение
Средний возраст, годы	51,3±14,4
Женщины / мужчины, %	65/35
Выраженность боли, баллы ЧРШ	6,7±3,3
Наличие сильной боли (>7 баллов ЧРШ), %	38,7
Диагнозы, %:	
НБС	38,9
ОА коленного сустава	19,1
ОА тазобедренного сустава	2,7
ОА суставов кистей	2,3
генерализованный ОА	2,5
сочетание НБС и ОА	25,3
РПОМТ	2,3
другие ревматические заболевания в сочетании с ОА и НБС	6,8

тельствующее о наличии умеренного или высокого риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений.

Эффективность лечения оценивалась через 3, 7, 14 и 28 дней после назначения НПВП по двум параметрам: уменьшению выраженности СМБ по 10-балльной ЧРШ и удовлетворенности больных лечением по 5-балльной шкале, где «0» — отсутствие эффекта или ухудшение, «5» — превосходный эффект. Во время всех визитов также отмечалось развитие НР, таких как появление жалоб со стороны ЖКТ, повышение артериального давления или появление периферических отеков.

Полученные в ходе обследования и лечения больных данные вносились в анонимную исследовательскую карту. Эти карты стали материалом для создания компьютерной базы данных, в дальнейшем подвергнутых статистической обработке.

Таблица 3 Градация значимости ФР лекарственных осложнений

Уровень риска	ЖКТ	ССС
Низкий	Отсутствие каких-либо ФР	Отсутствие заболевания ССС, SCORE <1%
Умеренный	Диспепсия, прием глюкокортикоидов, курение, возраст >65 лет	SCORE 1–4%
Высокий	Язвенный анамнез, прием низких доз аспирина и/или иных антитромботических средств	SCORE >5%
Очень высокий	Кровотечение, перфорация в анамнезе	Клинически выраженная ИБС, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ХСН II ФК и выше, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек 3-й степени и выше



Рис. 1. Оценка риска развития лекарственных осложнений со стороны ЖКТ (а) и ССС (б) у пациентов, включенных в исследование, %

Результаты

Участниками исследования были использованы 8 разных НПВП: ацеклофенак 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, ибупрофен 1200–1800 мг/сут, кетопрофен 150–200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут и целекоксиб 200–400 мг/сут (рис. 2). Как видно, наиболее часто назначался целекоксиб – 57,4% больных. Несомненно, это было связано с наличием большого числа пациентов, имеющих ФР лекарственных осложнений. Так, среди 152 больных, имевших комбинацию умеренного/высокого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС, целекоксиб был назначен в 133 случаях (87,5%).

Вторым по популярности препаратом оказался диклофенак, который был назначен 16,6% больных. В отличие от целекоксиба, этот представитель НПВП использовался в подавляющем большинстве случаев у лиц с низким риском осложнений. Так, среди 114 больных, у которых отсутствовали ФР со стороны как ЖКТ, так и ССС, диклофенак был назначен в 66 случаях (57,9%).

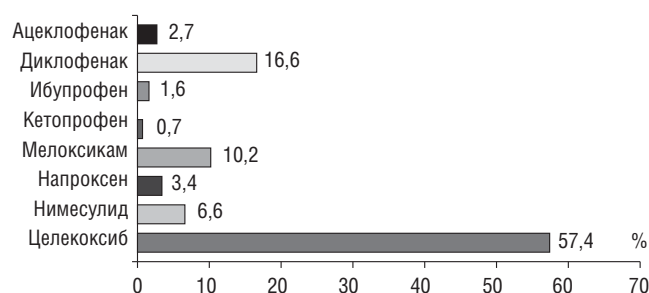


Рис. 2. НПВП, назначенные в ходе исследования, %

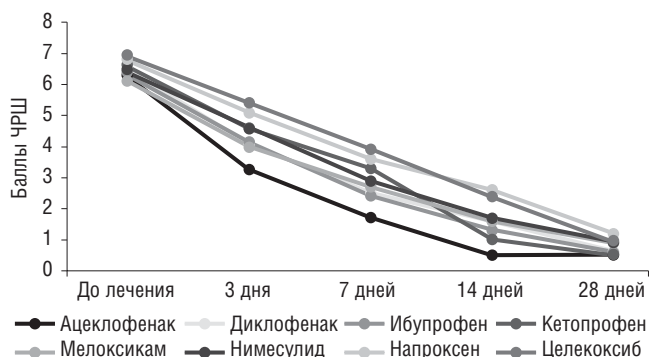


Рис. 3. Уменьшение выраженности боли на фоне приема различных НПВП (10-балльная ЧРШ)

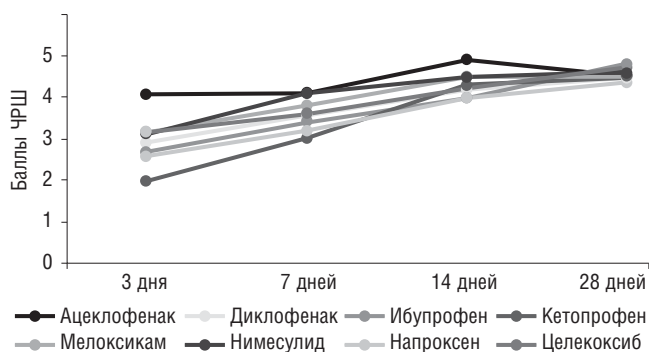


Рис. 4. Удовлетворенность больных лечением (5-балльная ЧРШ)

Любопытно отметить, что напроксен, который считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП, был назначен лишь 5 из 53 больных с высоким риском осложнений со стороны ССС.

Почти 1/3 больных (30,2%) вместе с НПВП были назначены ингибиторы протонной помпы (ИПП) в качестве гастропротективной терапии. Среди больных, получавших целекоксиб, ИПП были назначены в 62 случаях (24,6%).

Эффективность НПВП была хорошей: за период наблюдения выраженность боли в среднем снизилась с $6,6 \pm 3,3$ до $0,8 \pm 0,3$ балла ЧРШ. К 14-му дню терапии боль была полностью купирована (что стало причиной прекращения приема НПВП) у 188 (42,8%) пациентов, через 28 дней – у 417 (94,9%) пациентов. К моменту окончания периода наблюдения лишь 22 пациента (5,1%) продолжали прием НПВП.

Анальгетическое действие различных НПВП было примерно одинаковым (рис. 3). Следует обратить внимание на почти линейное нарастание эффекта в зависимости от длительности терапии: хотя уже через 3 дня отмечалось существенное снижение выраженности боли, результат был значительно лучше через 7 и 14 дней. Например, в группах больных, получавших диклофенак и целекоксиб, средняя выраженность СМБ исходно была $6,5 \pm 2,1$ и $6,9 \pm 1,8$, через 3 дня она составила $4,0 \pm 2,7$ и $5,4 \pm 2,3$, через 7 дней – $2,5 \pm 1,4$ и $3,9 \pm 2,6$, через 14 дней – $1,6 \pm 1,4$ и $2,4 \pm 0,9$, а через 28 дней – $0,6 \pm 0,4$ и $0,9 \pm 1,1$ балла ЧРШ соответственно.

Аналогичная картина отмечалась и в отношении удовлетворенности больных лечением (рис. 4). Она не различалась между отдельными препаратами и нарастала по времени. В конце периода наблюдения подавляющее большинство пациентов отметили превосходный результат. Например, в группах больных, получавших диклофенак и целекоксиб, средняя оценка удовлетворенности через 3 дня составила $2,9 \pm 1,2$ и $3,2 \pm 1,7$, через 7 дней – $3,6 \pm 1,4$ и $3,6 \pm 1,8$, через 14 дней – $4,2 \pm 1,6$ и $4,2 \pm 1,2$, а через 28 – $4,5 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 1,1$ балла соответственно.

Переносимость лечения также была хорошей. Не было отмечено развития серьезных НР или эпизодов отмены терапии из-за лекарственных осложнений. Число и характер НР, возникших в процессе лечения при использовании различных НПВП, представлены на рис. 5. Как видно, НР возникали достаточно редко, за исключением диспепсии, появление которой было отмечено у 15,6% больных, принимавших диклофенак.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают эффективность алгоритма назначения НПВП, разработанного российскими экспертами. Удачный выбор НПВП, даже с учетом того факта, что большинство пациентов в исследуемой группе имели умеренный или высокий риск лекарственных осложнений, позволил не только добиться хорошего терапевтического результата, но и избежать развития серьезных НР.

Следует отметить, что все современные рекомендации по использованию НПВП основаны на едином принципе: комплексной оценке риска осложнений, прежде всего, со стороны ЖКТ и ССС. Это достигается выявлением ФР и определением вероятности развития тех или иных НР [10–13]. Так, общепризнанным инструментом прогноза развития сердечно-сосудистой патологии является индекс

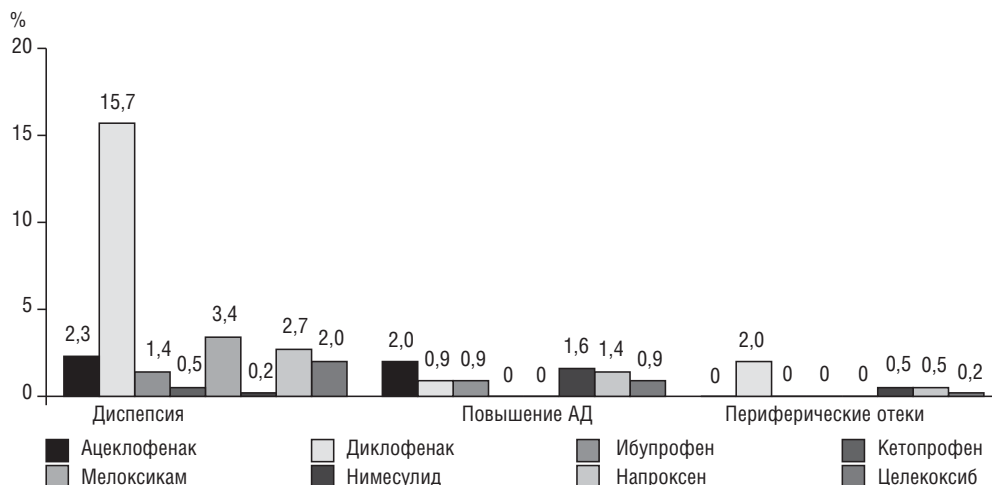


Рис. 5. Частота НР при использовании различных НПВП, %

SCORE, и его очень удобно использовать в качестве элемента оценки кардиоваскулярного риска при назначении НПВП [14]. Для определения вероятности развития осложнений со стороны ЖКТ такого индекса, к сожалению, пока нет, и практикующим врачам приходится ориентироваться на наличие конкретных ФР, «взвешивая» их клиническую значимость. В качестве основного способа избежать осложнений предлагается использовать «правильные» НПВП — препараты, обладающие наименьшим негативным влиянием на ЖКТ или ССС [15, 16]. Хорошим примером такой системы назначения НПВП является «калькулятор» (компьютерная программа) рационального выбора этих препаратов, предложенная экспертами EULAR (Европейской антиревматической лиги) G. Burmester и соавт. в 2011 г. [12].

Разумеется, в большинстве случаев необходимо подобрать лекарство, которое будет более безопасно в отношении риска как гастроинтестинальных, так и кардиоваскулярных осложнений, — ведь очень многие пациенты, нуждающиеся в активной обезболивающей терапии, имеют комбинацию различных ФР [17].

Именно поэтому в нашем исследовании так широко использовался целекоксиб — он был назначен более чем половине больных. Активное использование этого препарата обусловлено важной позицией, которую он занимает в рекомендациях по рациональному использованию НПВП — средства, наиболее приемлемого у больных с высоким или очень высоким риском ЖКТ-осложнений, а также у лиц с умеренным или высоким риском развития кардиоваскулярной патологии [3].

Нужно отметить, что аналогичного мнения в отношении целесообразности использования целекоксиба у больных с сочетанием ФР придерживаются и A. Lanas и соавт. — авторы испанских рекомендаций по применению НПВП, составленных при участии трех национальных ассоциаций: ревматологов, кардиологов и гастроэнтерологов [13].

Действительно, целекоксиб на сегодняшний день представляется «золотым стандартом» гастроинтестинальной безопасности среди всех НПВП. Это доказывает, в частности, метаанализ 52 РКИ (n=51 048), в которых частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба сравнивалась с таковой н-НПВП и плацебо. Определялось суммарное негативное влияние на ЖКТ, включавшее число эпизодов кровотечений и перфораций верхних

отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развитие клинически выраженных язв и железодефицитной анемии, связанной с НПВП-энтеропатией. Их частота составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет соответственно, т. е. целекоксиб практически не отличался от плацебо [7].

Целекоксиб менее опасен у больных с ФР желудочно-кишечных осложнений, чем н-НПВП в сочетании с ИПП, что убедительно демонстрирует РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 пациент с РА или ОА, язвенным анамнезом или возрастом >60 лет, не инфицированные *H. pylori*, в течение 6 мес получали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. В итоге язвы верхних отделов ЖКТ возникли у 5 и 20 больных, анемия — у 15 и 77, прекращение терапии вследствие осложнений со стороны ЖКТ потребовалось 6 и 8% пациентов соответственно (p<0,001) [18].

Низкая частота НР со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба также подтверждается результатом метаанализа 28 эпидемиологических исследований, в которых оценивался относительный риск данных осложнений на фоне приема различных НПВП. Целекоксиб ассоциировался с минимальным относительным риском: отношение шансов (ОШ) — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Частота НР со стороны ЖКТ 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). Следует отметить, что столь низкий риск желудочно-кишечных осложнений, как у целекоксиба, был определен в данном исследовании только для одного препарата — ацеклофенака (ОШ=1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [19].

Целекоксиб также достаточно безопасен (в сравнении с другими НПВП) и в отношении кардиоваскулярных осложнений. Подтверждением этого является проведенный S. Trelle и соавт. [8] метаанализ 31 РКИ (n=116 429), в которых оценивалось число осложнений со стороны ССС при использовании н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена), с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба) и плацебо. Определялась суммарная частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие сосудистых катастроф. Прием целеко-

кисба ассоциировался с умеренным кардиоваскулярным риском (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 превосходил 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).

В пользу целекоксиба свидетельствуют и данные метаанализа 25 популяционных исследований, включавших 18 независимых популяций. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба лишь немного превышал аналогичный показатель для напроксена (ОШ=1,12; 95% ДИ 1,00–1,24 и ОШ=1,06; 95% ДИ 0,94–1,20 соответственно). Другие НПВП демонстрировали худшие показатели: ибупрофен (ОШ=1,14; 95% ДИ 0,98–1,31), диклофенак (ОШ=1,38; 95% ДИ 1,26–1,52), эторикоксиб (ОШ=1,97; 95% ДИ 1,35–2,89) [9].

Важнейшим доказательством относительно низкой «кардиотоксичности» целекоксиба — по крайней мере, при его использовании в дозе 200 мг/сут, стало РКИ **PRECISION** (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen).

В ходе этого исследования 24 081 пациент с высоким кардиоваскулярным риском в течение более чем 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 на фоне приема целекоксиба не превышала частоту аналогичных осложнений на фоне приема препаратов контроля: так, число летальных исходов из-за патологии ССС составило 0,8; 1,1 и 1,0% соответственно. При этом число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба оказалось достоверно меньшим, чем на фоне приема напроксена и ибупрофена: 1,1; 1,5 и 1,6% соответственно ($p < 0,001$) [20].

Очевидно, что широкое применение этого препарата в нашем исследовании (что особенно важно, у большинства пациентов, имевших ФР) обеспечило хорошую переносимость лечения и отсутствие опасных осложнений.

Любопытно отметить, что напроксен, который считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП (хотя данные **PRECISION**, вероятно, могут изменить это мнение) и занимает важное место в АЛГОРИТМЕ как препарат выбора у лиц с умеренным и высоким риском кардиоваскулярных осложнений, мало популярен у российских врачей. В нашем исследовании он был назначен всего 15 больным. Во многом это связано с тем, что напроксен в последние годы был недостаточно представлен на российском фармакологическом рынке. С другой стороны, важным недостатком напроксена, ограничивающим его применение, является достаточно высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Данные нашего исследования еще раз подтвердили очень важный аспект применения НПВП, который вызывает много споров и спекуляций: все препараты этой группы имеют примерно равную эффективность [3, 21]. Так, по анальгетическому действию представитель группы н-НПВП диклофенак и относящийся к с-НПВП целекоксиб не различались. Основной «ключ» к успешному применению НПВП — назначение этих препаратов в максимальной/субмаксимальной противовоспалительной дозе в дебюте лечения (диклофенак 150 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут) для достижения быстрого улучшения, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу.

Также важно отметить практически линейное нарастание терапевтического действия НПВП в зависимости от длительности их применения: эффект лечения однозначно увеличивался при использовании всех представителей этой группы в течение первых 2 нед наблюдения. Это свойство НПВП — зависимость результата лечения от дозы и длительности приема — зафиксировано во многих отечественных и зарубежных исследованиях [22–25]. В частности, дозозависимость действия целекоксиба, диклофенака и напроксена была подтверждена результатами недавнего опубликованного метаанализа 74 РКИ ($n=58\,556$), в которых изучалась эффективность НПВП при ОА коленного и тазобедренного суставов [26].

Данный факт позволяет сделать очень значимый для реальной практики вывод: нельзя оценивать лечебный потенциал конкретного НПВП ранее чем через 7–14 дней после его назначения в полной терапевтической дозе.

В отношении переносимости терапии у наших пациентов следует отметить еще один важный момент. Несмотря на то что диклофенак назначался преимущественно лицам с низким риском осложнений со стороны ЖКТ, тем не менее на фоне приема этого препарата относительно часто (в сравнении со всеми другими НПВП) отмечалось появление диспепсии — у 15,7% больных. Хотя диспепсия не представляет прямой угрозы жизни, ее развитие во многом определяет субъективную оценку переносимости НПВП, существенно влияет на качество жизни больных и нередко становится причиной прерывания терапии [27, 28]. В этом плане использование целекоксиба, а также умеренно селективных НПВП — ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида — имеет несомненное преимущество и делает целесообразным выбор этих препаратов даже у лиц с низким риском желудочно-кишечных осложнений.

Негативное влияние НПВП на ССС (повышение АД) и почек (развитие отеков) отмечалось лишь у единичных больных. По всей видимости, это связано с небольшим сроком лечения: в отличие от патологии ЖКТ, кардиоваскулярные и ренальные осложнения проявляют себя при длительном использовании НПВП.

Таким образом, на основании полученных данных мы можем говорить об успешном опыте использования АЛГОРИТМА в реальной клинической практике. Применение АЛГОРИТА позволяет быстро и правильно — с точки зрения существующих рекомендаций — подобрать наиболее подходящий НПВП для конкретного пациента, с учетом особенностей клинической картины и наличия коморбидной патологии. Несомненно, АЛГОРИТМ должен стать важным инструментом в работе практикующих врачей, позволяющим более эффективно и безопасно применять НПВП при лечении острой и хронической скелетно-мышечной боли.

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

- 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
- 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.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(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;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367 [Epub ahead of print].
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscanada.org). 2013;16(5):821-7. doi: 10.18433/J3VW2F
- 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
- 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
- Várás-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437
- Dubois R, Melmed G, Henning J, Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:197-208. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):481-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.x. Epub 2008 Nov 27.
- Burmester G, Lanas 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;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660
- Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.004. Epub 2014 Jan 24.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
- Lanas A, Tornero J, Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166
- Scarpignato C, Lanas 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;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
- Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9 [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2003;12(1):64-9 (In Russ.)].
- Chan F, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3
- 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;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
- Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 13 Nov 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
- Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
- Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;47(5):46-53 [Karateev AE. Factors affecting the effectiveness of analgesic therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikiyatriya*. 2013;47(5):46-53 (In Russ.)].
- Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
- Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002;41:1052-61. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422. Epub 2008 May 8.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
- Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359-66. doi: 10.1185/03007995.2011.581274. Epub 2011 May 12.
- Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49 Suppl 2:ii3-10. doi: 10.1093/rheumatology/keq058

Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты

Баткаева Н.В.¹, Коротаева Т.В.², Баткаев Э.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
16, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Надежда Владимировна Баткаева;
nbatkaeva.derm@yandex.ru

Contact:
Nadezhda Batkaeva;
nbatkaeva.derm@yandex.ru

Поступила 29.05.17

Псориаз (Пс) и псориатический артрит (ПсА), кроме поражения кожи и костно-суставного аппарата, сопровождаются разнообразными коморбидными заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС), что способствует уменьшению продолжительности жизни больных в среднем на 5–7 лет. Данных о распространенности и структуре заболеваний ССС в российской когорте больных с тяжелыми формами Пс и ПсА немного. Получение такой информации может способствовать разработке программ скрининга и профилактики заболеваний ССС в данной группе пациентов.

Цель исследования — изучить распространенность и структуру заболеваний ССС в госпитальной когорте пациентов с тяжелыми формами Пс и ПсА.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 890 больных с тяжелыми формами Пс (516 мужчин и 347 женщин, средний возраст — 51,9±11,6 года, средняя длительность Пс — 11,6±0,6 года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МНПЦДК, филиал «Клиника им. В.Г. Короленко» ДЗМ в период 2010–2015 гг. Индекс тяжести Пс PASI составил в среднем 49,4±0,5. Частоту ПсА оценивали по коду L40.5, частоту заболеваний ССС определяли по зарегистрированным диагнозам в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): артериальная гипертензия (АГ; код МКБ-10 — I10–I15), ишемическая болезнь сердца (ИБС; I20–I25), атеросклероз (I70) и цереброваскулярные нарушения (ЦВН; I65–I66).

Результаты и обсуждение. У 303 (34%) пациентов был выявлен ПсА. Общее число пациентов с патологией ССС составило 516 человек (59%). У больных ПсА АГ, ИБС и атеросклероз, а также ЦВН регистрировались чаще, чем при Пс без артрита.

Выводы. Заболевания ССС регистрируются более чем у половины больных госпитальной когорты с тяжелыми формами Пс. При ПсА заболевания ССС регистрируются чаще, чем при Пс без артрита. Среди заболеваний ССС в обеих группах лидирует по частоте АГ, более чем у половины больных выявлены ИБС и атеросклероз, реже встречались ЦВН.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; кардиоваскулярные заболевания.

Для ссылки: Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных с тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):493–499.

THE PATTERN OF CARDIOVASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF PSORIASIS: DATA OF RETROSPECTIVE ANALYSIS OF A HOSPITAL COHORT

Batkaeva N.V.¹, Korotaeva T.V.², Batkaev E.A.¹

Psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA) are, in addition to skin and osteoarticular lesions, accompanied by a variety of comorbidities, primarily cardiovascular diseases (CVDs), which contributes to shorter life expectancy by on an average of 5–7 years. There are scarce data on the prevalence and pattern of CVDs in a Russian cohort of patients with severe forms of Ps and PsA. Obtaining such information can contribute to the elaboration of programs for screening and prevention of CVDs in this patient group.

Objective: to study the prevalence and pattern of CVDs in a hospital cohort of patients with severe forms of Ps and PsA.

Subjects and methods. Medical records were retrospectively analyzed in 890 patients with severe forms of Ps (mean age, 51.9±11.6 years; mean Ps duration, 11.6±0.6 years); who had been treated at the Branch of the V.G. Korolenko Clinic, Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, in 2010 to 2015. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) averaged 49.4±0.5. The frequency of PsA was assessed by the code L40.5; that of SVDs was determined by the registered diagnoses in accordance with the codes of the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10): hypertension (ICD-10 code I10–I15), coronary heart disease (CHD) (I20–I25), atherosclerosis (I70), and cerebrovascular disorders (I65–I66).

Results and discussion. PsA was identified in 303 (34%) patients. There were a total of 516 (59%) patients with CVDs. Hypertension, CHD, atherosclerosis, and cerebrovascular disorders were more frequently recorded in patients with PsA than in those with PsA without arthritis.

Conclusion. CVDs are recorded in more than half of the hospital cohort patients with severe forms of Ps. CVDs are more frequently recorded in PsA than in Ps without arthritis. Hypertension among the SVDs is a leader in its frequency in both groups; more than half of the patients were found to have CHD and atherosclerosis; cerebrovascular disorders were less common.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; cardiovascular diseases.

For reference: Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: Data of retrospective analysis of a hospital cohort. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):493–499 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-493-499>

Псориаз (Пс) — это хроническое системное воспалительное заболевание кожи, при котором наблюдается разнообразная сопутствующая патология, уменьшающая продолжительность жизни больных в среднем на 5–7 лет [1]. W. Masson и соавт. [2] показали, что риск смертности у больных Пс при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 1,58 раза выше, чем в популяции в целом. При Пс часто регистрируются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), метаболический синдром, а также сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 4]. У 1/3 больных Пс развивается псориазический артрит (ПсА). Выявлена связь между наличием коморбидных заболеваний и тяжестью Пс, тяжелое течение которого также снижает качество и продолжительность жизни больных [5].

В настоящее время получены данные крупных регистров и наблюдательных когорт о высокой распространенности при Пс и ПсА таких традиционных факторов кардиоваскулярного риска, как курение, дислипидемия, ожирение. Отмечается также развитие широкого спектра ССЗ, в первую очередь метаболического синдрома, АГ, острого коронарного синдрома, ИБС, тромбоэмболии [3, 4]. Так, в проспективном исследовании, проведенном K. Bengtsson и соавт. [6], при анализе шведского национального регистра больных ПсА показано, что они подвергаются повышенному риску развития острого коронарного синдрома и инсультов.

Возникновение кардиоваскулярной патологии у больных Пс также связывают с хроническим системным Th1–Th17-опосредованным воспалением, которое сопровождается повышением уровня таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 2 (ИЛ2), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17, которые влияют на ангиогенез, адипогенез, регуляцию продукции инсулина, активацию воспалительных клеток и адгезию тромбоцитов [7, 8]. При позитронно-эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с умеренным и тяжелым Пс обнаружены признаки генерализованного системного воспаления в сердце, стенке аорты, печени, коже, суставах и связках, в том числе и у пациентов без клинических признаков артрита [9].

В то же время сведений о распространенности и структуре ССЗ у больных тяжелыми формами Пс и ПсА в России не так много. Между тем полученные данные могут послужить основанием для разработки отечественных рекомендаций по скринингу и профилактике ССЗ у пациентов с тяжелым Пс и ПсА.

Цель исследования — изучить распространенность и структуру ССЗ в госпитальной когорте пациентов с тяжелыми формами Пс и ПсА.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных Пс, находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии в период с 2010 по 2015 г. Мужчин было 516, женщин — 374, средний возраст — 51,9 $\pm$ 11,6 года; у 303 (34%) больных выявлен ПсА. Средний возраст пациентов, имевших только кожные проявления Пс, составил 50,4 $\pm$ 17,6 года, а пациентов с ПсА — 55,0 $\pm$ 13,7 года, длительность Пс — 25,7 $\pm$ 16,6 года, длительность ПсА — 8,3 $\pm$ 9,5 года, средний PASI — 49,4 $\pm$ 0,5 балла. Курение выявлено у 371 пациента (43,5%).

Все больные для удобства анализа были разделены на 4 подгруппы: мужчины 55 лет и моложе (n=304; средний возраст — 38,5 $\pm$ 11,3 года), мужчины 56 лет и старше (n=212; средний возраст — 65,0 $\pm$ 7,4 года), женщины 50 лет и моложе (n=113; средний возраст — 36,1 $\pm$ 11,0 года), женщины 51 года и старше (n=261; средний возраст — 63,7 $\pm$ 9,6 года). Каждая из 4 подгрупп была разделена в свою очередь на подгруппу пациентов с ПсА и подгруппу пациентов с Пс без артрита. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Всем пациентам (n=890) во время пребывания в стационаре выполнено стандартное дерматологическое и терапевтическое обследование. При необходимости проводилось дополнительное обследование — рентгенография суставов, грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, электрокардиография и осмотр профильным специалистом (терапевтом, ревматологом, кардиологом, неврологом, оториноларингологом, окулистом, гинекологом, урологом, эндокринологом, гастроэнтерологом). Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): ПсА — L40.5, M07.0–M07.3, M09, ССЗ — I00–I99, ожирение — E66.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0.

Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, а в трех и более — с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в динамике использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для описания количественных и порядковых данных использовались среднее значение и стандартное отклонение (M $\pm$ SD). Различия считались достоверными при p<0,05. Для статистического анализа проводился также расчет M, σ , $\pm m$, χ^2 .

Результаты

Среди 890 больных с умеренными и тяжелыми формами Пс диагноз ПсА был установлен в 34% случаев (n=303).

В целом по группе сопутствующие заболевания зарегистрированы у 543 (61%) из 890 больных, включенных

Характеристика пациентов по полу и возрасту

Группы и подгруппы	Средний возраст, M $\pm\sigma$
Женщины 50 лет и моложе (n=113):	36,1 $\pm$ 11,0
с ПсА (n=40)	40,7 $\pm$ 9,5
с Пс без артрита (n=73)	34,1 $\pm$ 10,3
Женщины 51 года и старше (n=261):	63,7 $\pm$ 9,6
с ПсА (n=134)	62 $\pm$ 8,6
с Пс без артрита (n=127)	65,6 $\pm$ 10
Мужчины 55 лет и моложе (n=304):	38,5 $\pm$ 11,3
с ПсА (n=71)	41,7 $\pm$ 9,9
с Пс без артрита (n=233)	37,5 $\pm$ 11,6
Мужчины 56 лет и старше (n=212):	65,0 $\pm$ 7,4
с ПсА (n=58)	63,7 $\pm$ 9,6
с Пс без артрита (n=154)	63,7 $\pm$ 9,6

в исследование. При этом коморбидная патология регистрировалась значимо чаще при ПсА, чем при Пс без артрита: в 218 случаях из 303 (72,2%) и в 325 случаях из 587 (55,4%) соответственно (рис. 1).

Среди всех сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались различные ССЗ – у 516 (59%) из 890 больных, что соответствует 95% больных, имеющих сопутствующую патологию. В группе пациентов с Пс без артрита ССЗ выявлялись реже, чем при ПсА: в 310 случаях из 587 (52,8%) и в 206 случаях из 303 (68,2%) соответственно (см. рис. 1).

Ожирение было выявлено у 118 пациентов, в том числе у 64 из 587 с Пс (10,9%) и у 54 из 303 (17,9%) с ПсА.

Среди ССЗ преобладала АГ (I10–I15), которая выявлена у 516 из 543 больных (95%) с коморбидной патологией. ИБС и атеросклероз (I20–I25, I70) обнаружены у 334 (61,5%) больных. Цереброваскулярные нарушения (ЦВН; I60–I69) зарегистрированы у 114 (20,9%) пациентов с сопутствующей патологией. При этом 36% больных имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

При ПсА ССЗ встречались несколько чаще, чем при Пс. Так, АГ диагностирована у 206 (68,2%) и у 310 (52,8%); ИБС и атеросклероз – у 129 (42,7%) и 205 (34,9%), ЦВН – у 50 (16,6%) и 64 (10,9%) больных соответственно (рис. 2). В результате анализа показателей частоты ССЗ у больных Пс и ПсА прямым методом стандартизации с выбором стандарта по методу полусуммы с целью устранения влияния возраста на результат были

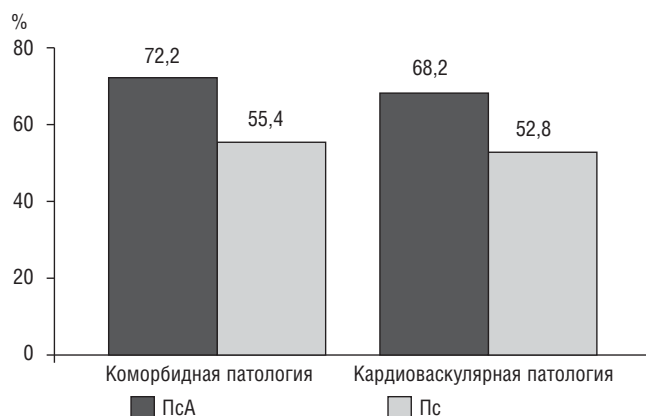


Рис. 1. Частота выявления общей коморбидной патологии и кардиоваскулярной патологии у больных ПсА и Пс, % ($p < 0,05$)

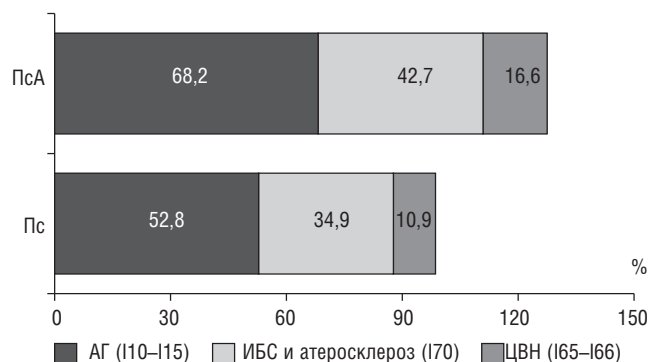


Рис. 2. Сравнение структуры выявленной кардиоваскулярной коморбидной патологии у больных ПсА и Пс без артрита, % ($p > 0,05$)

получены данные об отсутствии статистически значимых различий частоты ССЗ ($p > 0,05$). Однако, учитывая ярко выраженную, устойчивую тенденцию к более высоким показателям среди исследуемых с ПсА, по сравнению с пациентами с Пс ($p = 0,083$ для всех заболеваний ССС, $p = 0,062$ для АГ), не следует пренебрегать предположением о клинически значимых различиях частоты ССЗ в зависимости от формы Пс.

Для исключения влияния на развитие коморбидности фактора возраста были проанализированы 8 подгрупп пациентов: молодые мужчины (≤ 55 лет) с ПсА, молодые мужчины (≤ 55 лет) с Пс без артрита, мужчины старшего возраста (≥ 56 лет) с ПсА, мужчины старшего возраста (≥ 56 лет) с Пс без артрита, молодые женщины (≤ 50 лет) с ПсА, молодые женщины (≤ 50 лет) с Пс без артрита, женщины старшего возраста (≥ 51 года) с ПсА, женщины старшего возраста (≥ 51 года) с Пс без артрита (рис. 3, 4). В каждой подгруппе чаще всего регистрировалась АГ, причем у мужчин она диагностировалась чаще, чем у женщин, а у больных ПсА – чаще, чем у больных Пс. Самая высокая частота АГ отмечалась среди молодых мужчин с ПсА – у 35 (49,3%) больных, в то время как среди молодых женщин с ПсА АГ выявлена в 15 случаях (38,5%). Самая низкая частота АГ была у молодых женщин с Пс (19,2%).

На втором месте по частоте встречаемости находились ИБС и атеросклероз.

На рис. 3 представлена структура кардиоваскулярной патологии в 4 подгруппах среди молодых больных, т. е. мужчин 55 лет и моложе с ПсА и с Пс без артрита, а также женщин 50 лет и моложе с ПсА и с Пс без артрита.

Как видно из рис. 3, у молодых мужчин с ПсА АГ встречалась чаще, чем у молодых женщин с ПсА ($p < 0,05$); также у молодых мужчин с Пс АГ диагностирована чаще, чем у молодых женщин с Пс ($p < 0,05$). Таким образом, среди больных молодого возраста самый низкий уровень заболеваемости АГ был у женщин с Пс, а самый высокий – у мужчин с ПсА.

ИБС и атеросклероз зарегистрированы во всех подгруппах молодых больных. Среди молодых женщин ИБС при ПсА встречались в 6 (15%), при Пс – в 1 (1,36%) случае. У мужчин ИБС и атеросклероз регистрировались и при Пс, и при ПсА, причем у больных Пс – несколько чаще.

Уровень ЦВН у женщин и мужчин с Пс был несколько ниже аналогичного показателя в подгруппах больных ПсА.

Частота всех видов кардиоваскулярной патологии у больных старшего возраста была высокой во всех подгруппах (см. рис. 4)

На рис. 4 проанализирована структура кардиоваскулярной патологии в 4 подгруппах среди больных старшего возраста, т. е. мужчин 56 лет и старше с ПсА и с Пс без артрита, женщин 51 года и старше с ПсА и с Пс без артрита.

У больных старших возрастных групп с Пс тяжелого и среднетяжелого течения достаточно часто регистрировались АГ и ИБС с атеросклерозом. Самая высокая частота ИБС была у женщин старше 51 года с Пс, самая низкая – в группе женщин с ПсА ($p < 0,05$). ЦВН во всех подгруппах, кроме женщин с ПсА, диагностированы достоверно чаще у больных старшего возраста ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что в госпитальной когорте пациентов с тяжелым Пс (PASI в среднем 49,5 балла) отмечается высокая распространенность сопутствующих заболеваний, которые встречались в 61% случаев. Среди коморбидной патологии выявлялись главным образом ССЗ. Они встречались у 59% пациентов, включенных в исследование, причем при ПсА частота ССЗ оказалась выше, чем при Пс без артрита. Частота ССЗ при тяжелом Пс в 2,5 раза превышает общую заболеваемость ССЗ в Российской Федерации. Так, согласно данным Росстата, общая заболеваемость ССЗ, соответствующая коду I00–I99 по МКБ-10, в 2014 г. составила 23 275 случаев на 100 тыс. населения, что составляет 23,27%. Учитывая, что ССЗ являются лидирующей причиной снижения продолжительности жизни населения в целом, можно ожидать, что у пациентов с тяжелым Пс и ПсА риск смерти выше, чем в популяции. Действительно, в крупном исследовании A. Ogdie и соавт. [10] показано, что больные Пс и ревматоидным артритом (РА), особенно не получающие системную терапию, имеют повышенный риск смертности по сравнению с популяцией. В данном исследовании, однако, не учитывалась распространенность и тяжесть Пс. L. Malbris и соавт. [11] выявили более высокий (на 50%) уровень кардиоваскулярной смертности в госпитальной популяции молодых больных Пс с распространенным кожным процессом, возраст которых на момент первого обращения в клинику составлял от 20 до 39 лет. В недавнем исследовании V. Marshall и соавт. [12] изучалась кардиоваскулярная смертность у пациентов с наиболее распространенными дерматологическими заболеваниями: 2105 больных с розацеа, 622 – с атопическим дерматитом и 4263 – с Пс в сравнении с популяцией (4263 человека – контрольная группа). Значимое повышение кардиоваскулярной смертности обнаружено только в группе больных Пс – относительный риск составил 1,223.

В нашем исследовании среди ССЗ выявляли преимущественно АГ (59% случаев) и ИБС и атеросклероз (37,5%), реже – ЦВН (12,8%).

Эти данные совпадают с результатами 14-летнего проспективного наблюдения за здоровыми женщинами-медсестрами (n=78 061), из которых у 1813 (2,3%) развился Пс. Показано, что наличие Пс у женщин является независимым предиктором возникновения АГ и СД, даже после поправки на пол, массу тела и курение: относительный риск составил 1,17 и 1,63 соответственно [13]. Сходные данные получены в крупном эпидемиологическом исследовании в Германии, где распространенность Пс в популяции составила 2,5% (n=33 981). Продemonстрировано увеличение в 2,9 раза по сравнению с популяцией частоты метаболического синдрома, чаще всего выявлялись АГ и гиперлипидемия [14].

В ряде исследований показана высокая частота АГ при тяжелом Пс. J. Takeshita и соавт. [15] у 1322 больных, у которых в половине случаев был умеренный и тяжелый Пс, обнаружили более высокую распространенность неконтролируемой АГ (уровень систолического и диастолического артериального давления 140 и 90 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с больными минимальным Пс. Метаанализ 11 крупных исследований по изучению коморбидных заболеваний, сопро-

вождающих Пс, проведенных с 2008 по 2014 г. в Европе и Азии, в которые вошел 3831 пациент, показал, что частота АГ и ожирения в высокой степени коррелирует с тяжестью Пс [16]. Нами также продемонстрирована высокая распространенность АГ у больных тяжелым Пс – 59%.

Кроме АГ, тяжесть Пс связана и с другими факторами кардиоваскулярного риска. В крупном метаанализе A. Armstrong и соавт. [17] показали тесную взаимосвязь между ожирением и тяжелым Пс: относительный риск составил 2,23, тогда как при умеренном Пс – 1,46. Ожирение выявлено нами у 10,9% больных Пс и у 17,9% пациентов с ПсА.

Точная причина ассоциации между тяжестью Пс и АГ пока не ясна. Есть мнение, что определенную роль играет избыточная продукция ИЛ17, который вызывает не только гиперпролиферацию кератиноцитов, но и воспаление в стенке артерий, что приводит сначала к дисфункции эндотелия, сосудистому оксидативному стрессу, а затем и к АГ. Вот почему активное подавление воспаления с применением, например, генно-инженерных биологических препаратов, которые блокируют ФНОα, ИЛ12, ИЛ23 и ИЛ17, не только снижает тяжесть Пс, но и улучшает состояние сосудистой стенки [18, 19].

В нашем исследовании ПсА зарегистрирован у 34% пациентов. Однако, учитывая, что в дерматологической практике ПсА не выявляют у 41% больных Пс, распространенность заболевания может быть выше [20]. Действительно, в исследовании М.Н. Чамурлиевой и соавт. [21], дизайн которого был основан на совме-

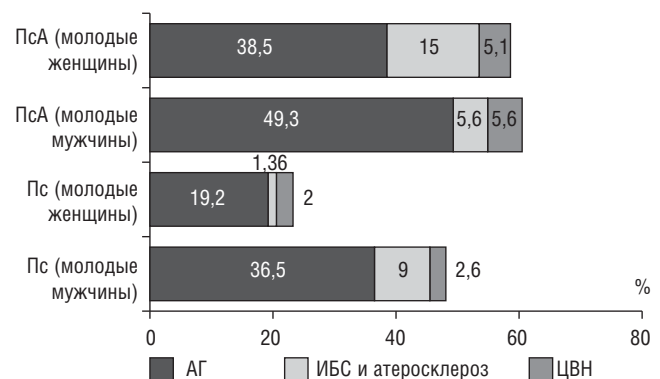


Рис. 3. Структура кардиоваскулярной патологии у молодых больных ПсА и Пс, %

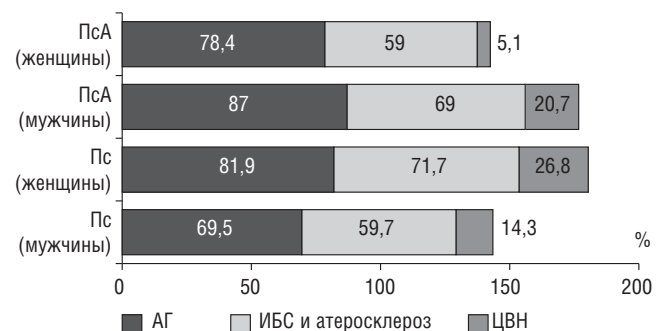


Рис. 4. Структура кардиоваскулярной патологии у больных старшего возраста с ПсА и Пс, %

стной диагностике ПсА сначала дерматологами, а затем ревматологами, ПсА выявлялся у 58% пациентов с Пс.

В изучаемой нами когорте ССЗ значимо чаще регистрировались у больных ПсА по сравнению с больными Пс без артрита — у 68,5 и у 52,8% соответственно. Интересно, что, по данным J.W. Choi и соавт. [22], одним из предикторов развития ПсА у больных Пс наряду с такими известными факторами, как тяжесть поражения кожи и ногтей по индексам PASI и NAPS1, отмечена и гиперлипидемия — предиктор развития ССЗ.

В последние годы растет число доказательств ассоциации Пс и ПсА с поражением других органов и систем на основе общих генетических и иммуновоспалительных механизмов, что привело к появлению термина «псориатическая болезнь». Таким образом, согласно современным представлениям, Пс — это полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем [13, 14, 17, 23].

Показано, что характерное для Пс Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а ФНОα является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при Пс, так и при атеросклерозе. Установлено, что пациенты с Пс имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции — раннего предиктора атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, что приводит к развитию ИБС, которая в свою очередь усугубляет течение и затрудняет лечение основного заболевания. В основе формирования данных процессов лежит однонаправленный сдвиг содержания цитокинов, который инициирует воспаление и повреждение тканей. Так, высокий уровень ФНОα приводит к обратимой дисфункции эндотелия, повышению экспрессии молекул адгезии и активации инвазии дендритными клетками стенок сосудов. На фоне повышенного синтеза NO-синтазы в клетках эндотелия происходит активация апоптоза, а также формирование хронического воспаления внутри сосудистой стенки. Высокий уровень ИЛ6 и ИЛ2 сопровождается выраженным нарушением микроциркуляции, повышенным тромбообразованием и в конечном счете формированием атеросклеротической бляшки. В то же время у больных ПсА и Пс, кроме воспаления, значительная роль в возникновении кардиоваскулярного риска принадлежит и накоплению традиционных факторов, таких как АГ, дислипидемия, ожирение, курение, снижение физической активности. Сочетание традиционных факторов кардиоваскулярного риска и системного воспаления при Пс и ПсА, по-видимому, объясняет высокий уровень распространенности ССЗ и повышенный, по сравнению с популяцией, кардиоваскулярный риск при этих заболеваниях [24, 25].

Кроме сочетания этих факторов, в последнее время немалая роль в возникновении сопутствующих заболеваний при Пс отводится генетико-молекулярным аспектам. В последнее время активно развивается сетевая медицина, которая изучает взаимосвязь между болезнями человека методом сложных сетей. Недавно обнаружена генетическая и молекулярная взаимосвязь между Пс и СД, инфарктом миокарда (ИМ), артритами, включая РА, причем количество общих генов варьирует от 31 для ИМ до 312 и 2222 для СД и РА соответственно. Найдено

большое количество общих протеинов, участвующих в патогенезе Пс и сопутствующих заболеваний, как напрямую, так и опосредованно. Так, выявлен ряд белков, задействованных в механизмах развития Пс и ИМ, из них 7 — напрямую, 49 молекул — опосредованно. Для Пс и РА обнаружено соответственно 201 и 310 таких молекул.

Выявлен ряд общих генов, ассоциированных с развитием Пс и РА (*PLAT*, *MMP9*, *IL12RB1*, *CCR5*), Пс и ИМ (*JAK2*, *CD14*, *CCL*, *PLAT*, *IL1β*), Пс и ожирения (*CXCL1*, *PAPPA*, *IL24*), Пс и СД 2-го типа (*IL12RB2*, *IL12RB1* и др.) [26].

Отмечено, что *HLA-Cw6*, а также гены, связанные с экспрессией ИЛ12, ИЛ23, ФНОα, являются общими для Пс и ПсА [27, 28].

В последнее время активно изучается взаимосвязь между терапией Пс и ПсА и ССЗ. Сведения носят противоречивый характер. Так, есть мнение, что снижение активности кожного процесса под воздействием активного противовоспалительного лечения должно сопровождаться и снижением кардиоваскулярного риска. О. Ahlehoff и соавт. [29] показали, что у пациентов с тяжелым Пс применение системной терапии ингибиторами ФНОα и метотрексатом снижает риск развития ИМ, стенокардии, сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, кто использовал только ретиноиды, циклоспорин или фототерапию. В метаанализе С. Roubille и соавт. [30] показано, что высокий риск кардиоваскулярной патологии ассоциирован с длительной терапией системными глюкокортикоидами, в то время как назначение метотрексата и ингибиторов ФНОα его снижает. С другой стороны, показано, что применение инфликсимаба в течение 24 нед может способствовать повышению индекса массы тела у пациентов с Пс, при этом изменения атерогенного профиля липидов не наблюдалось [31].

На распространенность ССЗ влияет также длительность Пс. А.Д. Cohen и соавт. [32] отметили, что у женщин, длительно страдающих Пс, чаще выявляют ИБС и другие ССЗ, чем у больных с меньшей продолжительностью Пс. Важным фактом является повышение риска развития острого ИМ у пациентов с Пс, по сравнению с населением в целом, и повышение относительного риска у молодых пациентов и у пациентов с более тяжелыми проявлениями Пс. Так, J.M. Gelfand и соавт. [33] выявили, что риск развития острого ИМ выше у молодых больных с тяжелыми формами Пс, по сравнению с популяцией в целом. В нашем исследовании самый высокий уровень заболеваемости ИБС был у больных ПсА. У молодых женщин с ПсА он составил 15,0%, что было в 11 раз больше, чем у молодых женщин с Пс без суставных проявлений (1,36%).

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую распространенность ССЗ у пациентов с тяжелыми формами Пс, ПсА. В связи с этим необходима разработка отечественных рекомендаций для выявления и профилактики ССЗ, причем профилактика ССЗ должна включать как модификацию традиционных факторов кардиоваскулярного риска, так и надежное подавление воспаления в псориатической бляшке и во всех структурах костно-суставного аппарата.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и в рамках утвержденной докторской научной работы сотрудником кафедры дерматовенерологии и косметологии ФПК МР РУДН «Диагностика и профилактика псориатического артрита у больных псориазом на основании клинико-инструментальных и молекулярно-генетических факторов» (тема утверждена на ученом совете ФПК МР РУДН — протокол №7 от 08.09.2015).

Спонсоры

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи.

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Благодарности

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на VII Съезде ревматологов России 26–28 апреля 2017 г. (Москва, Россия) и в виде постерных докладов на 5th Congress of the Psoriasis International Network (PSO 2016) 7–9 июля 2016 г. (Париж, Франция), на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г. (Мадрид, Испания), на XII International Congress of Dermatology 18–22 апреля 2017 г. (Буэнос-Айрес, Аргентина), на 14th EADV Spring Symposium 25–28 мая 2017 г. (Брюссель, Бельгия), а также в виде устных докладов на 9th International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists 18–20 марта 2016 г. (Москва, Россия), International Conference on Psoriasis & Skin Specialists Meeting 8–9 декабря 2016 г. (Даллас, США), 10th International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists 15–17 марта 2017 г. (Москва, Россия) и на 16th European Dermatology Congress 7–8 июня 2017 г. (Милан, Италия).

ЛИТЕРАТУРА

- Machado-Pinto JM, Diniz MS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *Ann Bras Dermatol*. 2016;91(1):8-16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169
- Masson W, Rossi E, Galimberti ML, et al. Mortality in patients with psoriasis. A retrospective cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(11):483-8. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.011
- Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориатическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):20-4 [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54 Suppl. 1:20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
- Eder L, Zisman D, Barzilai M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case control study. *J Rheumatol*. 2008;35:877-82.
- Augustin M, Vietri J, Tian H, et al. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr 20. doi: 10.1111/jdv.14286
- Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 18;19(1):102. doi: 10.1186/s13075-017-1315-z
- Ding HS, Yang J, Jang J, et al. Interleukin-17 contributes to cardiovascular diseases. *Mol Biol Rep*. 2012;39(7):7473-8. doi: 10.1007/s11033-012-1580-5
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103
- Mehta NN, Yu Yi, Saboury B, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography (FDG-PET/CT). *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031-9. doi: 10.1001/archdermatol.2011.119
- Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, et al. The risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):149-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202424
- Malbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatient. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:225-30. doi: 10.1023/B:EJEP.0000020447.59150.f9
- Marshall V, Farah M, Hawkins S, et al. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Three Major Inflammatory Dermatologic Diseases: A propensity-matched case control study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:649-58. doi: 10.1007/S13555-016-0144-3
- Qureshi A, Choi HK, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension — a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379-82. doi: 10.1001/archdermatol.2009.48
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147-50. doi: 10.234/00015555-0770
- Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of Psoriasis Severity on Hypertension Control: A population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):161-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.2094
- Cohen AD, Weitzman D, Dreier J, et al. Psoriasis and hypertension: a case control study. *Acta Derm-Venerol*. 2010;90(1):23-6. doi: 10.2340/00015555-0741
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-43. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835bce1
- Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(10):875-83. doi: 10.1007/s00403-015-1593-8
- Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):230-6. doi: 10.1161/ATVBBAHA.114.304108
- Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis inpatients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023

21. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. 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 [Chamurliueva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. 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]
22. Choi JW, Kim BR, Youn SW. Could psoriatic arthritis be easily diagnosed from current suspicious physical findings in dermatology clinic? *Ann Dermatol*. 2017;29(1):48-54. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.48
23. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91. doi: 10.1001/2013.jama-dermatol.406
24. Dogan S, Atakan N. Psoriasis: A disease of systemic inflammation with comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis – Types, Causes and Medication*. InTech; 2013. Available from: <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-types-causes-and-medication/psoriasis-a-disease-of-systemic-inflammation-with-comorbidities>
25. Frers KRA, Bisoendial RJ, Montoya SF, et al. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metabol Endocr*. 2015;6:43-54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005
26. Sundararajan S, Arumugam M. Comorbidities of psoriasis-exploring the links by network approach. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0149175. doi: 10.1371/journal.pone.0149175
27. Gulliver WP. Genetic targets for the future treatment of psoriasis including HLA-Cw6. Presented at: 21st World Congress of Dermatology, 30 September – 5 October 2007, Buenos Aires, Argentina.
28. O'Reilly DD, Rahman P. Genetic, epigenetic and pharmacogenetic aspects of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):623-42. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.002
29. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013;273:197-204. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x
30. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumor 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
31. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:341-4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x
32. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:506-9. doi: 10.2340/00015555-0297
33. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143:1493-9. doi: 10.1001/archderm.143.12.1493

Генетический полиморфизм и цитогенетические изменения Т-лимфоцитов периферической крови у больных артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, в северных регионах Сибири

Ильинских Н.Н.¹⁻³, Ильинских Е.Н.^{1,2}, Зуевский В.П.⁴, Семенов А.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Минобрнауки России; ³ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет» Минобрнауки России; ⁴БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» Минобрнауки России

¹634050 Томск, Московский тракт, 2; ²634050 Томск, пр. Ленина, 36; ³634061 Томск, ул. Киевская, 60; ⁴628011 Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ²National Research Tomsk State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tomsk, Russia; ³Tomsk State Pedagogical University, Ministry of Education and Science of Russia, Tomsk, Russia; ⁴Khanty-Mansi State Medical Academy, Ministry of Education and Science of Russia, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Russia

²2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; ³36, Lenin Prospect, Tomsk 634050; ⁴60, Kievskaya St., Tomsk 634061; ⁴40, Mir St., Khanty-Mansiysk 628011

Контакты: Николай Николаевич Ильинских; nauka-tomsk@yandex.ru

Contact: Nikolai Ilyinskikh; nauka-tomsk@yandex.ru

Поступила 07.07.17

Ранее нами были проведены исследования, которые продемонстрировали повышенный уровень цитогенетических нарушений у больных иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ). Установлено также, что тяжесть клинического течения артрита, ассоциированного с ИКБ (АИКБ), зависит от наличия у больного определенных аллелей гена *HLA-DRB1*.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить связь между полиморфизмом гена *HLA-DRB1* и цитогенетическими изменениями в Т-лимфоцитах периферической крови у больных АИКБ.

Материал и методы. Проведено обследование 146 больных АИКБ, 100 клинически здоровых реконвалесцентов ИКБ (РИКБ), а также контрольной группы, состоящей из 98 здоровых доноров (ЗД) крови, не болевших в прошлом клещевыми инфекциями, с применением цитогенетических (микроядерный анализ цитокinez-блокированных Т-лимфоцитов периферической крови) и молекулярно-генетических (ПЦР-анализ полиморфизма гена *HLA-DRB1*) методов.

Результаты и обсуждение. Частота цитокinez-блокированных лимфоцитов с микроядрами у больных АИКБ была существенно выше, чем аналогичный показатель в группах РИКБ и ЗД ($p < 0,01$), за исключением результатов, полученных в подгруппе больных АИКБ, имеющих аллель *DRB1*10* ($p > 0,05$). Наиболее высокие уровни лимфоцитов с микроядрами были у больных АИКБ с аллелью *DRB1*17(03)*, а также **01*, **04* по сравнению с соответствующими частотами в группах РИКБ и ЗД ($p < 0,001$). В группе РИКБ наиболее значимое повышение частоты обнаружения лимфоцитов с микроядрами наблюдалось у лиц, имеющих аллели *DRB1*01*, *DRB1*04* или **17(03)*. Вместе с тем нами не было выявлено никаких достоверных различий по числу лимфоцитов с микроядрами в группе ЗД в зависимости от аллелей гена *HLA-DRB1* ($p > 0,05$).

Таким образом, было установлено, что больные АИКБ имели наиболее высокую частоту цитогенетических нарушений, за исключением лиц с аллелью *DRB1*10*.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз; *HLA-DRB1*; генетический полиморфизм; Т-лимфоциты; микроядерный анализ.

Для ссылки: Ильинских НН, Ильинских ЕН, Зуевский ВП, Семенов АГ. Генетический полиморфизм и цитогенетические изменения Т-лимфоцитов периферической крови у больных артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, в северных регионах Сибири. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):500-503.

GENETIC POLYMORPHISM AND CYTOGENETIC CHANGES IN THE PERIPHERAL BLOOD T-LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH ARTHRITIS ASSOCIATED WITH IXODES TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE NORTHERN REGIONS OF SIBERIA Ilyinskikh N.N.¹⁻³, Ilyinskikh E.N.^{1,2}, Zuevsky V.P.⁴, Semenov A.G.¹

The authors have previously conducted studies that demonstrate the increased level of cytogenetic disturbances in patients with Ixodes tick-borne borreliosis (ITB). The severity of arthritis associated with ITB (AITB) is also ascertained to depend on whether the patient has certain *HLA-DRB1* alleles.

Objective: to assess the association between *HLA-DRB1* gene polymorphism and cytogenetic changes in the peripheral blood T lymphocytes of patients with AITB.

Subjects and methods. 146 patients with AITB, 100 clinically healthy convalescents with ITB (CITB), and a control group of 98 healthy blood donors (HBDs) without a history of tick-borne infections were examined using cytogenetic (micronucleus analysis of cytokinesis-blocked peripheral blood T lymphocytes) and molecular genetic (PCR analysis of *HLA-DRB1* gene polymorphism) methods.

Results and discussion. The frequency of cytokinesis-blocked lymphocytes with micronuclei in the AITB group was significantly higher than that in the CITB and HBD groups ($p < 0,01$) with the exception of the results obtained in the subgroup of patients with AITB who had the *DRB1*10* allele ($p > 0,05$). The highest levels of lymphocytes with micronuclei were observed in AITB patients with the *DRB1*17(03)*, **01*, and **04* alleles as compared to those in the CITB and HBD groups ($p < 0,001$). The CITB group showed the most significant increase in the detection rate of lymphocytes with micronuclei in people with the *DRB1*01*, *DRB1*04*, or **17(03)* alleles.

At the same time, there were no significant differences in the number of lymphocytes with micronuclei in the HBD group, depending on the *HLA-DRB1* gene alleles ($p > 0,05$).

Thus, the patients with AITB had the highest frequency of cytogenetic disorders with the exception of individuals with the *DRB1*10* allele.

Key words: Ixodes tick-borne borreliosis; *HLA-DRB1*; genetic polymorphism; T lymphocytes; micronucleus analysis.

For reference: Ilyinskikh NN, Ilyinskikh EN, Zuevsky VP, Semenov AG. Genetic polymorphism and cytogenetic changes in the peripheral blood T-lymphocytes of patients with arthritis associated with Ixodes tick-borne borreliosis in the northern regions of Siberia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):500-503 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-500-503>

Ранее проведенные нами исследования показали [1], что в острый период иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) у большинства больных наблюдается существенное увеличение частоты обнаружения Т-лимфоцитов периферической крови с цитогенетическими нарушениями, включая хроматидные аберрации, полиплоидию и анеуплоидию. После проведенного курса антибиотикотерапии у большинства больных было отмечено снижение числа цитогенетически измененных клеток с последующей нормализацией в стадии реконвалесценции. Однако, как известно, ИКБ у некоторых больных приводит в дальнейшем к развитию артрита (АИКБ). Изучение HLA-антигенов и гаплотипов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациентов, прошедших курс антибиотикотерапии, выявило наличие положительной или отрицательной связи между риском артрита и некоторыми аллелями гена *HLA-DRB1* [2, 3]. Установленные факты позволяют использовать эти HLA-антигены в качестве маркеров высокого риска АИКБ. В доступной литературе мы не нашли исследований, посвященных изучению зависимостей между уровнями цитогенетических нарушений и полиморфизмом гена *HLA-DRB1* у больных АИКБ.

Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы оценить связь между полиморфизмом гена *HLA-DRB1* и цитогенетическими изменениями в Т-лимфоцитах периферической крови у больных АИКБ.

Материал и методы

Проведено обследование 146 больных АИКБ, 100 клинически здоровых реконвалесцентов ИКБ (РИКБ), а также контрольной группы, состоящей из 98 здоровых доноров (ЗД) крови, не подвергавшихся укусам иксодовых клещей и не болевших в прошлом клещевыми инфекциями, с применением цитогенетических (микроядерный анализ в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови) и молекулярно-генетических (ПЦР-анализ полиморфизма гена *HLA-DRB1*) методов.

Взятие образцов венозной крови для ПЦР и цитогенетического анализа частоты микроядер (МЯ) в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови было проведено при поступлении больных АИКБ в стационар. В большинстве случаев это были лица, имеющие подострую стадию болезни через 2–3 мес после начала заболевания. Этот срок начала АИКБ наиболее характерен для Сибирского региона [4]. Группа РИКБ включала лиц, перенесших острый ИКБ, которые получили курс антибиотикотерапии и не имели спустя 3 мес каких-либо клинических проявлений заболевания, включая артрит. До поступления в стационар заболевшие пациенты самостоятельного лечения химиопрепаратами и антибиотиками не проводили. Средний возраст больных АИКБ составлял $46,3 \pm 3,8$ года, в группе РИКБ – $42,8 \pm 2,2$ года, а в группе ЗД – $49,2 \pm 4,2$ года. У всех обследованных групп были определены 13 групп аллелей гена *HLA-DRB1* [DRB1*01, *04, *07, *08, *09, *10, *11(05), *12(05), *13(06), *14(06), *15(02), *16(02), *17(03)]. Определение аллелей гена *HLA-DRB1* осуществляли методом ПЦР с помощью наборов реагентов Biotest (Германия) [5]. Анализ частоты МЯ в цитокинез-блокированных Т-лимфоцитах периферической крови проводили в соответствии с методикой и рекомендациями М. Fenech [6]. В каждый культуральный флакон, содержащий 2 мл культуральной среды, добавляли 180 мкл

лейкоцитарной взвеси и 25 мкг фитогемагглютинаина-М («Панэко», Россия) с последующим культивированием в течение 44 ч при 37 °С. Затем в каждый флакон вносили 25 мкл цитохалазина В (Sigma, США) и продолжали культивирование еще 24 ч, после чего получали препараты, которые окрашивали по Романовскому–Гимзе. Анализ проводили при увеличении $\times 1000$ с помощью микроскопа Carl Zeiss (Германия) с учетом предложений, изложенных Ф.И. Ингель [7]. У каждого обследованного индивидуума анализировали не менее 1000 цитокинез-блокированных двуядерных лимфоцитов. Анализировали наличие одного или более МЯ, а нуклеоплазматические мосты или протрузии не учитывали. В настоящем исследовании принимали участие лица русской национальности, проживающие на севере Томской и Тюменской областей, которые не подвергались рентгенологическим обследованиям в течение 3 мес до взятия материала, а также работающие и проживающие в условиях, не представляющих существенную опасность в отношении содержания в окружающей среде генотоксикантов. У каждого больного диагноз ИКБ ставился на основе эпидемиологических и клинических данных, сведений в анамнезе о присасывании клеща, наличии кольцевидной мигрирующей эритемы и положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие IgM и IgG к боррелиям ИКБ в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). У некоторых больных АИКБ проведена ПЦР для обнаружения ДНК боррелий в синовиальной жидкости. Для того чтобы исключить микст-инфекцию клещевого энцефалита, был использован ИФА с определением антигена вируса, а также IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке крови с помощью диагностических тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). У каждого обследованного были получены анкетные данные (национальность, возраст, пол, место работы, профессия и др.) и информированное согласие на проведение настоящего исследования, которое соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Частоты наблюдаемых цитогенетических нарушений рассчитывали в программе The EH Software Program (Rockefeller University, Нью-Йорк). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ [8].

Результаты

Полученные нами данные свидетельствуют о статистически значимых различиях частоты лимфоцитов с микроядрами в зависимости от наличия в генотипе не-

Частота обнаружения лимфоцитов с МЯ в периферической крови, %, М±m

Аллели гена <i>HLA-DRB1</i>	Группа АИКБ (n=146)		Группа РИКБ (n=100)		Группа ЗД (контроль; n=98)	
	частота	n	частота	n	частота	n
DRB1*01	7,13±1,22 ^{**}	15	2,43±0,51 ^{^^}	9	0,41±0,22	11
DRB1*04	10,25±1,81 ^{***}	8	1,82±0,32 ^{^^}	8	0,23±0,14	8
DRB1*07	5,64±0,94 ^{**}	28	0,46±0,23	11	0,13±0,13	9
DRB1*08	2,32±0,85 ^{**}	5	0,43±0,16	6	0,35±0,26	4
DRB1*09	3,95±0,74 ^{**}	5	0,57±0,34	7	0,36±0,12	5
DRB1*10	1,22±0,33	4	0,92±0,68	5	0,57±0,27	4
DRB1*11(05)	9,76±1,45 ^{***}	12	0,11±0,05	12	0,44±0,26	8
DRB1*12(05)	2,31±0,36 [*]	7	0,44±0,23	5	0,27±0,18	6
DRB1*13(06)	6,44±0,87 ^{**}	10	0,48±0,25	13	0,12±0,14	15
DRB1*14(02)	2,27±0,62 [*]	3	0,13±0,06	4	0,05±0,02	4
DRB1*15(02)	4,23±0,72 ^{**}	32	0,16±0,10	9	0,33±0,21	11
DRB1*16(02)	3,66±0,61 ^{**}	8	0,59±0,31	6	0,31±0,18	6
DRB1*17(03)	14,81±2,23 ^{***}	9	2,61±0,22 ^{^^^}	5	0,52±0,22	7

Примечание. Статистически значимые различия показателей групп пациентов с АИКБ и РИКБ отмечены знаком (#), а групп РИКБ и ЗД – знаком (^) с использованием одного, двух или трех символов при p<0,05, p<0,01 или p<0,001 соответственно.

которых аллелей гена *HLA-DRB1* (см. таблицу). Частота лимфоцитов с МЯ у больных с АИКБ была статистически значимо выше, по сравнению с аналогичными показателями в группах РИКБ и ЗД (p<0,05). Исключение составили результаты, полученные в подгруппе больных АИКБ, имеющих аллель DRB1*10 (p>0,05). Интересно отметить, что носители аллели DRB1*10 практически резистентны к цитогенетическим изменениям при инфицировании боррелиями. Все же у них имелись признаки развития артрита, хотя и слабо выраженного, по сравнению с течением этого заболевания у других пациентов данной группы, в связи с чем, по-видимому, можно говорить о протективной роли этой аллели в развитии АИКБ. Наиболее высокий уровень лимфоцитов с МЯ был у больных АИКБ с аллелью DRB1*17(03). В группе РИКБ наиболее значимое повышение частоты лимфоцитов с МЯ наблюдалось у лиц, имеющих аллели DRB1*01, DRB1*04 или DRB1*17(03). Вместе с тем нами не было выявлено никаких различий по числу лимфоцитов с МЯ в группе ЗД в зависимости от аллелей гена *HLA-DRB1* (p>0,05).

Обсуждение

В настоящем исследовании на первом месте по частоте находится аллель *HLA-DRB1*15*, являющаяся, по данным ряда исследований, наиболее распространенной в популяциях славянского происхождения [9]. За ней в порядке убывания частот следуют аллели *HLA-DRB1*07* и *HLA-DRB1*01*. Сниженная частота наблюдаемых цитогенетических aberrаций была характерна для носителей аллелей *HLA-DRB1*14*, *DRB1*12* и *DRB1*08*, имеющих высокую встречаемость в популяциях сибирских монголоидов. По-видимому, представители этого этноса имеют повышенную резистентность к ИКБ. В соответствии с мнением многих исследователей, имеется четко выраженный полиморфизм развития симптоматики артрита у больных с Лайм-боррелиозом, при этом показано, что продукты генов *HLA* взаимодействуют с поверхностно-специфичными рецепторами Т-лимфоцитов и это способствует активации ответа иммунной системы

хозяина [10–12]. В нашем исследовании установлена корреляционная зависимость между частотой Т-лимфоцитов с МЯ у больных АИКБ и наличием у них *HLA-DRB1*17(03)* (r= 0,86; p<0,001) или *HLA-DRB1*04* (r=0,76; p<0,01). Преимущественное поражение болезнью Лайма носителей этих аллелей отмечено также в исследовании L. Kovalchuka и соавт. [3], а наличие ассоциации с *HLA-DRB1*04* было подтверждено, в частности, А.С. Steere и соавт. [2]. В настоящем исследовании самый низкий уровень Т-лимфоцитов с МЯ был у носителей носителей аллели *HLA-DRB1*10*, страдающих АИКБ. В данной подгруппе он не отличался от контроля. Некоторые исследователи находят низкий риск развития хронических форм болезни Лайма именно у носителей этой аллели [3], но в других работах протективную роль отводят аллели *HLA-DRB1*11* [2, 12]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень цитогенетических нарушений у носителей аллели *HLA-DRB1*11* действительно отмечается у РИКБ. Имеется предположение о наличии толерантности Т-лимфоцитов к боррелиям из-за наличия у этой бактерии антигенной мимикрии, обеспечивающей восприимчивость или резистентность организма к инфекции [13–15]. Частоты аллелей *HLA* различаются у разных этнических групп населения [10, 11]. Несопоставимость результатов исследований протективности иммуногенетических маркеров, возможно, также связана с циркуляцией различных видов и генотипов боррелий в различных регионах. Защита организма от цитогенетических последствий инфекции, обеспечиваемая *HLA*-системой, по-видимому, связана с активностью иммунного ответа лимфоцитов [16]. Ранее нами было показано, что стимуляция Т-лимфоцитов ведет к существенному снижению числа цитогенетически дефектных клеток, тем самым обеспечивается восстановление цитогенетического гомеостаза после перенесенного человеком инфекционного заболевания [17]. Было высказано предположение, что, как только боррелии попадают в суставы или другие органы и ткани, развивается перекрестный иммунный ответ, направленный как против микроорганизма, так и против собственной со-

единительной ткани человека у лиц с *HLA-DRB1*, что приводит к аутоиммунным нарушениям [18]. Известно, что повышение уровня антинуклеарных антител — одна из причин возникновения цитогенетически aberrантных соматических клеток в организме человека [19, 20]. Не исключено, что развитие аутоиммунного процесса происходит интенсивнее у лиц с определенными вариантами аллелей гена *HLA-DRB1* и это определяет существенные различия в цитогенетических последствиях ИКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Il'inskikh EN, Il'inskikh IN, Semenov AG. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis patients. *Cytol Genet.* 2013;47(1):44-52. doi: 10.3103/S0095452713010027
2. Steere AC, Klitz W, Drouin EE, et al. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. *J Exp Med.* 2006;203(4):961-71. doi: 10.1084/jem.20052471
3. Kovalchuka L, Eglite J, Zalite M, et al. The frequency of HLA-DR alleles in patients with tick-borne disease from Latvia. *Res J Infect Dis.* 2014;2(4):216-22. doi: 10.7243/2052-5958-2-4
4. Усольцева ОН, Горяев ЮА, Малов ИВ. Роль Лайм-боррелиоза в структуре ревматических заболеваний в Иркутской области. Научно-практическая ревматология. 2002;40(4):130-6 [Usol'tseva ON, Goryaev YuA, Malov IV. The role of Lyme borreliosis in the structure of rheumatic diseases in the Irkutsk region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(4):130-6 (In Russ.)].
5. Klitz W, Maier M, Spellman S, et al. New HLA haplotype frequency reference standards: high-resolution and large sample typing of HLA DR-DQ haplotypes in a sample of European Americans. *Tissue Antigens.* 2003;62(4):296-307. doi: 10.1034/j.1399-0039.2003.00103.x
6. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research.* 2000;455(1-2):81-95. doi: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8
7. Ингель ФИ. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока. Часть I. Пролиферация клеток. Экологическая генетика. 2006;3(3):7-19 [Ingel' F I. Prospects for using a micronucleus test on human lymphocytes cultured under the cytokinetic block conditions. Part I. Cell proliferation. *Ekologicheskaya Genetika.* 2006;3(3):7-19 (In Russ.)].
8. Боровиков ВП, Боровиков ИП. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. Москва: Филин; 1997. 608 с. [Borovikov VP, Borovikov IP. *Statisticheskii analiz i obrabotka dannykh v srede Windows* [Statistical analysis and data processing in the Windows environment]. Moscow: Filin; 1997. 608 p.].
9. Хромова НА, Болдырева МН, Гуськова ИА и др. Изучение особенностей распределения аллелей *DRB1* локуса и трехлокусных гаплотипов среди представителей восточнославянских популяций. Медицинская генетика. 2006;5(6):21-5 [Khromova NA, Boldyreva MN, Gus'kova IA, et al. A study of the distribution of the locus *DRB1* alleles and tri-allelic haplotypes among representatives of East Slavic populations. *Meditinskaya Genetika.* 2006;5(6):21-5 (In Russ.)].
10. Wang P, Hilton E. Contribution of HLA alleles in the regulation of antibody production in Lyme disease. *Front Biosci.* 2001;6:10-6. doi: 10.2741/A586
11. Crandall H, Dunn DM, Ma Y, Wooten RM. Gene expression profiling reveals unique pathways associated with differential severity of Lyme arthritis. *J Immunol.* 2006;177(11):7930-42. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7930
12. Ананьева ЛП, Барскова ВГ, Конева ЛА и др. Поражение суставов при иксодовых клещевых боррелиозах (Лаймской болезни). Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;(7):42-7 [Anan'eva LP, Barskova VG, Koneva LA et al. The defeat of the joints with ixodid tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2003;(7):42-7 (In Russ.)].
13. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):598-614. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00895.x
14. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2000;343(11):782-6. doi: 10.1056/NEJM200009143431106
15. Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1325-35. doi: 10.1002/art.22441
16. Drouin EE, Glickstein L, Kwok WW, Nepom GT. Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Mol Immunol.* 2008;45(1):180-9. doi: 10.1016/j.molimm.2007.04.017
17. Ильинских НН, Ильинских ИИ, Бочаров ЕФ. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука; 1986. С. 324 [Il'inskikh NN, Il'inskikh II, Bocharov EF. *Tsitogeneticheskii gomeostaz i immunitet* [Cytogenetic homeostasis and immunity]. Novosibirsk: Nauka; 1986. P. 324].
18. Ананьева ЛП, Насонова ВА. Клиническая характеристика суставного синдрома при иксодовых клещевых боррелиозах. В кн.: Клещевые боррелиозы: Материалы научно-практической конференции. Ижевск; 2002. С. 49-52 [Anan'eva LP, Nasonova VA. Clinical characteristics of articular syndrome with ixodid tick-borne borreliosis. In: *Kleshchevye borreliozy* (Tick-borne borreliosis): Proceedings of scientific conference. Izhevsk; 2002. P. 49-52].
19. Ильинских НН. Уровень хромосомных нарушений при некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием аутоиммунных процессов. Клиническая медицина. 1980;(5):44-7 [Il'inskikh NN. The frequency of chromosomal abnormalities in certain diseases, accompanied by the development of autoimmune processes. *Klinicheskaya Meditsina.* 1980;(5):44-7 (In Russ.)].
20. Ilyinskikh N, Ilyinskikh I, Ilyinskikh E. Infectious mutagenesis (Cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria and helminthes). Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishen; 2012. P. 216.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательного варианта 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 получили гонорар за статью.

Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISK

Кондратьева Л.В.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ 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: Любовь Валерьевна Кондратьева;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

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

Поступила 05.07.17

Цель — изучить распространенность традиционных факторов риска (ФР) и определить 10-летний риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа с помощью опросника FINDRISK (Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование были включены 418 больных РА без СД в анамнезе. Медиана возраста участников составила 54 [41; 63] года, медиана длительности заболевания — 6 [2; 12] лет. Большинство были позитивны по ревматоидному фактору (РФ; 75,6%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 77,3%), имели умеренную и высокую активность РА (81,8%). Глюкокортикоиды (ГК) получали 42,1%, базисные противовоспалительные препараты — 66,7%, генно-инженерные биологические препараты — 23,9% пациентов. Для оценки риска развития СД 2-го типа использовали опросник FINDRISK. Контрольную группу составили 100 человек без воспалительных заболеваний суставов и без СД, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

Результаты и обсуждение. Наиболее часто из модифицируемых традиционных ФР при РА встречались абдоминальное ожирение (АО; 63,6%), избыточная масса тела (50,7%) и недостаточная физическая активность (70,3%), из немодифицируемых — возраст старше 45 лет (69,1%). Распространенность ФР при РА и в контрольной группе оказалась сходной, за исключением АО, которое чаще наблюдалось при отсутствии воспалительных заболеваний суставов (у 75,0%; $p=0,03$). Больные РА и представители контрольной группы не различались по числу имеющихся ФР (медиана 4 [2; 5] при РА и 4 [3; 5] в контроле; $p=0,23$). «Умеренный» риск развития СД 2-го типа в ближайшие 10 лет был у 20,1% больных РА и 18,0% лиц контрольной группы, «высокий» — у 19,6 и 24,0%, «очень высокий» — у 2,7 и 2,0% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). При РА существовала слабая корреляция между числом ФР и DAS28 ($r=0,10$; $p=0,05$), ФР и HAQ ($r=0,19$; $p<0,01$). Гипергликемия натощак (глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л) при обследовании обнаружена у 3,8% больных РА с «низким» / «слегка повышенным» риском СД 2-го типа и у 16,1% пациентов с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском ($p<0,01$). Прием ГК не влиял на число ФР, распределение по группам риска СД, частоту гипергликемии.

Исходя из этого, можно заключить, что риск развития СД 2-го типа при РА связан с высокой частотой таких модифицируемых традиционных ФР, как ожирение и недостаточная физическая активность. Опросник FINDRISK является простым методом для выявления пациентов с РА, которые нуждаются в наблюдении и изменении стиля жизни, а также дополнительном обследовании для исключения скрытого СД 2-го типа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сахарный диабет; факторы риска; ожирение; гипергликемия; опросник.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISK. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):504–508.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS RISK ASSESSMENT USING FINDRISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kondratyeva L.V.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to investigate the prevalence of traditional risk factors (RFs) and to determine a 10-year risk for type 2 (T2) diabetes mellitus (DM), by using the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The investigation enrolled 418 RA patients without a history of DM. The median age of the participants was 54 [41; 63] years; the median disease duration was 6 [2; 12] years. Most of the patients were positive for rheumatoid factor (75.6%) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (77.3%) and had moderate and high RA activity (81.8%). Glucocorticoids (GCs), disease-modifying anti-rheumatic drugs, and biological agents were used in 42.1, 66.7, and 23.9% of the patients, respectively. FINDRISK was used to assess the risk of T2DM. A control group consisted of 100 gender- and age-matched individuals without inflammatory joint diseases or DM.

Results and discussion. The most common modifiable traditional RFs in RA were abdominal obesity (AO) (63.6%), overweight (50.7%), and lack of physical activity (70.3%); the non-modifiable RF was age older than 45 years (69.1%). The RA and control groups showed the similar prevalence of RFs, except for AO that was more common in the absence of inflammatory joint diseases (75.0%) ($p=0.03$). The number of RFs did not differ in RA patients (median RFs, 4 [2; 5]) and control individuals (4 [3; 5]) ($p=0.23$). The moderate risk of developing T2DM in the ensuing ten years was 20.1 and 18.0% in RA patients and control individuals, respectively; the high risk was in 19.6 and 24.0% and the very high risk was in 2.7 and 2.0%, respectively ($p>0.05$ in all cases). In RA, there was a weak correlation between the number of RFs and DAS28 ($r=0.10$; $p=0.05$), RFs and HAQ ($r=0.19$; $p<0.01$).

Examinations detected fasting hyperglycemia (glucose ≥ 6.1 mmol/l) in 3.8% of the RA patients with a low/slightly increased risk for T2DM and in 16.1% of those with its moderate, high, and very high risks ($p<0.01$). The use of GCs did not affect the number of RFs, the distribution of groups at risk for DM, and the frequency of hyperglycemia. These findings can lead to the conclusion that the risk of developing T2DM in RA is associated with a high frequency of modifiable traditional RFs, such as obesity and lack of physical activity. FINDRISK is a simple method to identify RA patients who need lifestyle monitoring and modification, as well as an additional examination to rule out latent T2DM.

Key words: rheumatoid arthritis; diabetes mellitus; risk factors; obesity; hyperglycemia; questionnaire.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):504–508 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-504-508>

Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с увеличением частоты сахарного диабета (СД) 2-го типа примерно в 1,2–1,4 раза по сравнению с общей популяцией [1]. Предполагают, что в основе дисбаланса метаболизма и чувствительности к нему периферических тканей под действием традиционных факторов риска (ФР) и воспаления [2]. Кроме того, важная роль в формировании инсулинорезистентности отводится лекарственным препаратам, в первую очередь глюкокортикоидам (ГК) [3].

СД 2-го типа при РА является важным предиктором сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [4, 5], что делает актуальным своевременное выявление пациентов с высоким риском развития эндокринного заболевания и проведение у них первичной профилактики нарушений углеводного обмена (НУО). Международная федерация диабета и Российская ассоциация эндокринологов рекомендуют применять с этой целью шкалу Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form (FINDRISK) [6, 7]. Данная шкала учитывает такие ФР, как возраст, избыточная масса

тела, абдоминальное ожирение (АО), СД у родственников, отсутствие достаточной физической активности, несбалансированное питание, прием гипотензивных препаратов, эпизоды гипергликемии в анамнезе. Пациенты самостоятельно заполняют опросник, ответ на каждый из восьми вопросов оценивается в баллах, затем вычисляют суммарный счет (СС), который соотносят с определенным риском развития СД 2-го типа в ближайшую декаду жизни («низким», «слегка повышенным», «умеренным», «высоким» и «очень высоким»). Валидация шкалы проводилась в ряде европейских и североамериканских стран, а также в России [8]. Однако, несмотря на простоту метода, он не использовался ранее при ревматических заболеваниях, в том числе при РА.

Цель нашего исследования — изучить у больных РА распространенность традиционных ФР, вычислить 10-летний риск развития СД 2-го типа и выявить пациентов, нуждающихся в проведении профилактики НУО, с помощью опросника FINDRISK.

Материал и методы

В исследование включены 418 больных РА (358 женщин, 60 мужчин), находившихся на стационарном лечении в клинических отделениях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1 марта по 30 октября 2015 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения были возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или ACR/Европейской ревматической лиги (EULAR) 2010 г. Критериями исключения являлись сопутствующий СД 1-го или 2-го типа, прием сахароснижающих препаратов, беременность. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана возраста пациентов составила 54 [41; 63] года, длительности заболевания — 6 [2; 12] лет. Большинство были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 75,6%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 77,3%), имели умеренную и высокую активность РА по индексу DAS28 (81,8%).

ГК получали 176 (42,1%), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — 279 (66,7%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 100 (23,9%) пациентов.

Контрольную группу составили 100 человек (86 женщин, 14 мужчин, медиана возраста — 54 [46; 61] года) без воспалительных заболеваний суставов и СД 1-го или 2-го типа, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

Риск развития в последующие 10 лет СД 2-го типа у пациентов с РА и в контрольной группе оценивали по российской версии шкалы FINDRISK [9]. АО диагностировали при объеме талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Признаком избыточной массы тела считали индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м². Для оценки качества жизни при РА использовали русскоязычную версию опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ) [10].

Таблица 1 Характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, n (%)	358 (85,6)/60 (14,6)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	54 [41; 63]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [2; 12]
Серопозитивность, n (%):	
РФ	316 (75,6)
АЦЦП	323 (77,3)
Активность РА по DAS28, n (%):	
1 — низкая (DAS28 <3,2)	76 (18,2)
2 — умеренная (DAS28=3,2–5,1)	181 (43,3)
3 — высокая (DAS28 >5,1)	161 (38,5)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	24 (5,7)
II	180 (43,1)
III	118 (28,2)
IV	96 (23,0)
Функциональный класс, n (%):	
I	39 (23,6)
II	103 (62,4)
III	23 (14,0)
Прием ГК, n (%)	176 (42,1)
Доза ГК (в пересчете на преднизолон), мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [5,0; 10,0]
Терапия БПВП, n (%):	
метотрексат	201 (48,1)
лефлуномид	51 (12,2)
другие БПВП	34 (8,1)
Терапия ГИБП, n (%):	
ингибиторы ФНО α	17 (4,1)
абатацепт	18 (4,3)
ритуксимаб	57 (13,6)
тоцилизумаб	8 (1,9)

Примечание. ФНО α — фактор некроза опухоли α .

Параллельно с анкетированием у 411 больных РА исследовали уровень глюкозы в венозной крови. Концентрацию глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л расценивали как гипергликемию натощак [9].

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным — χ^2 . Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Наиболее часто встречающимся традиционным ФР развития СД 2-го типа при РА была низкая физическая активность — у 294 (70,3%) больных. Распространенность других ФР оказалась следующей: возраст старше 45 лет — у 289 (69,1%) пациентов, избыточная масса тела (по ИМТ) — у 212 (50,7%), АО — у 266 (63,6%), отягощенная наследственность — у 118 (28,2%), несбалансированное питание — у 195 (46,7%), прием гипотензивных препаратов — у 172 (41,1%), эпизоды гипергликемии в анамнезе — у 78 (18,7%) больных.

Частота большинства ФР в контрольной группе была сопоставима с таковой при РА: недостаточная физическая активность выявлена у 62 (62,0%), возраст старше 45 лет — у 79 (79,0%), ИМТ ≥ 25 кг/м² — у 57 (57,0%), отягощенная наследственность — у 34 (34,0%), несбалансированное питание — у 37 (37,0%), прием гипотензивных препаратов — у 40 (40,0%), эпизоды гипергликемии в анамнезе — у 18 (18,0%) человек. Исключением являлось АО, которое наблюдалось чаще при отсутствии воспалительных заболеваний суставов (в 75,0% случаев; $p = 0,03$).

Распределение респондентов по группам риска развития СД 2-го типа представлено в табл. 2.

Больные РА и представители контрольной группы не различались по СС (медиана 10 [6; 14] и 11 [7; 15] соответственно; $p = 0,38$) и числу имеющих ФР (4 [2; 5] и 4 [3; 5] соответственно; $p = 0,23$).

При РА отмечена слабая корреляция между числом ФР и DAS28 ($r = 0,10$; $p = 0,05$), ФР и HAQ ($r = 0,19$; $p < 0,01$), СС и HAQ ($r = 0,16$; $p < 0,01$). Прием ГК в момент включения пациентов в исследование не влиял на СС, число ФР, распределение по группам риска развития СД 2-го типа.

Проведение первичной профилактики СД 2-го типа, рекомендуемое в группах «умеренного», «высокого»

и «очень высокого» риска, было показано 177 (42,3%) больным РА и 44 (44,0%) лицам контрольной группы ($p = 0,76$).

При РА медиана возраста в группе «низкого» / «слегка повышенного» риска СД составлял 47 [33; 57] лет, больные в группе «умеренного», «высокого» и «очень высокого» риска были значительно старше (61 [54; 67] год; $p < 0,01$).

Индекс DAS28, СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ) оказались сопоставимыми, однако индекс HAQ был ниже у пациентов с «низким» / «слегка повышенным» риском (табл. 3).

Гипергликемия натощак обнаружена у 9 из 237 (3,8%) пациентов с «низким» / «слегка повышенным» риском СД 2-го типа и у 28 из 174 (16,1%) лиц с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском, избыточная масса тела — у 66 (27,4%) и 146 (82,5%), АО — у 105 (43,6%) и 161 (91,0%) соответственно ($p < 0,01$ во всех случаях). Уровень глюкозы, ОТ, ИМТ представлены в табл. 4.

Концентрация глюкозы натощак была ниже у больных РА, получавших ГК (5,0 [4,7; 5,4] ммоль/л), чем у пациентов, не использующих данные препараты (5,2 [4,9; 5,6] ммоль/л; $p < 0,01$), однако частота гипергликемии (7,4 и 12,7%; $p = 0,08$), АО (66,5 и 61,6%; $p = 0,3$) и избыточной массы тела (47,7 и 52,9%; $p = 0,3$) значимо не различались.

Таблица 2 Распределение по группам риска СД 2-го типа (по шкале FINDRISK) при РА и в контрольной группе, n (%)

Суммарный счет	Риск развития СД 2-го типа	РА (n=418)	Контроль (n=100)	p
<7	«Низкий»	128 (30,6)	21 (21,0)	0,06
7–11	«Слегка повышенный»	113 (27,0)	35 (35,0)	0,11
12–14	«Умеренный»	84 (20,1)	18 (18,0)	0,64
15–20	«Высокий»	82 (19,6)	24 (24,0)	0,33
>20	«Очень высокий»	11 (2,7)	2 (2,0)	0,69

Таблица 3 Показатели активности заболевания и качества жизни больных РА в зависимости от риска развития СД 2-го типа, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Риск СД 2-го типа		p
	«низкий»/«слегка повышенный» (n=241)	«умеренный»/«высокий»/«очень высокий» (n=177)	
СОЭ, мм/ч	18 [12; 37]	20 [12; 40]	0,32
СРБ, мг/л	12,3 [2,5; 36,7]	10,5 [3,9; 31,0]	0,92
DAS28	4,6 [3,5; 5,5]	4,8 [3,8; 5,5]	0,36
HAQ	1,375 [0,875; 2,000]	1,625 [1,175; 2,125]	0,01

Таблица 4 Уровень гликемии и антропометрические показатели больных РА в зависимости от риска развития СД 2-го типа, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Риск СД 2-го типа		p
	«низкий»/«слегка повышенный» (n=241)	«умеренный»/«высокий»/«очень высокий» (n=177)	
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,3]	5,4 [5,0; 5,9]	<0,01
ОТ, см:			
у женщин	78 [71; 87]	97 [91; 104]	<0,01
у мужчин	92 [81; 96]	102 [93; 107]	<0,01
ИМТ, кг/м ²	22,4 [19,8; 26,0]	29,7 [26,3; 32,3]	<0,01

Обсуждение

В мире наблюдается неуклонный рост распространенности СД 2-го типа и связанных с ним материальных затрат. В настоящее время 5,4% взрослого населения России страдает СД 2-го типа, еще у 19,3% людей отмечается предиабет [11].

РА ассоциируется с увеличением заболеваемости и распространенности СД 2-го типа по сравнению с общей популяцией [1, 12]. Доля пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и гипергликемией при РА также выше и достигает 35% [4].

Данное исследование было посвящено оценке традиционных ФР развития СД 2-го типа у больных РА, таких как возраст старше 45 лет, отягощенная наследственность, эпизоды гипергликемии в анамнезе, избыточная масса тела, АО, отсутствие регулярных занятий физическими упражнениями и потребления пищевых волокон с овощами и фруктами, прием гипотензивных препаратов.

По нашим данным, каждый пациент с РА имел в среднем 4 ФР, причем, помимо возраста старше 45 лет, наиболее часто встречались избыточная масса тела и ожирение, в том числе абдоминальное, а также недостаточная физическая активность, т. е. модифицируемые ФР.

Ожирение, важнейший компонент метаболического синдрома, наблюдается у 63–68% больных РА и ассоциируется с большей активностью заболевания и недостаточной эффективностью противовоспалительной терапии [13–15]. Адипоциты и макрофаги жировой ткани способны продуцировать такие цитокины, как ФНО α и интерлейкин 6, а следовательно, участвовать в развитии и поддержании воспаления. С другой стороны, провоспалительные цитокины стимулируют дифференцировку адипоцитов, снижают их чувствительность к сигналам инсулина, замыкая порочный круг [16, 17]. Среди наших пациентов избыточную массу тела имели 50,7%, АО — 63,6%. То, что АО при РА регистрировалось реже, чем в контроле, по-видимому, объясняется развитием в некоторых случаях ревматоидной кахексии на фоне высокой активности заболевания.

Об отсутствии регулярных физических нагрузок сообщили 70,3% больных РА, но столь высокий процент свидетельствовал скорее о неправильном поведенческом стереотипе, чем о наличии выраженных функциональных нарушений, вызванных болью, припухлостью или деформацией суставов, так как сходные результаты были получены и в контрольной группе. Все же РА, по-видимому, вносил определенный вклад, поскольку существовала слабая корреляция между активностью РА (по DAS28), а также индексом HAQ и числом ФР.

За исключением АО, спектры ФР при РА и в контроле не различались. Сходным оказалось также распределение больных РА и лиц без воспалительных заболеваний суставов по группам риска развития СД 2-го типа. В дальнейшем для облегчения статистического анализа все группы были разделены на две большие категории: в первую вошли пациенты с «низким» и «слегка повышенным» риском, во вторую — с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском. Такое деление основано на принципе необходимости профилактических мероприятий: при «умеренном», «высоком» и «очень высоком» риске показаны активное наблюдение, коррекция образа жизни, а иногда и применение сахароснижающих препаратов, в то время как при «низком» и «слегка повышенном» риске ни лекар-

ственная терапия, ни изменение поведения не нужны. Проведение профилактики НУО требовалось 42,3% больных РА и 44,0% лиц контрольной группы.

Интересно, что при валидации шкалы FINDRISK на европеоидной популяции г. Новосибирска лидирующие позиции в списке занимали те же ФР, что и в данном исследовании: ИМТ ≥ 25 кг/м² (72,6%), АО (42,6%), недостаточная физическая активность (81,5%). В консультации эндокринолога для получения рекомендаций по коррекции образа жизни и/или назначению лекарственной терапии нуждались 31,7% обследованных респондентов [18].

Многоцентровое исследование ЕССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации), проводившееся для оценки распространенности ФР неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг., продемонстрировало гораздо меньшую частоту ожирения (29,7%) и низкой физической активности (38,8%), возможно, из-за возрастных и гендерных различий. С другой стороны, недостаточное потребление овощей и фруктов было выявлено в 41,9% случаев, что сопоставимо с нашими результатами (46,7%) [19, 20].

В датском исследовании J. Primdahl и соавт. [21] у 836 амбулаторных больных РА без СД оценивали ФР сердечно-сосудистых заболеваний, ряд из которых совпадает с ФР развития СД 2-го типа. Средний возраст пациентов составил 64,3 года, т. е. они почти на 10 лет старше, чем в нашей работе, но результаты оказались сходными: избыточная масса тела и ожирение (по ИМТ) встречались у 63,8% больных, АО — у 63,3% женщин и 63,8% мужчин, недостаточная физическая нагрузка — у 64,9% пациентов [21].

В проведенном нами исследовании больные РА с «умеренным», «высоким» и «очень высоким» риском, как правило, были старше 50 лет и имели более выраженное снижение качества жизни, чем пациенты с «низким» и «слегка повышенным» риском СД 2-го типа. Уровень глюкозы в венозной крови у них оказался выше, а гипергликемия при обследовании встречалась в 4 раза чаще, чем у лиц с низким СС (<12 баллов).

Наличие случаев гипергликемии у пациентов с «низким» и «слегка повышенным» риском СД 2-го типа по шкале FINDRISK свидетельствует о том, что в патогенезе нарушений углеводного обмена при РА участвуют не только традиционные ФР, но и другие механизмы, например воспаление, аутоиммунные реакции или лекарственная терапия, что требует дальнейших исследований. Нами не выявлено прямого влияния ГК на число ФР, распределение по группам риска развития СД 2-го типа. Однако в ряде работ продемонстрировано увеличение частоты НУО при использовании данных препаратов [5, 22]. Возможно, ГК следует рассматривать как дополнительный независимый ФР развития СД 2-го типа, в этом случае модификация шкалы FINDRISK с учетом проводимой лекарственной терапии позволит давать более точный прогноз у больных РА.

Несмотря на это, в настоящее время опросник FINDRISK может служить простым и эффективным методом для стратификации риска развития СД 2-го типа при РА и выявления больных, которые нуждаются в изменении стиля жизни или дополнительном обследовании с целью исключения у них скрытых симптомов эндокринной патологии.

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

- Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):115–21.
- Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta-cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765–75. doi: 10.1002/art.22053
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105–12. doi: 10.1002/art.23600
- Hoes JN, van der Goes MC, van Raalt DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887–94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
- Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of incident diabetes mellitus associated with the dosage and duration of oral glucocorticoid therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(5):1089–98. doi: 10.1002/art.39537
- Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
- Iwanaga N, Arima K, Terada K. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(3):346–52. doi: 10.1111/1756-185X.12348
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–31. doi: 10.2337/diacare.26.3.725
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011;(3s):2–72 [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms of specialized medical care for diabetes mellitus patients. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;(3s):2–72 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5612
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010].
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–12 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004116-17
- Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114–7. doi: 10.1136/ard.2009.125476
- Wolf F, Michaud K. The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1471–9. doi: 10.1002/acr.21627
- Ajeganova S, Andersson ML, Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):78–87. doi: 10.1002/acr.21710
- Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ и др. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):41–7 [Gridneva GI, Muravyev YuV, Luchikhina EL, et al. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):41–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-41-47
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772–83. doi: 10.1038/nri1937
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129–39. doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018
- Мустафина СВ, Рымар ОД, Сазонова ОВ и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19(2):113–8 [Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):113–8 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM200418-10
- Баланова ЮА, Концевая АВ, Шальнова СА и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014;(5):42–52 [Balanova YuA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;(5):42–52 (In Russ.)].
- Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;(6):4–11 [Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Primdahl J, Clausen J, Horslev-Petersen K. Results from systematic screening for cardiovascular risk in outpatients with rheumatoid arthritis in accordance with the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1771–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203682
- Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:848–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209954

Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом

Годзенко А.А.^{1,2}, Корсакова Ю.О.², Румянцева О.А.², Бочкова А.Г.³, Бадокин В.В.^{1,2}, Эрдес Ш.Ф.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
³Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия
¹125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
³140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Agat Medical Center, Egorievsk, Moscow Region, Russia
¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
³50, Ryazanskaya St., Egorievsk, Moscow Region 140300

Контакты: Алла Александровна Годзенко;
 alla1106@mail.ru

Contact: Alla Godzenko;
 alla1106@mail.ru

Поступила 20.06.17

Поражение аорты и клапанов сердца при анкилозирующем спондилите (АС) — проявление системного воспалительного процесса. Данные о частоте, клинической значимости, эволюции этих проявлений противоречивы.

Цель исследования — оценить динамику эхокардиографических (ЭхоКГ) изменений аорты и клапанов сердца по результатам проспективного наблюдения больных АС.

Материал и методы. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2008 по 2015 г. наблюдались 45 пациентов (35 мужчин и 10 женщин) с достоверным АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям, и исходными ЭхоКГ-изменениями аорты и клапанов сердца. Всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ исходно и через 1–5 лет. Исходно у 15 пациентов имелась дилатация корня аорты >37 мм, у 21 — утолщение стенок аорты, у 32 — утолщение створок аортального клапана (АК), у 15 — утолщение створок митрального клапана (МК), у 5 были протезы клапанов (у 2 — АК и МК). Аортальная регургитация (АР) зарегистрирована у 19 пациентов (у 15 — 1–2-й степени, у четверых — 3–4-й степени), митральная регургитация (МР) 1–2-й степени — у 20 больных. У 10 было субаортальное гребневидное утолщение (СГУ) в зоне аортомитрального соединения. Из 45 пациентов 16 получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 29 — традиционную терапию, в том числе 14 — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 11 — сульфасалазин, 4 — метотрексат.

Результаты и обсуждение. При повторном исследовании отрицательная динамика выявлена у 27 из 45 больных (60%). Нарастание дилатации аорты (от 1 до 6 мм) выявлено у 12 из 15 человек (80%), у двоих наблюдалось появление дилатации. У 14 отмечена отрицательная динамика со стороны клапанов: появление утолщения створок клапанов (у 9 — АК, у 4 — МК, у одного — АК и МК). Четверем пациентам выполнено протезирование клапанов: трем — АК, одному — МК. Прогрессирование АР отмечено у 10 из 19 пациентов, у 2 (10,5%) — на две степени, у 8 (42,0%) — на одну степень. Прогрессирование МР на одну степень отмечено у 6 из 20 человек (30,0%). Выявлена отрицательная корреляция между терапией ГИБП и прогрессированием дилатации аорты ($r = -0,329$; $p = 0,03$). У трех пациентов появилось СГУ. Из 10 пациентов, имевших СГУ исходно, его уменьшение отмечено у одного (с 8 до 3,5 мм), полная регрессия — у двоих; все получали ГИБП.

Таким образом, патологические изменения аорты и клапанов сердца при АС прогрессируют у большинства пациентов. СГУ может регрессировать, что отражает, по-видимому, уменьшение выраженности активного воспаления корня аорты. Активное противовоспалительное лечение может играть протективную роль в прогрессировании дилатации аорты.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; патология аорты и клапанов сердца; генно-инженерные биологические препараты; замена клапана.

Для ссылки: Годзенко АА, Корсакова ЮО, Румянцева ОА и др. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):509–513.

PROGRESSION OF AORTIC AND VALVULAR HEART DISEASES IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Godzenko A.A.^{1,2}, Korsakova Yu.O.², Rumyantseva O.A.², Bochkova A.G.³, Badokin V.V.^{1,2}, Erdes Sh.F.²

Involvement of the aorta and heart valves in ankylosing spondylitis (AS) is a manifestation of the systemic inflammatory process. Data on the frequency, clinical significance, and evolution of these manifestations are controversial.

Objective: to estimate the time course of echocardiographic (EchoCG) changes in the aorta and heart valves from the results of a prospective follow-up study of patients with AS.

Subjects and methods. In 2008 to 2015, the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology followed up 45 patients (35 men and 10 women) with documented AS that was consistent with the modified New York criteria and the original EchoCG changes in the aorta and heart valves. All the patients underwent transthoracic echocardiography at baseline and after 1–5 years. At baseline, there was aortic root dilatation (>37 mm) in 15 patients, thickening of the aortic walls and aortic valve (AV) cusps in 21 and 32 patients, respectively, as well as thickening of the mitral valve (MV) cusps in 15, and valve prostheses in 5 patients (2 had AV and MV prostheses). Aortic regurgitation (AR) was recorded in 19 patients (grades 1–2 AR in 15 patients and grades 3–4 in 4 patients); grades 1–2 mitral regurgitation (MR) was seen in 20 patients. Ten patients had subaortic pectinate thickening (SPT) in the aortomitral junction area. Of the 45 patients, 16 took biological agents (BA); 29 received traditional therapy, including 14 patients who used nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 11 and 4 patients had sulfasalazine and methotrexate, respectively.

Results and discussion. Repeated examinations revealed negative changes in 27 (60%) of the 45 patients. Progressive aortic dilatation (1 to 6 mm) was found in 12 (80%) of the 15 patients; dilatation appeared during follow-up in 2 patients. Fourteen patients were noted to have negative valve changes: the emergence of cusp thickening in the valves (that in AV and MV in 9 and 4 patients, respectively; both in 1 patient). Four patients underwent valve replacement: 3 and 1 patients underwent AV and MV replacements, respectively. Ten of the 19 patients were observed to have AR progression by 2 grades in 2 (10.5%) patients and by one grade in 8 (42.0%) patients. MR progression by one grade was noted in 6 (30.0%) of the 20 people. A negative correlation was found between BA therapy and aortic dilatation progression ($r = -0.329$; $p = 0.03$). SPT appeared in 3 patients. Of the 10 patients who had a baseline SPT, its reduction (8 to 3.5 mm) was seen in one patient; complete regression was identified in two patients; all received BAs.

Thus, pathological changes in the aorta and heart valves in AS are progressive in most patients. SPT may regress, which reflects apparently a reduction in the severity of active inflammation of the aortic root. Active anti-inflammatory treatment may play a protective role in the progression of aortic dilatation.

Key words: ankylosing spondylitis; valvular heart disease; biological agents; valve replacement.

For reference: Godzenko AA, Korsakova YuO, Rummyantseva OA, et al. Progression of aortic and valvular heart diseases in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):509-513 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-509-513>

Патологические изменения корня аорты и клапанов сердца при анкилозирующем спондилите (АС) являются частью системного воспалительного процесса, включающего, наряду с поражением позвоночника и суставов, воспаление глаз, структур сердца, кишечника, почек, кожи.

Так же как сакроилиит и увеит, аортит и атриовентрикулярная блокада тесно ассоциированы с антигеном гистосовместимости HLA-B27: по данным ряда авторов, атриовентрикулярная блокада встречается почти исключительно у B27-позитивных больных АС [1, 2]. Среди пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца, обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, частота HLA-B27 составила 97,7%, что выше, чем в среднем при АС [3].

Данные литературы, а также собственные наблюдения позволили нам выявить основные признаки патологии сердца при АС: локализованное поражение основания аорты и зоны аортомитрального соединения, дилатация аорты, аортальная регургитация (АР), формирование субаортального гребневидного утолщения (СГУ) в области аортомитрального соединения («subaortic bump»), утолщение АК и/или митрального клапана (МК), частое сочетание с нарушением проводимости [3, 4].

Сведения о частоте и клинической значимости этих изменений противоречивы, что, вероятно, отражает различие в методологических подходах: в разных источниках частота патологии аорты и клапанов сердца варьирует от 2–10 до 50% [5–7]. По мнению F. Brunner и соавт. [8], у пациентов с АС частота не возрастает АР в сравнении с популяционной, поэтому нет необходимости выполнять всем больным АС эхокардиографию (ЭхоКГ). D. Lautermann и J. Braun [5] оценивали частоту АР при АС в пределах 4–10%, а нарушений проводимости – 3–9%, характеризуя в целом поражение сердца как редкое проявление АС, развивающееся при длительном течении болезни.

Публикации последних лет, напротив, свидетельствуют о высокой частоте кардиальной патологии при АС: S. Heslinga и соавт. [9] выявляли ЭхоКГ-изменения в виде дилатации корня аорты и клапанной регургитации у 18% больных АС без предшествующего кардиологического заболевания. С такой же частотой диагностировали АР E. Klingberg и соавт. [10], предлагая выполнять электрокардиографию (ЭКГ) и ЭхоКГ всем больным АС в качестве рутинного обследования, а корейские авторы [11] даже на ранней стадии болезни у пациентов с АС достоверно чаще, в сравнении с контрольной группой, выявляли утолщение створок АК и МК.

В большинстве случаев изменения со стороны сердца не дают отчетливой клинической картины и поэтому в течение длительного времени могут оставаться нераспознанными. Тем не менее такие симптомы, как слабость, утомляемость, одышка, субфебрильная температура, которые обычно расцениваются как неспецифические признаки системного воспаления, могут быть обусловлены аортитом или вовлечением клапанов сердца.

Дальнейшее течение «болезни сердца» при АС редко обсуждалось в литературе, однако есть данные как о прогрессировании, так и о регрессии АР и нарушений проводимости. Описаны случаи регрессирования даже полного атриовентрикулярного блока [12].

Одно из немногих проспективных исследований, в котором больные АС с патологией корня аорты и клапанов сердца наблюдались более 39 мес, показало, что за этот период изменения со стороны аорты и клапанов были вновь выявлены у 24% больных, имеющиеся клапанные нарушения усугубились у 12%, полностью разрешились – у 20% [6]. Протезирование клапанов было выполнено 20% пациентов из описанной группы, что подтверждает мнение L. Bergfeldt и соавт. [13] о B27-ассоциированных ревматических заболеваниях как второй по частоте причине протезирования аортального клапана (АК) после бактериального эндокардита.

Эти данные свидетельствуют о том, что естественное течение аортальной недостаточности при АС не всегда бывает доброкачественным; часть больных с прогрессирующим течением болезни могут нуждаться в хирургическом лечении.

Результаты одномоментного исследования, проведенного в 2009 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подтвердили высокую частоту кардиальной патологии при АС: дилатация/утолщение корня аорты выявлялись у 35% больных, утолщение створок АК – у 31%, МК – у 15% [3]. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами позволило оценить изменения структур сердца в динамике.

Цель – оценить динамику ЭхоКГ-изменений аорты и клапанов сердца у больных АС по результатам проспективного наблюдения.

Материал и методы

Объектом исследования были 45 пациентов с достоверным АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским диагностическим критериям, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2008 по 2015 г. и имевшие ранее выявленные изменения аорты и/или клапанов сердца [14].

В исследуемой группе было 35 мужчин и 10 женщин. У 44 (97,7%) был HLA-B27. В начале наблюдения у 27 пациентов отмечался высокий индекс BASDAI (>40 мм), у 28 – увеличение СОЭ (>20 мм/ч). Всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ исходно и спустя 1–5 лет на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid7 (США), ESAOTE TWICE (Италия). В начале наблюдения у всех больных были выявлены изменения со стороны аорты и клапанов сердца: у 15 пациентов имелась дилатация корня аорты >37 мм, у 21 – утолщение стенок аорты, у 32 – утолщение створок АК, у 15 – утолщение створок МК. У 5 пациентов были протезы клапанов, в том числе у двоих – АК и МК. У 15 пациентов выявлялась АР 1–2-й степени, у 4 – АР 3–4-й степени, у 20 – МР 1–2-й степени. У 10 человек было выявлено СГУ в зоне аортомитрального соединения (subaortic bump). Из 45 пациентов 16 по-

лучали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), 29 – традиционную терапию: 14 – монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), 11 – комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, 4 – НПВП и метотрексатом. Исходная характеристика группы представлена в табл. 1.

Всем пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ через 1–5 лет.

При оценке динамики учитывались как вновь появившиеся изменения: дилатация аорты, утолщение створок клапанов, протезы клапанов, субаортальный «гребень», – так и прогрессирование имеющихся нарушений: нарастание дилатации аорты, клапанной регургитации.

Таблица 1 Клиническая характеристика больных АС (n=45)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	35/10
Возраст в начале наблюдения, годы, M±δ	39,3±12,8
HLA-B27, n (%)	44 (97,7)
BASDAI >40 мм, n (%)	27 (60,0)
COЭ >20 мм/ч, n (%)	28 (62,2)
Дилатация корня аорты, n (%)	15 (33,3)
Утолщение стенок аорты, n (%)	21 (46,6)
Утолщение створок аортального клапана, n (%)	32 (71,1)
Утолщение створок митрального клапана, n (%)	15 (33,3)
Протезы клапанов, n (%)	5 (11,1)
АР, n (%):	19 (42,2)
1–2-й степени	15 (33,3)
3–4-й степени	4 (8,9)
Митральная регургитация, n (%)	20 (44,4)
СГУ, n (%)	10 (22,2)
Терапия, n (%):	
ГИБП	16 (35,5)
традиционная терапия	29 (64,5)

Таблица 2 Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных АС (n=45)

Показатель	Исходно	Через 1–5 лет
Дилатация аорты, n	15	17
Утолщение створок АК, n	32	41
Утолщение створок МК, n	15	19
Протезы клапанов, n	5	9
Прогрессирование, n (%):		
дилатации корня аорты на 1–6 мм	12 (80,0)	
АР:	10 (52,6)	
на одну степень	8 (42,0)	
на две степени	2 (10,5)	
митральной регургитации на одну степень	6 (30,0)	

Таблица 3 Корреляция прогрессирования дилатации аорты с исходными параметрами воспалительной активности АС и лечением

Показатель	COЭ	BASDAI	Лечение ГИБП
Прогрессирование дилатации аорты	r=0,280; p<0,05	r=0,241; p<0,05	r=-0,329; p=0,03

Статистический анализ данных (вычисление средних величин, коэффициента корреляции Спирмена) производился при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты

При повторном ЭхоКГ-исследовании отрицательная динамика отмечена у 27 из 45 больных (60%). Нарастание дилатации аорты от 1 до 6 мм выявлено у 12 пациентов, у двоих дилатация аорты была зарегистрирована впервые. У 14 человек отмечена отрицательная динамика со стороны клапанов сердца: у 9 – утолщение створок АК, у 4 – МК, у одного – АК и МК. Четверем пациентам выполнено протезирование клапанов: трем – АК, одному – МК. Прогрессирование АР отмечено у 10 больных, у двоих из них – на две степени, у 8 – на одну степень. Прогрессирование МР на одну степень выявлено у 6 человек.

Прогрессирование структурных изменений аорты и клапанов сердца представлено в табл. 2.

У трех пациентов за период наблюдения отмечено появление СГУ в зоне аортомитрального соединения – subaortic bump. В то же время из 10 пациентов, имевших исходно «субаортальный гребень», у одного отмечено его уменьшение с 8 до 3,5 мм, у двоих – полное регрессирование. Все пациенты, у которых СГУ регрессировало, получали ГИБП.

При оценке взаимосвязи динамики изменений аорты и клапанов сердца с исходными параметрами АС выявлена отрицательная корреляция между прогрессированием дилатации аорты и лечением ГИБП ($r=-0,329$; $p=0,03$), а также слабая положительная корреляция прогрессирования дилатации аорты с исходным значением COЭ и BASDAI (табл. 3).

Обсуждение

Проспективное наблюдение за пациентами с АС позволило охарактеризовать течение патологического процесса, охватывающего структуры сердца. Наиболее подверженными повреждению оказались основание аорты и АК, в которых чаще выявлены исходные изменения и наибольшая отрицательная динамика: у 80% – прогрессирование дилатации аорты, у 52% – нарастание АР. К концу наблюдения также увеличилось количество пациентов с дилатацией корня аорты и утолщением створок клапанов: АК – на 9 человек (28%), МК – на 4 (26%).

Поражение МК, как исходно, так и в конце наблюдения, выявлялось реже, что согласуется и с данными других авторов. Вовлечение МК может быть вторичным – вследствие распространения воспаления и фиброза с субаортальных тканей на митральные створки. Кроме того, МР при АС может развиваться и прогрессировать вследствие гипертрофии левого желудочка у больных с аортальной недостаточностью [4].

Протезирование клапанов за период наблюдения выполнено 4 из 45 (8,8%) пациентов, что подтверждает клиническую значимость поражения сердца при АС.

Полученные нами данные согласуются с мнением E. Klingberg и соавт. [5], которые демонстрируют не только частое вовлечение аорты и клапанов сердца при АС, но и тенденцию к прогрессированию этих изменений, что обосновывает важность ЭхоКГ в процессе ведения этих пациентов.

Закономерно возникает вопрос, насколько реально повлиять на течение патологического процесса в аорте и клапанах сердца у больных АС? Связано ли поражение аорты и клапанов сердца с воспалением опорно-двигательного аппарата, и воздействуют ли на сердце противовоспалительные средства, применяющиеся для лечения АС? Возможно ли имеющимися на сегодняшний день лекарственными средствами предотвратить или отсрочить прогрессирование повреждения клапанов и развитие гемодинамически значимого порока сердца?

Во многих предшествующих работах демонстрировалось отсутствие взаимосвязи между поражением структур сердца и осевого скелета [5, 6]. Так, в исследовании С. Roldan и соавт. [6] больные АС с изменениями аорты и клапанов сердца достоверно не отличались от пациентов без этих изменений по величине BASDAI, BASFI, СОЭ и уровню С-реактивного белка. Эти, а также другие сообщения о редком и позднем поражении сердца сформировали представление о кардиальных проявлениях АС как «не относящихся к концепции спондилоартритов» [15]. По мнению экспертов Международной группы по изучению спондилоартритов (ASAS), поражения сердца, наряду с легочными, почечными и неврологическими проявлениями, не имеют отношения к концепции («not concept related») — встречаются очень редко (<1%), на поздней стадии болезни, протекают субклинически, без корреляции с поражением опорно-двигательного аппарата и не поддаются лечению препаратами, используемыми для лечения АС [15]. Более того, при анализе когорт пациентов с АС во многих случаях не упоминаются в качестве внескелетных проявлений ни поражение аорты и клапанов, ни нарушение проводимости [16–18].

В то же время в исследовании Е. Klingberg и соавт. [10] у больных АС с поражением сердца СОЭ было достоверно выше как исходно, так и на протяжении наблюдения, в сравнении с больными без поражения сердца.

Анализ нашей группы пациентов также показал, что прогрессирование АР может быть ассоциировано с некоторыми параметрами, отражающими активность АС, включая СОЭ и BASDAI, хотя корреляция между ними была слабой. Более того, среди пациентов, получавших ГИБП, прогрессирование дилатации аорты наблюдалось реже, в сравнении с пациентами, которые лечились стандартными средствами, что отражает выявленная в нашей группе отрицательная корреляция между прогрессированием дилатации аорты и применением ГИБП.

Полученные данные позволяют обсуждать, с одной стороны, патогенетическую связь воспалительного процесса в аорте и клапанах сердца с поражением опорно-двигательного аппарата, а с другой — возможность воздействия на повреждение структур сердца активной противовоспалительной терапией.

Воспалительную природу повреждений структур сердца отражает динамика СГУ (subaortic bump), выявленная у наших больных. Его формирование является результатом воспалительного процесса, охватывающего корень аорты, что в дальнейшем приводит к отеку и утолщению в области аортомитрального соединения. Это образование может подвергнуться фиброзу или регрессировать в случае уменьшения воспалительного оте-

ка. У трех наших пациентов, получавших активное противовоспалительное лечение, отмечено регрессирование СГУ.

Таким образом, в структурах сердца, как и в осевом скелете, протекают процессы воспалительного отека, фиброобразования, кальцификации. Возможно, активное противовоспалительное лечение, начатое на ранней стадии, способно предотвратить формирование необратимых структурных изменений.

Приводим клиническое наблюдение демонстрирующее течение воспалительного процесса в аорте и клапанах сердца при АС.

Пациентка Л., 1987 г. р., больна с 1999 г. (с 12 лет), когда впервые появился артрит мелких суставов стоп, голеностопных, коленных суставов. Диагностирован ювенильный хронический артрит, назначены метотрексат 12,5 мг в неделю, НПВП, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, в результате чего наступила стабилизация суставного синдрома. С 2004 по 2010 г. — пять атак увеита левого глаза, что привело к стойкому снижению зрения. С 2008 г. — воспалительная боль в позвоночнике, рецидивирующий синовит правого коленного сустава с большим количеством жидкости, боль в тазобедренных суставах с нарастающим ограничением подвижности в них. При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009 г. выявлены HLA-B27, двусторонний сакроилиит 2-й стадии, двусторонний коксит 3-й стадии, поставлен диагноз АС. Определялась высокая клинико-лабораторная активность: BASDAI — 5,4, СОЭ (по Панченкову) — 38 мм/ч. На ЭхоКГ определялось утолщение в зоне аортомитрального соединения размером 8 мм, пролапс МК до 6,5 мм с регургитацией 2–3-й степени. Продолжено лечение метотрексатом 15 мг в неделю и НПВП, однако в связи с недостаточным эффектом терапии, прогрессированием коксита, высокой воспалительной активностью в 2012 г. начато лечение адалимумабом 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. На фоне терапии адалимумабом воспалительная активность снизилась, синовит коленных суставов не рецидивировал, уменьшилась боль во всех отделах позвоночника. При обследовании в 2014 г. отмечено уменьшение утолщения в зоне аортомитрального контакта до 3,8 мм, прогрессирование МК до 3-й степени. В феврале 2014 г. выполнено протезирование МК, в 2015 г. — последовательно протезирование правого и левого тазобедренных суставов.

На рис. 1 представлена рентгенограмма таза пациентки Л. в 2014 г. (до протезирования тазобедренных суставов), на рис. 2, а, б — эхокардиограммы пациентки Л. в 2009 и 2014 гг. соответственно.

Данный пример демонстрирует тяжелое течение АС со стойкой высокой воспалительной активностью, прогрессирующим поражением тазобедренных суставов, рецидивирующим увеитом, вовлечением в патологический процесс клапанов сердца и корня аорты. При этом утолщение стенки в области корня аорты уменьшилось, что подтверждает воспалительную природу указанных изменений.

Выводы

1. Проспективное исследование группы больных АС продемонстрировало прогрессирование патологических изменений аорты и клапанов сердца у большинства пациентов — 27 из 45 (60%).



Рис. 1. Рентгенография таза больной Л.: двусторонний сакроилиит 3-й степени, двусторонний коксит 4-й степени



Рис. 2. Эхокардиограммы пациентки Л. а – 2009 г.: субаортальное утолщение 8 мм; б – 2014 г.: субаортальное утолщение 3,8 мм, митральный протез

2. СГУ может регрессировать, если оно обусловлено воспалительным отеком, а не фиброзом.

3. Активное противовоспалительное лечение может играть протективную роль в прогрессировании дилатации аорты.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

- Bergfeldt L. HLA-B27-associated Cardiac Disease. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt1):621-9. doi: 10.7326/0003-4819-127-8_Part_1-199710150-00007
- Bruges-Armas J, Lima C, Simas Lopes C. HLA-B27 in patients with a permanent pacemaker. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1018. doi: 10.1136/ard.62.10.1018
- 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
- Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(3):216-21. doi: 10.1080/03009740802474672
- Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):511-5.
- Roldan CA, Chavez J, Wiest PW. Aortic root disease and valve disease, associated with ankylosing spondylitis. *J Am Col Cardiol.* 1998;32(5):1397-404. doi: 10.1016/S0735-1097(98)00393-3
- Arnason JA, Patel AK, Rahko PS, Sundstrom WR. Transthoracic and transesophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1996;23:120-3.
- Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart cardiac do 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. Epub 2005 Oct 25. doi: 10.1007/s10067-005-1117-6
- Heslinga S, Konings T, Kamp O, et al. High prevalence of cardiac disease in patients with ankylosing spondylitis. 2015 ACR/ARHR Annual Meeting. September 29, 2015.
- Klingberg E, Sveälv BG, Täng MS, 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.
- 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):30-6. doi: 10.4250/jcu.2012.20.1.30
- Bergfeldt L, Edhag O, Vallin H. Cardiac conduction disturbances, an underestimated manifestation in ankylosing spondylitis. A 25-year follow-up study of 68 patients. *Acta Med Scand.* 1982;212:217-23. doi: 10.1111/j.0954-6820.1982.tb03203.x
- Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, et al. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med.* 1988;85:12-8. doi: 10.1016/0002-9343(88)90497-4
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
- www.ASAS-group.org
- Vander 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
- 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 Mar-Apr;34(2):214-21.
- Zarco P, Gonzalez CM, Rodriguez de la Serna A. 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

Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Сатыбалдыева М.А.¹, Середавкина Н.В.¹, Глухова С.И.¹, Горских И.Н.², Решетняк Т.М.^{1,3}, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115682 Москва, Ореховый бульвар, 28; ³125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ⁴119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal

Цель — оценить психометрические свойства (надежность, чувствительность и валидность) русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Материал и методы. В исследование включено 89 пациентов с ревматическими заболеваниями, из них 66 (74%) женщин, 23 (26%) мужчины, средний возраст составил 46,3±13,4 года. У большинства (n=62; 70%) пациентов был зарегистрирован один случай тромбоза вен нижних конечностей в анамнезе, у остальных (n=27; 30%) — более одного случая тромбоза. Для подсчета VEINES-QOL/Sym использован стандартный метод, предложенный авторами опросника. Пациенты трижды заполняли опросник VEINES-QOL/Sym: при включении в исследование, через 2 нед и через 6 мес после включения.

Результаты и обсуждение. Коэффициент внутреннего постоянства (коэффициент Кронбаха α) VEINES-QOL и VEINES-Sym равнялся 0,973 и 0,975 соответственно, что отражает высокий уровень надежности. Коэффициент κ варьировал от 0,825 до 1, что указывает на хороший уровень воспроизводимости ($p < 0,001$). Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с физическим компонентом SF-36 составили 0,59 и 0,42, а с психологическим компонентом — 0,42 и 0,35 соответственно ($p < 0,05$). Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с общей оценкой состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале составили -0,41 и -0,36, с интенсивностью боли -0,56 и -0,46 соответственно ($p < 0,05$). Умеренные взаимосвязи VEINES-QOL и VEINES-Sym с указанными параметрами, а также с физическим и с психологическим компонентами SF-36 свидетельствуют о том, что опросник способен отображать качество жизни у пациентов с ревматическими заболеваниями и патологией вен нижних конечностей. Оценка чувствительности опросника VEINES-QOL/Sym проводилась после его заполнения исходно и через 6 мес. В зависимости от наличия или отсутствия положительной динамики посттравматических изменений по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) все пациенты были разделены на две группы. При подсчете изменения VEINES-QOL за 6 мес в первой группе, с положительной динамикой по УЗДС, отмечено улучшение качества жизни (Δ VEINES-QOL=0,95 [-2,8; 6,7]), в то время как во второй группе, с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой по УЗДС, отмечается ухудшение качества жизни (Δ VEINES-QOL= -1,71 [5,7; 3,27]; $p=0,06$); это свидетельствует о том, что опросник может быть использован для оценки качества жизни у пациентов с патологией вен нижних конечностей в динамике.

Таким образом, опросник VEINES-QOL/Sym является надежным и валидным инструментом. Он может быть использован для оценки качества жизни в динамике у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. В ходе исследования подтверждены хорошие психометрические свойства опросника VEINES-QOL/Sym.

Ключевые слова: VEINES-QOL/Sym; венозный тромбоз; ревматические заболевания; валидация опросника; качество жизни.

Для ссылки: Сатыбалдыева МА, Середавкина НВ, Глухова СИ и др. Валидация русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у пациентов с ревматическими болезнями и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):514-520.

VALIDATION OF A RUSSIAN-LANGUAGE VERSION OF THE VEINES-QOL/SYM QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES AND LOWER EXTREMITY CHRONIC VENOUS DISEASES

Satybaldyeva M.A.¹, Seredavkina N.V.¹, Glukhova S.I.¹, Gorsikh I.N.², Reshetnyak T.M.^{1,3}, Nasonov E.L.^{1,4}

Objective: to assess the psychometric properties (reliability, sensitivity, and validity) of a Russian-language version of the VEINES-QOL/Sym questionnaire in patients with rheumatic diseases and lower extremity chronic venous diseases.

Subjects and methods. The investigation enrolled 89 patients (66 (74%) women and 23 (26%) men) (their mean age was 46.3±13.4 years) with rheumatic diseases. The majority (n=62 (70%)) of patients were recorded to have a history of one case of venous thrombosis of the lower extremity; the others (n=27 (30%)) had more than one case of thrombosis. To calculate the scores the VEINES-QOL/Sym questionnaire, a standard method proposed by its authors was used. The patients filled out the VEINES-QOL/Sym questionnaire thrice: on inclusion, at 2 weeks, and at 6 months.

Results and discussion. The internal consistency (Cronbach's α coefficient) of VEINES-QOL and VEINES-Sym was equal to 0.973 and 0.975, respectively, which reflects the high level of reliability. The coefficient κ varied from 0.825 to 1, which indicates good reproducibility ($p < 0.001$). The correlation coefficients of VEINES-QOL and VEINES-Sym with the physical component of SF36 were 0.59 and 0.42, and those with its psychological component were 0.42 and 0.35, respectively ($p < 0.05$). The correlation coefficients of VEINES-QOL and VEINES-Sym with general health assessment on the visual analogue scale were -0.41 and -0.36, with a pain intensity of -0.56 and -0.46, respectively ($p < 0.05$). The moderate relationships of VEINES-QOL and VEINES-Sym to the above parameters, as well as to the SF36 physical and psychological components suggest that the questionnaire is able to display quality of life in patients with rheumatic diseases and lower extremity venous diseases. The sensitivity of the VEINES-QOL/Sym questionnaire

Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department 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; ²28, Orekhovy Boulevard, Moscow 115682; ³2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Мария Азаматовна Сатыбалдыева; satybaldyevama@gmail.com

Contact: Maria Satybaldyeva; satybaldyevama@rambler.ru

Поступила 30.06.17

was assessed after its completion, at baseline, and at 6 months. According to the presence or absence of positive post-thrombotic changes, as evidenced by duplex ultrasound scanning (DUSS), all the patients were divided into two groups. Calculation of a 6-month change in VEINES-QOL scores revealed that Group 1 with positive DUSS changes showed better quality of life (Δ VEINES-QOL=0.95 [-2.8; 6.7]); at the same time, Group 2 with no or negative DUSS changes displayed worse quality of life (Δ VEINES-QOL=-1.71 [5.7; 3.27]; $p = 0.06$); this suggests that the questionnaire can be used for assessing the quality of life in patients with lower extremity venous diseases over time.

Thus, the VEINES/QoL-Sym questionnaire is a reliable and valid tool. It can be used to assess quality of life over time in patients with rheumatic diseases and lower extremity chronic venous diseases. The investigation confirmed the good psychometric properties of the VEINES/QoL-Sym questionnaire.

Key words: VEINES/QoL-Sym; venous thrombosis; rheumatic diseases; questionnaire validation; quality of life.

For reference: Satybaldyeva MA, Seredavkina NV, Glukhova SI, et al. Validation of a Russian-language version of the VEINES-QOL/Sym questionnaire in patients with rheumatic diseases and lower extremity chronic venous diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):514-520 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-514-520>

У пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) отмечена более высокая частота тромботических осложнений в сравнении с популяцией. Так, при антифосфолипидном синдроме (АФС) тромбоз служит проявлением заболевания и встречается у 97% больных [1, 2], при системной красной волчанке (СКВ) частота тромбоза достигает 36–48% [1, 3–5], при ревматоидном артрите (РА) – 8–17% [6–12]. Основное тромботическое проявление при РЗ – венозный тромбоз нижних конечностей.

Посттромбофлебитический синдром характеризуется развитием признаков хронической венозной недостаточности (ХВН) после тромбоза глубоких вен (ТГВ) [13, 14]. В соответствии с современной терминологией данный синдром принято обозначать как «постфлебитический» [15]. Его развитие обусловлено сочетанием рефлюкса из-за клапанной недостаточности и венозной гипертензии вследствие тромботической обструкции [16, 17]. К числу признаков ХВН относятся боль, расширение вен, отеки, пигментация кожи, трофические язвы.

Качество жизни (КЖ) является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанной на его субъективном восприятии [18]. Основной целью оценки КЖ является изучение возможности воздействия на его параметры [19]. Кроме того, КЖ является первичным показателем исхода лечения, применение опросников по КЖ удобно при проведении клинических исследований. Неспецифические опросники, такие как SF-36, оценивают КЖ в связи с состоянием здоровья пациента, но независимо от конкретной нозологии. Болезнь-специфические опросники более чувствительны к важным для врача и пациента параметрам.

VEINES-QOL/Sym – болезнь-специфичный опросник для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей. VEINES-QOL/Sym состоит из 26 вопросов: 10 из них определяют наличие и выраженность симптомов ХВН, 9 – функциональное ограничение вследствие ХВН, 5 отражают психологическое состояние пациента, один –

динамику процесса за прошедший год и один – период дня, в который симптомы ХВН проявляются наиболее интенсивно. Последний вопрос не учитывается при подсчете и носит описательный характер. VEINES-Sym является частью VEINES-QOL и включает только 10 вопросов, касающихся симптомов ХВН. В вопросах VEINES-QOL/Sym содержится разное количество вариантов ответов и предусматривается разное максимальное количество баллов за каждый вопрос, поэтому баллы нельзя просто суммировать. Каждый вопрос стандартизируется, с вычислением среднего значения и стандартного отклонения выборки, затем кодируется с получением Z-показателя, усредняется, и результат преобразуется в T-показатель (стандартизованный балл, имеющий распределение со средним 50 и стандартным отклонением 10) [20, 21]. Такой же метод используется для подсчета SF-36. Однако при подсчете SF-36 для получения T-показателя используются среднее значение и стандартное отклонение, полученные из большой выборки населения в целом, а не из исследуемой выборки [22].

Цель – оценить психометрические свойства (надежность, чувствительность и валидность) русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ с хронической патологией вен нижних конечностей.

Материал и методы

В исследование включено 89 пациентов (табл. 1) с РЗ, из них 66 (74%) женщин, 23 (26%) мужчины, средний возраст составил $46,3 \pm 13,4$ года. У 29 (33%) из них был РА, у 24 (27%) – АФС, у 8 (9%) – СКВ, у 19 (21%) – СКВ с АФС, у 9 (10%) – другие РЗ. Среди пациентов с другими РЗ 2 (2%) были с системной склеродермией, 2 (2%) – с АНЦА-ассоциированным васкулитом, 1 (1%) – с узелковым периартериитом, 1 (1%) – со смешанным заболеванием соединительной ткани, 1 (1%) – с остеоартритом, 1 (1%) – с болезнью Лайма, 1 (1%) – с ревматической полимиалгией. У большинства ($n=62$; 70%) пациентов был зарегистрирован один эпизод тромбоза вен нижних конечностей в анамнезе, у остальных ($n=27$; 30%) – более одного эпизода. Прокси-

мальный тромбоз (n=61; 69%) преобладал над дистальным (n=28; 31%). У 13 (15%) больных тромбоз осложнился тромбозом легочной артерии (ТЭЛА). Трофические язвы отмечались у 16 (18%) больных. Выявлены следующие стандартные факторы риска венозного тромбоза: оперативные вмешательства (n=4; 4%), прием пероральных контрацептивов (n=2; 3%), беременность и роды (n=2; 3%). Необходимо отметить, что среди оперативных вмешательств в нашем исследовании преобладали операции на суставах: эндопротезирование тазобедренного сустава (n=2), артродез голеностопного сустава (n=1). У 43 (48%) пациентов выявлен средний или высокий уровень антифосфолипидных антител. У части пациентов (n=62) был проведен анализ на наличие генетических тромбофилий: мутация в V факторе (Leiden) выявлена у 4 (6%), в гене протромбина — у 5 (8%) и в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*mthfr*) — у 41 (66%) пациента. У всех пациентов диагностирован постфлебитический синдром вен нижних конечностей.

Разрешение на валидацию русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym получено у профессора Susan Kahn. Выполнены прямой и обратный перевод VEINES-QOL/Sym, экспертиза текста, формирование предварительной версии, апробация тестовой версии, формирование финальной версии. Для подсчета индекса VEINES-QOL/Sym мы использовали стандартный метод, предложенный авторами опросника [20, 21]. Пациенты трижды за-

полняли опросник VEINES-QOL/Sym: при включении в исследование, через 2 нед и через 6 мес после включения.

Исследование было одобрено местным этическим комитетом в рамках научной темы №362 ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Тромбозы при ревматических заболеваниях». Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Оценка надежности. Надежность опросника — это способность индекса давать постоянные и точные результаты при неизменности других параметров [18, 23–28]. При исследовании надежности метода оцениваются его внутреннее постоянство и воспроизводимость. Надежность опросника VEINES-QOL/Sym была оценена после его заполнения исходно и через 2 нед. Внутреннее постоянство опросника оценивалось при помощи вычисления коэффициента Кронбаха α . Воспроизводимость оценивалась методом тест-ретест, применялась κ -статистика с использованием квадратной таблицы. Коэффициент Кронбаха α VEINES-QOL и VEINES-Sym равнялся 0,973 и 0,975 соответственно, что отражает высокий уровень надежности, т. е. вопросы больным были понятны и при отсутствии изменений в состоянии здоровья пациентов ответы повторялись в 97 % случаев. Значения коэффициента κ варьировали от 0,825 до 1, что указывает на хороший уровень воспроизводимости, $p < 0,001$ (табл. 2).

Таким образом, данные оценки внутреннего постоянства и воспроизводимости подтверждают доста-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	89
Мужчины/женщины, n (%)	23 (26)/66 (74)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	46,3 $\pm$ 13,4
ИМТ, кг/м ² , M $\pm$ SD	27,7 $\pm$ 5,9
Длительность основного заболевания, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [0; 37]
РА, n (%)	29 (33)
СКВ, n (%)	8 (9)
АФС, n (%)	24 (27)
СКВ+АФС, n (%)	19 (21)
Другие РЗ, n (%)	9 (10)
Факторы риска ВТЭО, n (%):	
оперативные вмешательства	4 (4)
прием пероральных контрацептивов	2/66 (3)
беременность и роды	2/66 (3)
сахарный диабет	3 (3)
обострение основного заболевания	30 (34)
на момент тромбоза	
наличие антифосфолипидных антител	43 (48)
генетическая тромбофилия, наличие мутаций в:	
— V факторе (Leiden)	4/62 (6)
— гене протромбина	5/62 (8)
— гене <i>mthfr</i>	41/62 (66)
Проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, n (%)	61 (69)
Дистальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, n (%)	28 (31)
ТЭЛА, n (%)	13 (15)
Один тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	62 (70)
Более одного тромбоза вен нижних конечностей, n (%)	27 (30)
Трофические язвы нижних конечностей, n (%)	16 (18)
Курильщики, n (%)	12 (13)

Таблица 2 Воспроизводимость опросника VEINES-QOL/Sym

Номер вопроса	κ	Стандартная ошибка	p
1a	0,922	0,034	<0,001
1b	0,914	0,034	<0,001
1c	0,918	0,036	<0,001
1d	0,965	0,024	<0,001
1e	0,825	0,054	<0,001
1f	0,940	0,029	<0,001
1g	0,875	0,045	<0,001
1h	0,912	0,042	<0,001
1i	0,886	0,041	<0,001
3	0,908	0,036	<0,001
4a	0,930	0,036	<0,001
4b	0,937	0,044	<0,001
4c	0,907	0,064	<0,001
4d	0,883	0,057	<0,001
5a	0,909	0,044	<0,001
5b	0,977	0,023	<0,001
5c	0,973	0,027	<0,001
5d	1,000	0,000	<0,001
6	0,881	0,040	<0,001
7	0,901	0,036	<0,001
8a	0,904	0,035	<0,001
8b	0,894	0,038	<0,001
8c	0,906	0,037	<0,001
8d	0,868	0,047	<0,001
8e	0,938	0,030	<0,001

точную надежность русскоязычной версии опросника VEINES-QOL/Sym у больных РЗ с патологией вен нижних конечностей.

Оценка критериальной валидности. Критериальная валидность показывает взаимосвязь нового инструмента исследования (VEINES-QOL/Sym) с теми шкалами и индексами, которые хорошо известны, имеют высокие психометрические свойства и используются для оценки общего состояния здоровья и КЖ больных [29, 30]. В качестве «золотого стандарта» для определения критериальной валидности были выбраны: опросник КЖ SF-36, имеющий двухкомпонентную структуру (физический и ментальный компонент), а также оценка общего состояния здоровья (ОСЗ) и боли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Выполнен корреляционный анализ с использованием исходных данных. Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с физическим компонентом SF-36 составили 0,59 и 0,42, а с психологическим компонентом — 0,42 и 0,35 соответственно, $p < 0,05$. Коэффициенты корреляции VEINES-QOL и VEINES-Sym с ОСЗ составили -0,41 и -0,36, а оценки боли -0,56 и -0,46 соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3).

Наилучшая корреляция выявлена между физическим компонентом SF-36 и VEINES-QOL ($r=0,59$), наименьшая ($r=0,35$) — между психологическим компонентом SF-36

Таблица 3 Корреляция VEINES-QOL и VEINES-Sym с компонентами SF-36, интенсивностью боли и ОСЗ

Показатель	VEINES-QOL	VEINES-Sym
SF-36 (физический компонент)	$r=0,59$	$r=0,42$
SF-36 (психологический компонент)	$r=0,42$	$r=0,35$
ОСЗ	$r=-0,41$	$r=-0,36$
Боль	$r=-0,56$	$r=-0,46$

Примечание. r — коэффициент корреляции. Все приведенные в таблице коэффициенты корреляции являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 4 Клиническая характеристика больных РЗ, включенных в анализ чувствительности опросника VEINES-QOL/Sym

Показатель	1-я группа	2-я группа
Число больных, n	38	44
Мужчины/женщины, n (%)	8 (21)/30 (79)	14 (32)/30 (68)
Длительность основного заболевания, годы, $M \pm SD$	10,3 $\pm$ 9,2	10,0 $\pm$ 8,9
Возраст, годы, $M \pm SD$	47,8 $\pm$ 14,5	45,6 $\pm$ 12,8
Диагноз, n (%):		
РА	14/82 (17)	13/82 (16)
СКВ	6/82 (7)	15/82 (18)
АФС	4/82 (5)	4/82 (5)
СКВ+АФС	9/82 (11)	9/82 (11)
другие	5/82 (6)	3/82 (4)

Таблица 5 Чувствительность VEINES-QOL/Sym у пациентов с РЗ

Группа	VEINES-QOL, исходно, $M \pm SD$	VEINES-Sym, исходно, $M \pm SD$	VEINES-QOL через 6 мес, $M \pm SD$	VEINES-Sym через 6 мес, $M \pm SD$	Δ VEINES-QOL, Ме [25-й; 75-й перцентили]	Δ VEINES-Sym, Ме [25-й; 75-й перцентили]
1-я	47,4 $\pm$ 11,2	47,2 $\pm$ 10,8	48,9 $\pm$ 10,7	48,0 $\pm$ 11,2	0,95 [-2,8; 6,7]	-0,41 [-2,73; 5,60]
2-я	51,9 $\pm$ 9,0	52,0 $\pm$ 8,6	50,9 $\pm$ 9,3	51,7 $\pm$ 8,6	-1,71 [-5,7; 3,27]	-0,3 [-3,31; 2,02]

и VEINES-Sym, что было ожидаемо, так как в VEINES-Sym не входят параметры, оценивающие психологическое состояние здоровья. Умеренные взаимосвязи VEINES-QOL и VEINES-Sym с интенсивностью боли и ОСЗ, а также с физическим и с психологическим компонентами SF-36 свидетельствуют о том, что они способны отражать качество жизни у пациентов с РЗ и патологией вен нижних конечностей.

Оценка чувствительности. Чувствительность — это способность опросника определять изменения КЖ в соответствии с изменениями состояния здоровья пациента (например, в процессе лечения больного) [18, 23, 26–28]. Чувствительность VEINES-QOL/Sym изучалась после его заполнения пациентами исходно и через 6 мес. За указанный период 7 пациентов выбыли из исследования, поэтому она оценивалась на группе из 82 человек. В зависимости от наличия или отсутствия положительной динамики посттромботических изменений по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) все больные были разделены на две группы. В первую вошли 38 пациентов, у которых была отмечена положительная динамика по данным УЗДС, во вторую — 44 больных, у которых динамика была отрицательной или отсутствовала. В начале исследования группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания (табл. 4).

Значения VEINES-QOL и VEINES-Sym для двух групп сравнивались с использованием Т-критерия Стьюдента для двух выборок, для сопоставления Δ Veines-QOL и Δ VEINES-Sym применялся критерий Манна–Уитни (табл. 5). Медианы Δ VEINES-QOL и Δ VEINES-Sym в первой группе составили 0,95 [-2,8; 6,7] и -0,41 [-2,73; 5,60], во второй -1,71 [-5,7; 3,27] и -0,3 [-3,31; 2,02]; $p=0,06$ и $p=0,57$ соответственно.

Отсутствие выраженной разницы между группами, наиболее вероятно, связано с тем, что в исследование включались в основном пациенты с постфлебитическим синдромом, а не с острыми венозными тромбозами, на фоне лечения которых, как правило, отмечается выраженная динамика симптомов. Необходимо отметить, что при подсчете изменения VEINES-QOL за 6 мес в 1-й группе с положительной динамикой по УЗДС отмечено улучшение КЖ (Δ VEINES-QOL=0,95 [-2,8; 6,7]), в то время как во 2-й группе с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой по УЗДС отмечается ухудшение КЖ (Δ Veines-QOL= -1,71 [5,7; 3,27]; $p=0,06$). Это говорит о том, что опросник может быть использован для оценки КЖ у пациентов с патологией вен нижних конечностей в динамике.

Заключение

Таким образом, опросник VEINES-QOL/Sym является надежным и валидным инструментом, а также может быть использован для оценки КЖ в динамике у пациентов с РЗ и патологией вен нижних конечностей. В ходе исследования подтверждены хорошие психометрические свойства опросника VEINES-QOL/Sym.

Прозрачность исследования

Оригинальное исследование выполнено в рамках научной темы №362 «Тромбозы при ревматических заболеваниях», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Наensoвой. 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 в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Swadzba J, Iwaniec T, Szczeklik A, et al. Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune diseases. *J Thromb Haemost.* 2007 Sep;5(9):1883-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02669.x. Epub 2007 Jun 26.
- Решетняк ТМ, Штивельбанд ИБ, Середакина НВ и др. Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома: сравнительная оценка критериев 1999 и 2006 гг. (ретроспективное исследование). Тромбоз, гемостаз и реология. 2016;(3):20-9 [Reshetnyak TM, Shtivel'band IB, Seredavkina NV, et al. Diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome: a comparative assessment of the criteria for 1999 and 2006 (retrospective study). *Tromboz, Gemostaz i Reologiya.* 2016;(3):20-9 (In Russ.)].
- Mok CC, Tang SS, To CH, et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2774-82. doi: 10.1002/art.21224
- Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus.* 2010 Apr;19(4):419-23. doi: 10.1177/0961203309360541
- Topaloglu R, Akierli C, Bakaloglu A, et al. Survey of factor V Leiden and prothrombin gene mutations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2001;20(4):259-61. doi: 10.1007/s100670170040
- Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ, Середакина НВ и др. Факторы риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403 [Satybaldyeva MA, Reshetnyak TM, Seredavkina NV, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):398-403 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-398-403
- Seriolo B, Fasciolo D, Sulli A, et al. Homocysteine and anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5):561-4.
- Kang JH, Keller JJ, Lin YK, et al. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012 Dec;56(6):1642-8. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.087. Epub 2012 Oct 22.
- Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1350-6. doi: 10.1001/2012.jama.11741
- Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1182-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201669. Epub 2012 Aug 28.
- Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, et al. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med.* 1996 Dec;101(6):576-83. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00335-X
- Bonnet C, Vergne P, Bertin P, et al. Antiphospholipid antibodies and RA: presence of beta2GPI independent aCL. *Ann Rheum Dis.* 2001 Mar;60(3):303-4. doi: 10.1136/ard.60.3.303a
- Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009;7:879. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res.* 2016;137:3. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033
- Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg.* 1995;21:635. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70195-8
- Franzeck UK, Schalch I, Jäger KA, et al. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zü rich study). *Circulation.* 1996;93:74. doi: 10.1161/01.CIR.93.1.74
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355:488. doi: 10.1056/NEJMra055289
- Новик АА, Ионова ТИ; Шевченко ЮЛ, редактор. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007 [Novik AA, Ionova TI; Shevchenko YuL, editor. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. 2nd ed. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007].
- Комелягина ЕЮ, Уварова ОМ, Анциферов МБ. Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни больных с периферической полинейропатией: валидация и перспективы применения. Сахарный диабет. 2014;(2):56-65 [Komelyagina EYu, Uvarova OM, Antsiferov MB. Russian version of the questionnaire for assessing the quality of life of patients with peripheral polyneuropathy: validation and prospects of use. *Sakharnyi Diabet.* 2014;(2):56-65 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2014256-65
- Lamping DL, Schroter S, Kurz X, et al. Evaluating outcomes in chronic venous disorders of the leg: Development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. *J Vasc Surg.* 2003;37:410-9. doi: 10.1067/mva.2003.152
- Lamping DL, Schroter S. VEINES-QOL/VEINES-SYM Scoring Manual. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2007.
- Ware JE, Kosinski M. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a Manual for Users of Version 1. 2nd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Inc.; 2001.
- Bowling A. Measuring Health: a review of quality of life measurement scales. 2nd ed. Philadelphia: Open University Press; 1997. 160 p.
- Morris A, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res.* 1998 Jan;7(1):85-91. doi: 10.1023/A:1008893007068
- Nunnally JC, Bernstein IR. Psychometric Theory. 3rd ed. New-York; 1994. 243 p.
- Spilker B, editor. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd ed. Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven; 1996. 1259 p.
- Staquet MJ, editor. Quality of life assessment in clinical trials. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1998. 360 p.
- Spilker B, editor. Quality of life assessments in clinical trials. New York; 1990. 24 p.
- 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 Russian-language 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
- Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis Impact Scales. *Arthritis Rheum.* 1980 Feb;23(2):146-52. doi: 10.1002/art.1780230203

VEINES-QOL/Sym Questionnaire (русская версия)

У Вас был венозный тромбоз. Данный опросник позволит нам узнать больше о проявлениях Вашего заболевания во время повседневной деятельности дома и на работе. Полученная информация даст лучшее представление о тактике терапии в Вашем случае.

Анкета включает в себя вопросы о здоровье в целом, повседневной деятельности, а также о симптомах заболевания. Заполнение опросника займет около 10 минут. Все данные Вами ответы являются конфиденциальными.

Благодарим Вас за участие в исследовании.

Инструкция к заполнению анкеты

Отметьте галочкой один квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже. Если Вы не уверены

в ответе, то укажите тот, который подходит Вам наибольшим образом.

Вопросы о симптомах венозной патологии нижних конечностей

1. Как часто Вы отмечали следующие симптомы в нижних конечностях за последние 4 недели?

(Выберите один ответ в каждой строке)	Каждый день	Несколько раз в неделю	Один раз в неделю	Меньше чем раз в неделю	Никогда
a. Тяжесть в ногах	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
b. Боль в ногах	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
c. Отечность ног	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
d. Ночные судороги	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
e. Чувство жжения	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
f. Беспокойные ноги	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
g. Пульсация	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
h. Зуд	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
i. Покалывание	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

2. В какое время дня проблема в нижних конечностях носит наиболее интенсивный характер?
(выберите один ответ)

- ☐₁ при пробуждении
☐₂ в середине дня
☐₃ в конце дня

- ☐₄ ночью
☐₅ независимо от времени суток
☐₆ никогда

3. Как Вы в целом оцениваете состояние нижних конечностей на настоящий момент по сравнению с годом назад? (выберите один ответ)

- ☐₁ гораздо лучше, чем год назад
☐₂ несколько лучше, чем год назад
☐₃ примерно так же, как год назад

- ☐₄ несколько хуже, чем год назад
☐₅ гораздо хуже, чем год назад
☐₆ за последний год проблемы в нижних конечностях не было

Следующие вопросы связаны с Вашей повседневной деятельностью

4. Ограничивает ли проблема в нижних конечностях ее выполнение? Если да, то насколько?

(Выберите один ответ в каждой строчке)				
	Я не работаю	ДА, сильно ограничена	ДА, немного ограничена	НЕТ, вообще не ограничена
a. Повседневная деятельность на работе	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b. Повседневная домашняя деятельность (работа по дому, глажение белья, починка неисправностей в доме, садоводство и т. д.)		☐ 1	☐ 2	☐ 3
c. Социальная, досуговая деятельность, при которой Вам долгое время нужно находиться в положении стоя (вечеринки, свадьбы, передвижение на общественном транспорте, хождение по магазинам и т. д.)		☐ 1	☐ 2	☐ 3
d. Социальная, досуговая деятельность, при которой Вам долгое время нужно находиться в положении сидя (посещение театра или кино, переезды и т. д.)		☐ 1	☐ 2	☐ 3

5. Были ли у Вас какие-либо из перечисленных ниже трудностей на работе или в других видах повседневной деятельности из-за проблемы в нижних конечностях за последние 4 недели?

<i>(Выберите один ответ в каждой строчке)</i>	ДА	НЕТ
a. Сокращение времени, которое Вы провели на работе или при занятиях другими видами деятельности	☐ 1	☐ 2
b. Сделали меньше, чем Вы хотели бы	☐ 1	☐ 2
c. Были ограничены в каком-то виде работы или в других видах деятельности	☐ 1	☐ 2
d. Имели трудности при выполнении работы или других видов деятельности (например, это потребовало больше усилий)	☐ 1	☐ 2

6. В какой степени проблема в нижних конечностях мешала Вашей нормальной социальной активности при общении с семьей, друзьями, соседями или коллективом за последние 4 недели? (выберите один ответ)

- ☐ 1 нет
 ☐ 4 ДОВОЛЬНО МНОГО
☐ 2 НЕМНОГО
 ☐ 5 ОЧЕНЬ СИЛЬНО
☐ 3 умеренно

7. Насколько сильную боль в нижних конечностях Вы испытывали за последние 4 недели?
(выберите один ответ)

- ☐₁ никакую ☐₄ среднюю
☐₂ очень слабую ☐₅ сильную
☐₃ слабую ☐₆ очень сильную

8. Следующие вопросы о том, как Вы себя чувствовали за последние 4 недели в результате проблемы в нижних конечностях. Пожалуйста, дайте один наиболее подходящий ответ на каждый вопрос. Как часто за последние 4 недели:

(Выберите один ответ в каждой строчке)	Все время	Большую часть времени	Много времени	Некоторую часть времени	Немного времени	Никогда
a. Вы были озабочены внешним видом ног?						
b. Вы были раздражительны?						
c. Вы чувствовали, что обременяете Вашу семью или друзей?						
d. Вас беспокоило то, что Вы натываетесь на предметы?						
e. Внешний вид Ваших ног влиял на выбор одежды?						

Спасибо за Вашу помощь.

Пожалуйста, укажите сегодняшнюю дату: _____ / _____ / _____
день
месяц
год

Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010–2015 гг.

Титова Л.В., Макарова М.В.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Минздрава России
163000 Архангельск,
Троицкий проспект, 51

Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia,
Arkhangelsk, Russia
51, Troitsky Prospect,
Arkhangelsk 163000

Контакты: Любовь
Валентиновна Титова;
TiutovaLV@yandex.ru

Contact:
Lyubov Titova;
TiutovaLV@yandex.ru

Поступила 10.05.17

Цель исследования — изучение заболеваемости детского и взрослого населения острой ревматической лихорадкой (ОРЛ) и хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), болезнями костно-мышечной системы (БКМС) и соединительной ткани в Архангельской области (АО) в сравнении с данными по России и Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) за 2010–2015 гг.

Материал и методы. Проведен анализ общей и первичной заболеваемости ОРЛ, ХРБС и БКМС детского и взрослого населения указанных регионов за 2010–2015 гг.

Результаты и обсуждение. Среди взрослого населения АО общая заболеваемость ОРЛ низкая (в 2010 г. — 7 больных, в 2015 г. — ни одного пациента), что сопоставимо с данными в целом по России. Рецидивы ОРЛ в АО не зарегистрированы. Общая заболеваемость ХРБС среди взрослого населения АО в период с 2010 по 2015 г. снизилась на 28%. Подобная тенденция отмечается и в целом по России. Число впервые установленных диагнозов ХРБС в АО уменьшилось на 65%. Отмечен рост общей заболеваемости БКМС среди взрослого населения АО на 14%, первичная заболеваемость снизилась на 11%. С 2010 г. в АО произошел рост общей заболеваемости ревматоидным артритом (РА), остеоартритом, спондилопатиями (СП), остеопорозом (ОП), системными заболеваниями соединительной ткани. Выявлен рост заболеваемости РА на 22%, СП — на 140%, число случаев реактивных артритов уменьшилось на 17,2% у взрослых, у детей оно увеличилось на 7%. Подобная тенденция у взрослых отмечается и в целом по России (снижение на 8%), хотя уровень снижения в АО не сопоставим с общероссийскими показателями. Заболеваемость ОП в АО сохраняется на низких значениях (2010 г. — 50; 2015 г. — 73 на 100 тыс. населения), за последние 5 лет отмечается ее нарастание на 46%; аналогичная тенденция отмечена как в целом по России, так и в СЗФО (7,8 и 8,3% соответственно).

Ключевые слова: заболеваемость; ревматические болезни; острая ревматическая лихорадка; хроническая ревматическая болезнь сердца; болезни костно-мышечной системы; Архангельская область; Северо-Западный федеральный округ; Российская Федерация.

Для ссылки: Титова ЛВ, Макарова МВ. Анализ заболеваемости ревматическими заболеваниями в Архангельской области: динамика статистических показателей за 2010–2015 гг. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):521–525.

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF RHEUMATIC DISEASES IN THE ARKHANGELSK REGION: TRENDS IN THE 2010–2015 STATISTICAL CHARACTERISTICS

Titova L.V., Makarova M.V.

Objective: to investigate the incidence of acute rheumatic fever (ARF), chronic rheumatic heart disease (CRHD), musculoskeletal diseases (MSD), and connective tissue diseases in the pediatric and adult populations of the Arkhangelsk Region (AR) in comparison with the data on Russia and the North-Western Federal District (NWFD) in 2010–2015.

Subjects and methods. The total and primary incidence rates of ARF, CRHD, and MSD were analyzed in the pediatric and adult populations of these regions in 2010–2015.

Results and discussion. Among the adult population of AR, the total incidence of ARF was low (7 cases in 2010 and none in 2015), which is comparable with the data in the whole of Russia. No recurrences of ARF were registered in the AR. Among the adult population of AR, the total incidence of CRHD fell by 28% in 2010 to 2015. The similar trend was also observed in the whole of Russia. Patients newly diagnosed with CRHD decreased by 65% in the AR. There was a 14% increase in the total incidence of MSD among the adult population of AR and an 11% decrease in its primary incidence. Since 2010, the total incidence of rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis, spondylopathies (SP), osteoporosis (OP), and systemic connective tissue diseases rose in the AR. There were 22 and 140% increases in the incidence of RA and SP, respectively; the number of reactive arthritis cases decreased by 17.2% in the adults and increased by 7% in the children. This trend in the adults is seen of the whole of Russia (an 8% decrease), although the latter in the AR is not comparable to the All-Russian measures. In the AR, the incidence of OP remains low (50 and 73 per 100,000 population in 2010 and 2015, respectively); this is noted to increase by 46% in the past 5 years; the similar trend was observed in both the whole of Russia and NWFD (7.8 and 8.3%, respectively).

Key words: incidence; rheumatic diseases; acute rheumatic fever; chronic rheumatic heart disease; musculoskeletal diseases; Arkhangelsk Region; North-Western Federal District; Russian Federation.

For reference: Titova LV, Makarova MV. Analysis of the incidence of the rheumatic diseases in the Arkhangelsk Region: Trends in the 2010–2015 statistical characteristics. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):521–525 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-521-525>

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (БКМС), относимые к XIII классу Международной класси-

фикации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), составляют основную группу ревматических заболеваний (P3), медицинское

и социальное значение которых трудно переоценить. Первое десятилетие XXI в. было объявлено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «Декадой костей и суставов» [1].

В статистических отчетах Минздрава России по заболеваемости населения РЗ представлены острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), а также БКМС, среди которых в компетенцию ревматолога входят ревматоидный артрит (РА), реактивные артриты (РеА), спондилоартриты (СпА), остеоартриты (ОА), остеопороз (ОП), системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ).

В медицинской практике последних лет уделяется мало внимания проблемам, связанным с ОРЛ, которая в основном поражает детей и подростков. Однако даже после выздоровления от первого эпизода ОРЛ у 60–65% больных развиваются пороки сердца [2, 3]. Повторные атаки ОРЛ способствуют развитию ХРБС, которая нередко приводит к развитию сердечной недостаточности, обуславливающей необходимость хирургического вмешательства [4].

БКМС находятся на ведущих позициях по уровню негативного влияния на современное общество, что определяется постоянно нарастающей их распространенностью, поражением практически всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации, неуклонному прогрессированию, ранней инвалидизации, снижению качества жизни, высокой стоимостью лечения [5].

Сложность и дороговизна эпидемиологических исследований при хронических неинфекционных болезнях, к каковым относятся БКМС, делает особенно ценными ежегодные статистические отчеты Минздрава России о заболеваемости населения. При этом следует учитывать, что данные о заболеваемости, регистрируемые по обращаемости жителей страны в государственные лечебные учреждения, могут не совпадать с истинной распространенностью РЗ [1]. Однако статистические показатели, безусловно, отражают социальный масштаб проблемы, а их систематический анализ позволяет судить о существующих тенденциях в динамике заболеваемости.

Целью исследования явилось изучение заболеваемости детского и взрослого населения ОРЛ и ХРБС, а также

БКМС и СЗСТ в Архангельской области (АО) в сравнении с данными по России и Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) за 2010–2015 гг.

Материал и методы

Заболеваемость ОРЛ и ХРБС рассчитывали в абсолютных значениях отдельно для групп детей, подростков и взрослых, распространенность ОРЛ и ХРБС — на 100 тыс. взрослого населения; общую и первичную заболеваемость БКМС рассчитывали на 100 тыс. населения отдельно для каждой возрастной группы (дети, подростки и взрослые); показатели общей заболеваемости по шести нозологическим группам (РА, СпА, РеА, ОА, ОП, СЗСТ) рассчитывали на 100 тыс. населения. Полученные показатели по АО сравнивали с аналогичными по СЗФО и по России в целом. К группе детей относили лиц 0–14 лет, подростков — 15–17 лет, взрослых — старше 18 лет.

Анализировали данные государственной статистики (Медицинский информационно-аналитический центр — МИАЦ) по АО, в сравнении с заболеваемостью населения России по данным статистических отчетов Минздрава России по отчетной форме №12.

Этические и правовые принципы при работе с медицинской документацией нарушены не были.

Результаты

Среди взрослого населения АО общая заболеваемость ОРЛ остается низкой (7 больных в 2010 г.), с тенденцией к еще большему снижению (в 2015 г. не зафиксировано ни одного случая). Сходная картина отмечается как по России в целом (табл. 1, 2), так и в федеральных округах. Рецидивы ОРЛ в АО не зарегистрированы.

За последние 6 лет в АО произошло снижение числа эпизодов ОРЛ у взрослых и подростков на 100% (с 7 в 2010 г. до нуля в 2015 г. и с 5 в 2010 г. до нуля в 2015 г. соответственно). Детская заболеваемость осталась на низком уровне (три эпизода в 2010 г., один — в 2015 г.).

Несмотря на ежегодное уменьшение числа больных ОРЛ, общая заболеваемость ХРБС среди взрослого населения снизилась только на 28%. Уменьшение число впервые установленных диагнозов ХРБС (с 69 в 2010 г. до 24 в 2015 г.), что составило 65%, но в 2011 г. отмечался подъем до 128 случаев. Однако при сравнении числа эпизодов

Таблица 1 Заболеваемость ОРЛ и ХРБС в АО по годам (2010–2015)

Возрастная группа	ОРЛ		ХРБС	
	всего	в том числе впервые в жизни	всего	в том числе впервые в жизни
Взрослые (18 лет и старше)	7/8/3/4/1/0	7/8/3/4/1/0	1854/1661/1627/1560/1432/1335	69/128/55/57/37/24
Подростки (15–17 лет)	5/2/1/0/0/0	5/2/1/0/0/0	5/3/3/3/3/6	0/0/1/0/0/1
Дети (до 14 лет включительно)	3/1/0/2/0/1	3/1/0/2/0/1	12/10/8/5/7/6	2/1/0/0/2/2

Примечание. Приведены абсолютные показатели по годам в хронологическом порядке (через знак разделения: 2010/2011/2012/2013/2014/2015).

Таблица 2 Заболеваемость ОРЛ и ХРБС и их распространенность среди взрослого населения России в 2010–2014 гг.*

Показатели	ОРЛ		ХРБС		ХРБС с впервые установленным диагнозом	
	всего больных	на 100 тыс. населения	всего больных	на 100 тыс. населения	всего больных	на 100 тыс. населения
Россия в целом	2691/2691/ 1666/1474/ 3631	2,0/2,0/ 1,4/1,3/ 2,7	204 272/192 256/ 182 286/172 687/ 141 789	170,0/160,0/ 156,5/148,3/ 118,4	10 654/10 414/ 9716/9618/ 9448	9,1/8,9/ 8,3/8,3/ 8,1

Примечание. Приведены абсолютные показатели по годам в хронологическом порядке (через знак разделения: 2010/2011/2012/2013/2014). * — данных за 2015 г. по России нет.

ОРЛ (взрослые — ни одного, подростки — ни одного, дети — один в 2015 г.) и впервые выявленных ревматических пороков сердца (взрослые — 24, подростки — один, дети — два в 2015 г.), можно видеть, что число впервые выявленных пороков значительно превышает число эпизодов ОРЛ.

Для взрослого населения отмечается тенденция к уменьшению первичной заболеваемости ХРБС, которая в 2014 г. достигла 118,4 на 100 тыс. взрослого населения, в сравнении с данными 2010 г., когда она составляла 170,0 на 100 тыс. взрослого населения (см. табл. 2). На протяжении 5-летнего периода наблюдается стойкая диссоциация между количеством больных с вновь выявленными хроническими формами и ОРЛ [6].

В структуре общей заболеваемости взрослого населения БКМС занимают 3-е место (8,6%) после болезней органов дыхания и кровообращения, так же как и в целом по России. В первичной заболеваемости в АО на долю БКМС приходится 4,2% (7-е место).

За анализируемый 6-летний период отмечен рост общей заболеваемости БКМС среди взрослого населения АО на 14%, в то время как в целом по России — только на 7% (за период 2010–2014 гг.). В то же время первичная заболеваемость БКМС снизилась по АО на 11% — так же, как и в целом по России (табл. 3).

За последний год прослеживается тенденция к росту общей заболеваемости БКМС (+21%), в то же время произошло снижение первичной заболеваемости на 12% (табл. 4).

Анализ абсолютных показателей БКМС в трех возрастных группах (см. табл. 4) в 2015 г., по сравнению с 2010 г., свидетельствует об умеренном росте общей заболеваемости среди взрослого населения (+16%), также наблюдается ее прирост среди подростков и детей (+62 и +34% соответственно). Произошел прирост первичной заболеваемости у детей на 7%.

Из табл. 5 видно, что с 2010 г. в АО произошел рост общей заболеваемости РА, ОА, ОП, СЗСТ, а общая заболеваемость РеА снизилась, так же как в целом по России, хотя уровень снижения (–17,2 и –8,0% соответственно) несопоставим. Обращает на себя особое внимание рост заболеваемости РА по АО (+22%), что превышает динамику общероссийских показателей (+5,4%) и по СЗФО (+10%).

За период 2010–2014 гг. произошел подъем заболеваемости СП на 140%, однако она остается более низкой, чем в целом по России и по СЗФО. В России наблюдается прирост СП на 32,2%.

Зарегистрировано снижение заболеваемости РеА на 17,2% у взрослых, в то время как у детей выявлен прирост на 7%, подобная тенденция у взрослых отмечается и по России в целом (–8%). Прирост заболеваемости ОА составил 32,4%.

Заболеваемость ОП в АО сохраняется на низких уровнях (2010 г. — 50; 2015 г. — 73,0 на 100 тыс. населения), хотя за последние 6 лет отмечается рост на 46%. Аналогичная тенденция отмечается как по России в целом, так и в СЗФО — 7,8 и 8,3% соответственно.

Нарастание заболеваемости отмечается и для СЗСТ (см. табл. 5), прирост +11,5% в АО и +10,7% в СЗФО, в то время как по России в целом он составил всего 0,2%.

Обсуждение

Анализ абсолютных показателей заболеваемости ОРЛ и ХРБС по АО выявил устойчивую тенденцию к снижению по обоим заболеваниям, однако этот процесс происходил неравномерно: темп снижения заболеваемости ОРЛ за 6-летний период составил 100%, а ХРБС — только 20% [4, 6–8]. К сожалению, такое различие в заболеваемости между ОРЛ и ХРБС трудно объяснить однозначно, это может быть связано как с гиподиагностикой ОРЛ, так и с гипердиагностикой пороков сердца ревматической

Таблица 3 Динамика общей и первичной заболеваемости БКМС за 2010–2015 гг. в АО и по России в целом в расчете на 100 тыс. населения

Показатели	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Динамика
Общая заболеваемость на 100 тыс. населения	14 980/13 613,8	15 365/13 958,4	15 640/14 205,5	15 820/14 247,4	17 090/14 512,8	17 100/Н.д.	+14%/+7%*
Первичная заболеваемость на 100 тыс. населения	4770/3167,1	4852/3149,9	4393/3111,8	3950/3042,6	4000/3113,2	4240/Н.д.	-11%/-2%*

Примечание. В числителе — данные по АО, в знаменателе — данные по России. Н.д. — нет данных. * — динамика показателей по России оценена за 5-летний период.

Таблица 4 Общая и первичная заболеваемость БКМС в трех возрастных группах по АО за 2010–2015 гг.

Показатели	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	Динамика абс. показателей
<i>Общая заболеваемость</i>							
Взрослые	132 546/152,0	142 783/152,3	145 622/155,8	149 358/159,3	159 352/172,3	154 916/169,5	+16%
Подростки	5167/212,1	7776/239,7	7581/233,1	6963/214,8	7880/245,5	8415/270,1	+62%
Дети	23 571/125,4	27 448/144,4	27 829/145,7	27 067/142,8	29 075/151,6	31 637/162,4	+34%
Всего	161 284/149,8	178 007/153,7	181 032/156,4	183 388/158,2	196 307/170,9	194 968/171,0	+21%
<i>Первичная заболеваемость</i>							
Взрослые	38 322/41,2	37 982/40,9	34 053/36,5	30 697/32,7	30 262/32,7	30 842/33,7	-20%
Подростки	3245/100,0	3408/105,6	3052/94,4	2726/84,1	2833/88,3	3062/98,3	-6%
Дети	13 386/70,6	14 732/77,7	13 775/72,5	12 400/65,4	12 862/67,1	14 401/73,9	+7%
Всего	54 953/47,7	56 122/48,5	50 880/43,9	45 823/39,5	45 957/40,0	48 305/42,4	-12%

Примечание. В числителе — общее число зарегистрированных больных, в знаменателе — показатель на 1000 населения.

Таблица 5 Показатели общей заболеваемости по 6 группам ревматических болезней взрослых жителей АО и России (на 100 тыс. населения)

Показатели	АО	Россия в целом	СЗФО	Динамика, %		
				АО	Россия	СЗФО
РА	240/720/222/320/300/293,3	238,2/240,1/241,4/245,6/251,0/Н.д.	242,3/244,5/243,2/258,1/268,3/Н.д.	+22	+5,4	+10
СП*	20/28/48/60/48/Н.д.	62,7/62,7/77,7/76,5/92,4/Н.д.	71,3/71,3/86,3/90,7/83,2/Н.д.	+140*	+32,2	+14,3
РсА	50/72/77/30/25,2/41,4	44/40,9/40,2/42,8/40,5/Н.д.	41,5/34,9/36,3/29,9/32,3/Н.д.	-17,2	-8	-22,2
ОА	3120/2762/2797/ 3870/4171,9/4132,3	3182,1/3332,7/3431,2/ 3532,0/3618,2/Н.д.	4017,8/4093,9/4472,4/ 4584,7/4796,9/Н.д.	+32,4	+13,7	+19,4
ОП	50/51/45/60/67,9/73,0	120,8/122,3/129,7/130,8/130,2/Н.д.	127,2/125,1/136,3/141,3/137,8/Н.д.	+46	+7,8	+8,3
СЗСТ	40/52/54/50/44,2/44,6	45,6/46,2/51,1/48,0/45,7/Н.д.	45,8/45,8/50,4/48,6/50,7/Н.д.	+11,5	+0,2	+10,7

Примечание. *В 2010 г. Минздрав России представлял заболеваемость по рубрике «Анкилозирующий спондилит», с 2011 г. учет ведется по СП. Н.д. – нет данных. Приведены показатели по годам в хронологическом порядке (через знак разделения: 2010/2011/2012/2013/2014/2015).

этиологии [9–11]. По данным В.П. Шоха и Л.Г. Медынцева [12], формирование пороков сердца после ОРЛ в 1980–1990 гг. встречалась в 2,5 раза реже, и частота развития ревматических пороков сердца составляла 25–30%. Как подчеркивают Н.Н. Кузьмина и соавт.: «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. ...на протяжении многих десятилетий, несмотря на успехи в лечении и профилактике ОРЛ, острая фаза болезни диагностируется значительно реже, чем ее последствия» [9].

За 2010–2015 гг. выявлен рост общей заболеваемости БКМС среди взрослого населения АО на 14%, а в целом по России – на 7% (за 2010–2014 гг.). В то же время первичная заболеваемость БКМС снизилась как в АО (на 11%), так и в целом по России (на 2%) [1].

С 2010 г. отмечается рост общей заболеваемости РА, ОА, ОП, СЗСТ. Общая заболеваемость РсА снизилась, так же как и в целом по России, но темпы этого снижения несопоставимы и оно составляет -17,2 и -8,0% соответственно [13]. Причина этого расхождения может быть обусловлена ошибочной диагностикой.

Заболеваемость СП в АО увеличилась на 140% (при расчете на 100 тыс. населения: с 20 в 2010 г. до 48 в 2014 г.), в России в целом наблюдается прирост заболеваемости СП только на 32,2%. Важно отметить, что с 2011 г. рубрику «Анкилозирующий спондилит» (АС) заменили на «Спондилопатии». Она включает, помимо вышеназванной рубрики АС (М45 по МКБ-10), также и другие воспалительные спондилопатии (М46), в том числе и инфекционные. Этот факт существенно ограничил возможность учета воспалительных заболеваний позвоночника, находящихся в компетенции ревматологов. Для примера, в 2010 г. число больных АС по России было 39,8 тыс., а в 2013 г. число больных СП составило 89 тыс. [14]. В то же время имеет место улучшение диагностики и внедрение генного типирования – определения HLA-B27, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений в АО [8].

Привлекает особое внимание рост заболеваемости РА по АО (+22%), что, скорее всего, связано с повышением доступности медицинской помощи и улучшением диагностики данного заболевания (в 2014 г. в Архангельской областной клинической больнице открыт ревматологический центр, в поликлиническом звене которого ведут прием три врача ревматолога, внедрены современные методы

исследования иммунных маркеров для диагностики раннего РА – антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антител к модифицированному цитруллинированному виментину, ультразвуковое исследование, МРТ суставов, в том числе с контрастированием).

Снижение заболеваемости РсА на 17,2% у взрослых, ее прирост у детей на 7%, скорее всего, обусловлены дефектами диагностики [14]. Подобная тенденция у взрослых отмечается и в России в целом (-8%), хотя уровень снижения в АО не сопоставим. За 6-летний период отмечался рост первичной заболеваемости БКМС у детей по АО на 7%, однако установить, за счет каких нозологических форм он произошел, представляется затруднительным. Так, в 2010 г. учет БКМС включал 10 классов болезней (артропатии, реактивные артропатии, РА, юношеский артрит, артрозы, СЗСТ, деформирующие дорсопатии, АС, остеопатии и хондропатии, ОП), а с 2015 г. число учитываемых классов сократилось до шести.

Низкие показатели заболеваемости ОП – 50 на 100 тыс. населения в 2010 г., с увеличением на 46%, до уровня 73 на 100 тыс. населения, в 2015 г., – только «вершина айсберга», свидетельствующая о низкой выявляемости этого мультидисциплинарного заболевания (в европейских странах ОП занимает 3–4-е место в структуре заболеваемости).

Высокий прирост (32,4%) заболеваемости ОА свидетельствует о повышении обращаемости за медицинской помощью, улучшении диагностики, а также о старении населения [15].

Нарастание заболеваемости СЗСТ в АО и по СЗФО на 11,5% по сравнению со среднероссийской, вероятно, можно объяснить улучшением диагностики, внедрением в практику иммунологических маркеров, включая антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам: Sm, Scl-70, Jo-1, Sn/RNP, SS-A/Ro и SS-B/La. Учет СЗСТ по нозологическим формам МИАЦ не ведет, а данные ревматологического центра АО, который учитывает эти нозологии, доступны с 2015 г.

Заключение. По мнению Н.Н. Кузьминой и соавт., в настоящее время «...выросло целое поколение врачей, которые не видели больных истинной ОРЛ...» [9], и поэтому особое внимание следует обратить не только на первичную профилактику ОРЛ, но и на ее современную и своевременную диагностику и лечение.

Также необходимо продолжить работу по внедрению инновационных технологий диагностики БКМС в общей лечебной сети, в первую очередь, в крупных городах АО.

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

- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):266–70 [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):266–70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):7–11 [Galushko EA, Bolshakova TYu, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
- Белов БС, Кузьмина НН, Медынцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке. Проблемы и поиск решений. Медицинский совет. 2016;(9):96–101 [Belov BS, Kuzmina NN, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the xxi century: problems and search for solutions. *Medical Council*. 2016;(9):96–101 (In Russ.)].
- Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Статистические материалы. Части III, IV, VII, VIII. Москва; 2014 [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 g. Statisticheskie materialy [Incidence of adult population in Russia in 2013 year]. Vol. III, IV, VII, VIII. Moscow; 2014 (In Russ.)].
- Сороцкая ВН, Вайсман ДШ, Балабанова РМ. Заболеваемость острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца, динамика летальных исходов в Тульской области (1991–2011). Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):285–9 [Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Balabanova RM. Incidence of acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease, trends in deaths in the Tula Region (1991–2011). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):285–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1503
- Балабанова РМ, Кузьмина НН, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у детей и подростков Российской Федерации (2009–2010). Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):446–50 [Balabanova RM, Kuzmina NN, Erdes ShF. Rheumatic diseases in children and adolescents in the Russian Federation (2009–2010) *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):446–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1258
- Балабанова РМ. Заболеваемость населения России острой ревматической лихорадкой и хроническими ревматическими болезнями сердца (2011–2012 гг.). Современная ревматология. 2014;8(1):14–7 [Balabanova RM. The incidence of acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease in the Russian population (2011–2012). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):14–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-14-17
- Кузьмина НН, Медынцева ЛГ, Белов БС. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):125–37 [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):125–37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-125-137
- Кузьмина НН, Белов БС, Медынцева ЛГ. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):5–9 [Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st century: the problem that cannot be forgotten. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):5–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-5-9
- Кантемирова МГ, Коровина ОА, Артамонова ВА и др. Острая ревматическая лихорадка у детей: облик болезни в начале XXI века. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(5):17–21 [Kantemirova MG, Korovina OA, Artamonova VA, et al. Acute rheumatic fever in children: the appearance of the disease in the early 21st century. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(5):17–21 (In Russ.)].
- Шох БП, Медынцева ЛГ. Клинические проявления и исход первой атаки ревматизма у детей в 1980–е годы. Клиническая ревматология. 1993;(1):12–5 [Shoh BP, Medynceva LG. Clinical manifestations and the outcome of the first attack of rheumatism in children in the 1980s. *Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology*. 1993;(1):12–5 (In Russ.)].
- Балабанова РМ, Белов БС, Эрдес ШФ. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):577–80 [Balabanova RM, Belov BS, Erdes ShF. High prevalence of reactive arthritis in Russia: overdiagnosis or reality? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):577–80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-577-580
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
- Никитинская ОА, Торопцова НВ. Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование). Современная ревматология. 2014;8(2):47–51 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Current state of diagnostic and treatment of osteoporosis in real-life clinical practice (a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):58–62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-58-62

Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

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

Контакты: Мария Игоревна Каледа;
kaleda-mi@yandex.ru

Contact:
Maria Kaleda;
kaleda-mi@yandex.ru

Поступила 12.09.17



Каледа М.И. – старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Никишина И.П. – заведующая лабораторией ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Эпидемиология системной красной волчанки (СКВ) в детском и подростковом возрасте.
2. Наиболее значимые для диагностики особенности клинической картины
- и лабораторных показателей при СКВ с ювенильным дебютом.
3. Критерии, применяемые для диагностики.
4. Прогноз.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, непредсказуемым течением, риском развития жизнеугрожающих состояний, которое в 10–20% случаев дебютирует в детском и подростковом возрасте. Начало СКВ до наступления совершеннолетия влияет на клинические проявления, особенности течения и прогноз. На основе анализа данных литературы в статье анализируются особенности дебюта и клинической картины СКВ у детей и подростков, обсуждаются аспекты верификации диагноза с учетом необходимости раннего назначения эффективной персонализированной терапии и улучшения прогноза.

Ключевые слова: системная красная волчанка с ювенильным дебютом; диагностические критерии системной красной волчанки у детей; детско-юношеский возраст.

Для ссылки: Каледа М.И., Никишина И.П. Системная красная волчанка с ювенильным дебютом: особенности клинической картины и современные подходы к диагностике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):526–535.

JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL FEATURES AND CURRENT DIAGNOSTIC APPROACHES Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with various organs and systems involved in the pathological process, with an unpredictable course, a risk for life-threatening conditions, and an onset from childhood through adolescence in 10–20% of cases. The onset of SLE prior to adult age affects its clinical manifestations, course, and prognosis. Based on the data available in the literature, the paper analyzes the features of the onset and clinical presentations of SLE in children and adolescents and discusses the aspects of verifying its diagnosis, by taking into account the need to use early effective personalized therapy and to improve prognosis.

Key words: juvenile-onset systemic lupus erythematosus; diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus in children; childhood and young age.

For reference: Kaleda M.I., Nikishina I.P. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features and current diagnostic approaches. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):526–535 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-526-535>

Системная красная волчанка (СКВ; *лат.* — *lupus erythematosus*, *англ.* — *systemic lupus erythematosus*) — тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1, 2]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) заболевание рассматривается в рубрике М.32.

Примерно у 10–20% всех больных с СКВ первые симптомы заболевания развиваются до наступления совершеннолетия [3]. Распространенность СКВ в детском возрасте, по данным исследования L. Hiraki и соавт. [4], составляет в среднем 9,73 случая на 100 тыс. детского населения [4], варьируя, по данным других авторов, в диапазоне от 4 до 250 случаев на 100 тыс. [5, 6], ежегодная заболеваемость — 2,2 случая на 100 тыс. детей, распространенность люпус-нефрита — 3,64 на 100 тыс. Заболевание неравномерно распространено в различных этнических группах: в структуре заболевших, по данным исследования L. Hiraki и соавт. [4], 39,6% составляют афроамериканцы, 25,4% — испанцы, 20,6% — представители белой расы, 7% — представители азиатских народов. У представителей белой расы СКВ с ювенильным дебютом встречается в 10–15 раз реже, чем ювенильный идиопатический артрит и сахарный диабет 1-го типа, тогда как у представителей азиатских народов она фиксируется приблизительно с одинаковой частотой с ювенильным идиопатическим артритом [5]. До 10-летнего возраста соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет примерно 4:3, однако с наступлением периода полового созревания существенно преобладают девочки — соотношение 4:1 [2, 4, 7]. По данным большинства исследователей, средний возраст развития заболевания — 11–12 лет, частота СКВ в зависимости от возраста колеблется от 0,48 на 100 тыс. у детей от 3 до 6 лет до 18,92 на 100 тыс. к 15–18 годам [2, 4]. Согласно данным последних исследований, при ювенильном дебюте больше семейная агрегация и выше частота рецидивов [8]. Пациенты, заболевшие до наступления пубертатного возраста, чаще имеют семейный анамнез, отягощенный по аутоиммунной патологии, что позволяет предположить связь особенностей клинической картины заболевания в этом возрасте с частичной незрелостью иммунной системы и более сильной генетической предрасположенностью к развитию СКВ [9].

Клинические проявления СКВ могут колебаться от незначительных до тяжелых, иметь волнообразное или непрерывно рецидивирующее течение. С учетом особенностей картины заболевания, широкого спектра клиниче-

ских проявлений [7] в детско-подростковом возрасте, на сегодняшний день остается актуальной проблема ранней диагностики СКВ.

В настоящем обзоре мы не ставим целью описать все возможные проявления СКВ и остановимся на наиболее частых и важных для диагностики особенностях клинической картины заболевания при ювенильном дебюте.

К числу первых симптомов СКВ нередко относятся общеконституциональные нарушения, включающие лихорадку и общее недомогание (37–100% пациентов), потерю массы тела (21–32%), лимфаденопатию (13–45%) [10, 11]. От 60 до 90% пациентов с ювенильным дебютом СКВ имеют поражение кожных покровов и слизистых оболочек [7, 12, 13]. «Визитной карточкой» СКВ со времен описания Rogerius является эритематозная, слегка приподнимающаяся над уровнем кожи незудящая сыпь, распространяющаяся на область переносицы и скул и напоминающая по форме крылья бабочки, которая возникает у 60–85% детей (рис. 1) [4, 10], может захватывать области подбородка и ушных раковин, но не распространяется на носогубные складки и не приводит к рубцеванию. Более чем у трети больных подобная сыпь фоточувствительная и в случае обострения болезни является предвестником системных проявлений. Кроме типичной эритемы на лице, при ювенильном дебюте, в отличие от взрослых пациентов, могут наблюдаться разнообразные кожные проявления заболевания [14, 15]. Для детей и подростков более характерно острое поражение кожи. Хроническое, дискоидное поражение (см. рис. 1, б) составляет не более 10%, по данным большого проспективного исследования, проведенного L. Hiraki и соавт. [10], но, в отличие от взрослых, очень часто сопровождается системными проявлениями. Риск прогрессирования при наличии дискоидной волчанки значительно выше у детей, чем у взрослых (23,5–26% против 5–10%) [15]. В детском возрасте чаще фиксируются изменения, специфичные для СКВ, тогда как у взрослых выше частота неспецифического поражения (феномен Рейно — 45% у взрослых и 12% у детей, livedo reticularis — 35 и 12% соответственно) [15].

Кроме поражения собственно кожи нередко отмечается вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки полости рта (см. рис. 1, в и г) и носа, которое может варьировать от гиперемии с небольшой отечностью до безболезненных язв твердого неба, мелких язв носовой перегородки и, редко, до перфорации носовой перегородки. Из-за местоположения и безболезненности этих поражений при малейшем подозрении на СКВ обязателен осмотр этих областей, который может существенно повлиять на верификацию диагноза.



Рис. 1. Поражение кожи и слизистых оболочек при СКВ у детей. а — типичная эритема в виде бабочки, хейлит; б — локализованная дискоидная сыпь; в — энантема; г — стоматит (собственные наблюдения)

Следует подчеркнуть, что в клинической практике при диагностике СКВ важно совместное обсуждение пациентов со специалистами-дерматологами, так как не всегда интерпретация кожных изменений является однозначной, несмотря на сходство внешних проявлений (рис. 2, а, б). В ряде случаев сыпь имеет настолько неспецифический характер, что ее природа может быть окончательно установлена лишь благодаря результатам морфологического исследования. Вместе с тем при высокоактивном васкулите следует учитывать возможные риски развития очага некроза в месте взятия гистологического материала, поэтому следует избегать биопсии кожи лица, а принятие решения о проведении биопсии должно быть максимально взвешенным.

По данным литературы, СКВ у детей и подростков является более агрессивным заболеванием, чем у взрослых: чаще встречаются поражение почек, нейропсихические проявления и гемолитическая анемия [16]. Частота нефрита на 1-м году заболевания при ювенильном дебюте составляет от 20 до 80%, в дальнейшем — 48–100% [3, 4, 14, 16]. Более чем у 90% пациентов детского возраста, имеющих поражение почек в рамках СКВ, в течение первых 2 лет после постановки диагноза развивается нефрит [10]. Нефрит не только чаще выявляется в этой возрастной категории, но и служит основным фактором, определяющим прогноз и смертность. Возможен моноорганный вариант дебюта в виде волчаночного нефрита, что наиболее актуально для подростков [17, 18]. Самым распространенным начальным проявлением нефрита служит микрогематурия (79%) с последующим присоединением протеинурии и нефротического синдрома (55%). Согласно классификации волчаночного нефрита, предложенной Международной ассоциацией нефрологов и нефропатологов, выделяют 6 классов волчаночного нефрита [19]. При длительном течении заболевания, как это было установлено в исследовании, проведенном V. Elliot и соавт. [20], возможен переход поражения из одного класса в другой в зависимости от частоты обострений, что приводит к развитию смешанного характера поражений, таких как, например, сочетание пролиферативного и мембранозного классов волчаночного нефрита. Снижение скорости клубочковой фильтрации и артериальная гипертензия выявляются примерно у половины пациентов с ювенильным дебютом СКВ (50 и 40% соответственно), однако острая почечная недостаточность как проявление нефрита наблюдается у детей и подростков достаточно редко (1,4%) [21]. С учетом современных возможностей терапии СКВ частота развития терминальной почечной недостаточности в последние десятилетия существенно снизилась, сохраняясь, тем не менее, на уровне 10–20% в течение первых 10 лет заболевания [22]. Следует учитывать, что в случае выполнения успешной трансплантации почки подобным пациентам может развиваться рецидив нефрита при обострении СКВ [23]. Кроме возможности развития нефрита, практикующему педиатру-ревматологу не стоит забывать, что изолированная лейкоцитурия может быть проявлением не только основного заболевания, но и присоединившейся урогенной инфекции. Следует учитывать также риск ятрогенного поражения почек на фоне проводимой терапии (например, геморрагический цистит при применении циклофосфана).

В последнее время значительное внимание уделяется нейропсихическим проявлениям СКВ. В рамках проявлений «нейролюпуса» описано 19 различных синдромов

с поражением центральной и периферической нервной системы [24]. У детей возможно развитие всех видов поражения нервной системы в рамках СКВ, которые выявляются у взрослых пациентов: головная боль (10–75%), когнитивные нарушения (12–55%), психозы (8–18%), депрессии (5–9%), двигательные нарушения (до 4%), судорожный синдром (5%), демиелинизирующие поражения (2–5%), миелопатия (1–2%), периферические невриты (3–5%) [7]. Частота поражения ЦНС на разных этапах заболевания варьирует от 20 до 95%. Согласно исследованию, проведенному S. Benseleg и E. Silverman [25], 40% детей с СКВ имеют поражение ЦНС в дебюте, до 70% — в течение первого года заболевания. Большинству пациентов свойственно наличие более чем одного проявления поражения ЦНС, при этом ряд авторов отмечают большую частоту нейропсихических проявлений заболевания у детей младшего возраста [26]. Ни одно из проявлений «нейролюпуса» не является высокоспецифичным. Так, например, депрессии за счет основного заболевания развиваются менее чем у 10–20% детей и подростков с нейролюпусом, при этом высока вероятность присоединения депрессии, имеющей вторичный характер на фоне тяжело протекающего основного заболевания [27]. Когнитивные нарушения, возникающие более чем у трети детей и подростков при СКВ, достаточно часто имеют ятрогенный генез и для грамотной интерпретации своего происхождения и коррекции требуют психологического динамического тестирования [28]. Когнитивные нарушения и спутанность сознания часто сопровождают психозы в рамках нейролюпуса. Для «волчаночных» психозов, в отличие от эндогенных, характерно сохранение элементов критики к своему состоянию, при этом нередко преобладают яркие зрительные и слуховые галлюцинации [25]. Нейропсихические нарушения у больных СКВ часто требуют дифференциации с развитием «стероидного» психоза на фоне высокодозовой глюкокортикоидной терапии. С целью определения взаимосвязи между симптомами поражения нервной системы и СКВ в 2015 г. был разработан и утвержден алгоритм, основанный на вероятностном балле, продемонстрировавший хорошую специфичность [29]. Следует отметить, что, согласно данным нейропсихологических исследований, у детей и подростков с СКВ уменьшены объемы серого вещества головного мозга, ответственные за социальные связи, язык и эмоциональную сферу

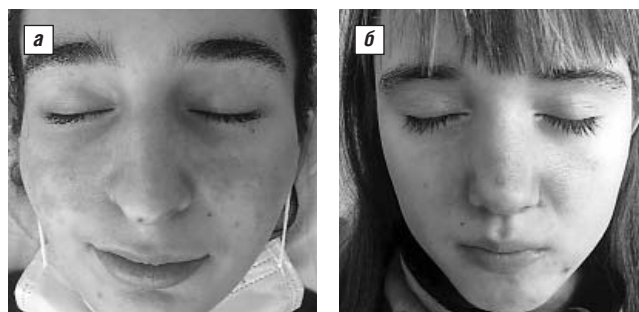


Рис. 2. Внешние проявления СКВ. а — пациентка 15 лет, по месту жительства диагностирован ювенильный хронический артрит, В27-ассоциированный полиартрит, диагноз СКВ верифицирован на 6-м году от дебюта заболевания; б — пациентка 14 лет, направляющий диагноз — СКВ, по результатам обследования установлен диагноз: красный атрофический фолликулит лица (собственные наблюдения)

[30], с чем отчасти могут быть связаны неадекватный комплаенс и сложности в социальной адаптации пациентов с ювенильным дебютом СКВ. Наличие психоневрологических проявлений СКВ нередко является определяющим при выборе терапии и требует тесного сотрудничества ревматологов, психиатров и неврологов, а острое появление психиатрической или неврологической симптоматики у пациента с СКВ диктует необходимость неотложных диагностических и лечебных мероприятий.

Вовлечение опорно-двигательного аппарата при СКВ у детей выявляется довольно часто, составляя от 60 до 80% [7], и может быть представлено поражением как суставов, так и мышечной системы. Нередко суставной синдром может быть ведущим проявлением заболевания на протяжении длительного времени; такие пациенты могут наблюдаться ревматологом с диагнозом ювенильного артрита, и достоверный симптомокомплекс СКВ возникает у них спустя месяцы и даже годы после дебюта. Типично развитие полиартрита с симметричным поражением мелких суставов кистей, локтевых, коленных, голеностопных

суставов (рис. 3, а), который, как правило, является неэрозивным и недеформирующим. Кроме артритов, нередко наблюдается развитие вторичных синовитов при множественных инфарктах костного мозга (как правило, в бедренных и большеберцовых костях), обусловленных как активностью самого заболевания, так и высокодозовой глюкокортикоидной терапией (см. рис. 3, б). При поверхностном расположении очага инфаркта характерно развитие остеонекрозов (см. рис. 3, в). Остеопоротическая спондилопатия с компрессией тел позвонков и вторичным радикулярным синдромом также может иметь сочетанный генез (см. рис. 3, г).

Многочисленные данные литературы [7, 8, 9, 16] свидетельствуют о том, что от 5–10 до 31% детей и подростков имеют поражение скелетной мускулатуры за счет миозита и/или дистальную полинейропатию за счет активности СКВ, хотя следует учитывать и возможность развития миопатического синдрома вследствие стероидной миопатии, возникающей на достаточно ранних сроках терапии ГК.

Согласно данным, полученным L.T. Hiraki и соавт. [31], серозит, а именно — перикардит и/или плеврит, встречается у 30% пациентов с ювенильной СКВ [31] и может протекать как в сочетании с лихорадкой, так и без нее. Серозит — одно из немногих проявлений СКВ, связанных со значительно повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [32]. При подозрении на перикардит требуется тщательный мониторинг состояния пациентов в связи с риском развития тампонады сердца в случае значительного выпота (рис. 4). Другие, более редкие сердечно-легочные проявления СКВ, включающие миокардит, неинфекционный эндокардит Либмана—Сакса, интерстициальный пневмонит, легочное кровоизлияние и легочную гипертензию, также относятся к числу жизнеугрожающих состояний и требуют быстрого и агрессивного лечения [33]. Развитие асептического перитонита описано менее чем у 10% пациентов детского возраста с СКВ.

Гематологические нарушения при ювенильной СКВ выявляются у 50–60% больных в дебюте заболевания [2, 3, 7, 8], на протяжении болезни их частота составляет от 35 до 100% [2, 7, 16]. Умеренная лейкопения (количество лейкоцитов $3,0\text{--}4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) служит наиболее распространенным гематологическим проявлением заболевания и обычно обусловлена лимфопенией ($<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$) или, значительно реже, нейтропенией. Стойкая лимфопения может быть признаком активного заболевания, нейтропения чаще возникает в результате лечения (например, во время лечения циклофосфамидом). Анемия может иметь различное происхождение: анемия хронического заболевания, которая является нормоцитарной и нормохромной, железодефицитная анемия или Кумбс-позитивная гемолитическая анемия. Риск развития гемолитической анемии в дебюте СКВ у детей выше, чем у взрослых (14 и 3% соответственно) [16]. Она чаще, чем у взрослых, сочетается с фебрильной лихорадкой, большой потерей массы тела и гепатоспленомегалией. Гемолитическая анемия сопровождается широким спектром геморрагических проявлений, включая менометроррагию, ко-

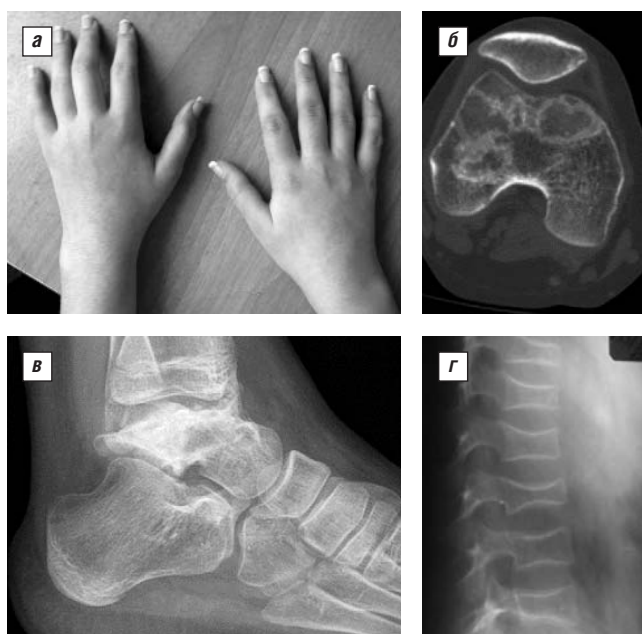


Рис. 3. Поражение опорно-двигательного аппарата при СКВ. а — симметричный полиартрит суставов кистей; б — множественные инфаркты костного мозга; в — остеонекроз блока таранной кости; г — остеопоротическая спондилопатия с компрессией тел позвонков (собственные наблюдения)

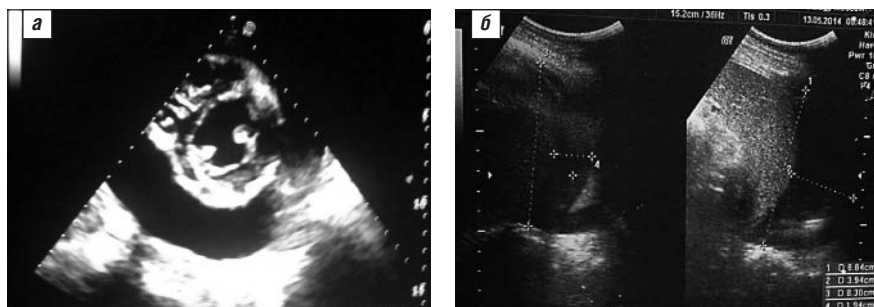


Рис. 4. Серозит при СКВ. а — перикардит с угрозой тампонады; б — плеврит (собственные наблюдения)

торая нередко выступает на первый план в клинической картине и может служить причиной длительного безуспешного лечения у гинекологов-эндокринологов. Тромбоцитопения, наблюдаемая у пациентов с ювенильной СКВ, охватывает спектр от умеренной ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) до тяжелой ($<10 \cdot 10^9/\text{л}$). С учетом возможности дебюта СКВ с тромбоцитопенией необходимо обследование пациентов с первичным диагнозом «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» на наличие маркеров аутоиммунитета, по крайней мере, антинуклеарного фактора.

К числу жизнеугрожающих осложнений СКВ, встречающихся у детей и подростков, относится вторичный синдром активации макрофагов (САМ), частота которого, по данным разных авторов, варьирует от 0,9 до 4,6% случаев [34, 35]. Диагноз САМ у пациентов с СКВ сложнее верифицировать, чем, например, при системном варианте ювенильного артрита, поскольку он может имитировать клинические признаки основного заболевания или его инфекционные осложнения, при этом САМ нередко развивается в дебюте заболевания, либо к его развитию приводит неадекватный объем, запаздывание терапии. Критерии САМ при СКВ были опубликованы группой экспертов в 2009 г. (табл. 1), для постановки диагноза необходимо присутствие хотя бы одного клинического и не менее двух лабораторных критериев [36]. Выполнение патогистологического исследования костного мозга показано только в сомнительных случаях.

Чаше других проявлений при САМ на фоне СКВ встречается сочетание тромбоцитопении, гиперферритинемии и лимфаденопатии, у пациентов детского возраста нередко отмечается поражение ЦНС, тогда как у взрослого контингента больных описана повышенная частота поражения сердца. Хотя в большинстве случаев при своевременной диагностике САМ достаточно назначения высоких доз глюкокортикоидов, тем не менее смертность составляет около 11% [36]. С учетом весомой роли гиперферритинемии при диагностике САМ, представляется необходимым подробнее остановиться на этом показателе. По данным литературы, около 23% пациентов с СКВ имеют гиперферритинемию, при этом сывороточный уровень ферритина в более активной стадии СКВ превышает таковой среди пациентов с СКВ в менее активной фазе заболевания и у больных ревматоидным артритом [37]. Гиперферритинемия при СКВ ассоциирована с серозитом, а также с тромбоцитопенией, высоким уровнем волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител и, таким образом, может служить одним из первых признаков вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) при СКВ [38, 39]. Индексы активности СКВ значительно выше у пациентов с гиперферритинемией [39, 40]. Наиболее высокие значения ферритина характерны для СКВ с катастрофическим АФС либо для вторичного САМ на фоне СКВ [40]. При анализе результатов клинико-лабораторного обследования можно выявить наиболее существенные различия при этих двух состояниях: при СКВ с катастрофическим АФС характерно нарастание СОЭ, тогда как при вторичном САМ, наоборот, отмечаются резкое снижение этого показателя и нарастание СРБ [41]. Гипофибриногенемия, не свойственная в целом СКВ, при САМ наблюдается в 78–89% случаев. К числу других признаков развивающегося САМ следует отнести быстрое нарастание гепатоспленомегалии, повышение уровней ферментов печени и значимый рост уровня триглицери-

дов [41]. В целом можно констатировать, что единый механизм формирования гиперферритинемии при СКВ может приводить к развитию разнообразных по выраженности и локализации осложнений этого заболевания, но равнозначно требующих своевременной диагностики и интенсификации терапии.

На примере развития САМ при СКВ отчетливо прослеживается многоплановость этого заболевания, которое не случайно относят к категории «великих имитаторов» — патологии с широким спектром неспецифических симптомов, что существенно осложняет диагностику и сроки верификации диагноза.

На этапе установления диагноза дифференциально-диагностический поиск проводится с широким кругом заболеваний:

- инфекционные заболевания;
- онкологические и онкогематологические заболевания;
- гематологические заболевания (гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственные тромбофилии);
- другие ревматические заболевания (системные васкулиты, первичный АФС, системный вариант ювенильного артрита, ювенильный дерматомиозит);
- лекарственная волчанка/поствакцинальный аутоиммунный синдром;
- болезни почек;
- воспалительные заболевания кишечника.

Для верификации диагноза СКВ как у взрослых, так и у детей на сегодняшний день используются классификационные критерии, исходно разработанные для исследовательских целей. Впервые для СКВ подобные критерии опубликованы Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) в 1982 г., в дальнейшем они были модифицированы в 1997 г. и нашли наиболее широкое применение как в клинических исследованиях, так и в реальной практике, в том числе педиатрической (табл. 2) [2].

Исследование М.В. Ferraz и соавт. показало, что критерии ACR 1997 г. имеют более чем 95% чувствительность и специфичность для СКВ с ювенильным дебютом [42].

Таблица 1 Критерии САМ при СКВ (2009)

Клинические критерии
Лихорадка ($>38^\circ\text{C}$)
Гепатомегалия (≥ 3 см от реберного края)
Спленомегалия (≥ 3 см от реберного края)
Геморрагические проявления (пурпура, повышенная кровоточивость, экхимозы)
Поражение ЦНС (возбудимость, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома)
Лабораторные критерии
Цитопения двух- или трехростковая (лейкоциты $<4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин <90 г/л или тромбоциты $<150,0 \cdot 10^9/\text{л}$)
Повышение АСТ (>40 ед/л)
Повышение ЛДГ (>567 ед/л)
Гипофибриногенемия ($<1,5$ г/л)
Гипертриглицеридемия (>178 мг/дл)
Гиперферритинемия (>500 мкг/л)
Данные патогистологического исследования
Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Так же как для установления диагноза СКВ во взрослом возрасте, в педиатрической ревматологии необходимо как минимум 4 из 11 предложенных критериев, однако строгое следование количественному соответствию критериям ACR приводит к «выпадению» больных с ранней или нетипичной формой болезни, и напротив, их переоценка может приводить к гипердиагностике СКВ. Проявления СКВ гораздо разнообразнее, и часто тяжесть заболевания, а соответственно, и выбор терапевтической тактики определяются проявлениями, не вошедшими в критерии, что особенно актуально для детского возраста [43]. В ряде случаев волнообразность течения СКВ требует наблюдения для подтверждения достоверного диагноза. Согласно исследованию, проведенному S.M. Benseler и E.D. Silverman [44], сроки верификации диагноза могут составлять от 1 мес до 3,3 года, медиана — 4 мес. По данным детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у 1/3 пациентов диагноз верифицирован через 6 мес и более после дебюта, максимальный срок от дебюта до момента установления диагноза составил 6 лет. На сроки верификации диагноза влияет и возможность моноорганного дебюта СКВ, который, по данным российских исследователей, наблюдается более чем в 20% случаев [17, 18]. Такие пациенты в течение длительного времени могут наблюдаться у гематологов, нефрологов, неврологов и других специалистов в зависимости от поражения тех или иных органов и систем.

На этапе установления диагноза недостаточно изученной, но прогностически значимой остается проблема «неполной волчанки» («pre-SLE», «preclinical lupus», «incomplete lupus erythematosus», «latent lupus», «lupus-like», «probable lupus», «undifferentiated connective tissue disease»), которая может обсуждаться у пациентов как взрослого, так и детского возраста с диагностическими значениями аутоантител и клиническими признаками, характерными для СКВ, но недостаточными для постановки диагноза (менее четырех), а также у лиц с повышенным генетическим риском развития СКВ, но без каких-либо критериев для верификации диагноза [45]. В исследовании G.S. Alarcon и соавт. [46] продемонстрировано, что от 15 до 80% пациентов с «неполной волчанкой» в дальнейшем имеют достоверный диагноз, нередко эта стадия СКВ развивается до перехода во взрослое состояние. По данным Европейского

мультицентрового исследования, из 122 пациентов с «неполной волчанкой» в течение 3 лет достоверным диагнозом стал у 20,5% [47]. Наиболее частыми проявлениями при «неполной волчанке» служат артриты, фотосенсибилизация, сыпь на скулах, конституциональные изменения, феномен Рейно, лейкопения, позитивный антинуклеарный фактор (АНФ); такие пациенты нуждаются в тщательном клинико-лабораторном мониторинге, исключении возможных провоцирующих факторов в виде инсоляции, стрессовых ситуаций, вакцинации и, при высоких титрах АНФ, в назначении аминохинолиновых препаратов [48]. При развитии достоверной СКВ в последующем такие пациенты имеют более тяжелые необратимые повреждения органов и систем [49].

В клинической практике по-прежнему актуальной остается проблема гипердиагностики СКВ, обусловленная недостаточными знаниями о специфических клинических проявлениях заболевания, зачастую «механическим» подходом к набору симптомов, часто разрозненных по времени, — гиперемия кожи лица, полиартралгии, субфебрилитет, потеря массы тела, кардиалгии, лейкопения, лейкоцитурия, «белок в моче», АНФ в низких титрах.

Существенным недостатком критериев ACR является отсутствие требований к определенному набору параметров; например, все четыре критерия могут быть только клиническими, а иммунологические — отсутствовать. С учетом этого, в 2012 г. группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) были предложены новые критерии диагностики СКВ (табл. 3), которые требуют обязательного наличия не менее четырех критериев, в числе которых обязательно должны быть хотя бы один иммунологический и хотя бы один клинический, что делает диагностику СКВ более точной и патогенетически обоснованной [50]. В новых критериях расширен перечень диагностически значимых клинических и иммунологических проявлений заболевания. Критерии SLICC на сегодняшний день вошли в педиатрическую практику, считаются более чувствительными, что способствует уменьшению числа диагностических ошибок, особенно на ранних этапах заболевания [51, 52].

При диагностике СКВ как во взрослой, так и в педиатрической практике основой является определение спектра антиядерных антител: АНФ, антител к нативной ДНК (анти-ДНК), рибонуклеопротеиду (РНП), антигену Смита (анти-Sm) и некоторых других. Следует помнить, что СКВ без иммунологических маркеров не существует, хотя в литературе прошлых лет (исследования 70–80-х годов XX столетия) можно встретить описания случаев АНФ-негативной СКВ [53–55]. Применение стандартизированных клеток Нер-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) в качестве субстрата для определения АНФ привело к хорошей стандартизации тестов, с заметным повышением чувствительности [56]. В целом, по данным литературы, нет никакой разницы между уровнями АНФ у детей и взрослых [16]. В исследовании, опубликованном В.С. Perilloux и соавт. [57], АНФ присутствует в сыворотке крови у 95–98% детей с СКВ. Выявление только АНФ в значениях выше референсных для данной лаборатории не является достаточным для диагностики или для мониторинга СКВ. АНФ имеет низкую специфичность в отношении этого заболевания, так как может быть положительным и в других условиях, включая инфекции, применение лекарственных препаратов, дру-

Таблица 2 Классификационные критерии СКВ ACR (1997)

1. Эритематозные высыпания
2. Дискоидная волчанка
3. Фотосенсибилизация
4. Язвы ротовой полости
5. Артриты
6. Серозит (перикардит, плеврит)
7. Поражение почек
8. Поражение ЦНС (судороги/психозы)
9. Гематологические нарушения:
• гемолитическая анемия с ретикулоцитозом,
• лейкопения $<4,0 \cdot 10^9$ /л (зарегистрированная 2 раза и более)
• тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9$ /л (при отсутствии приема лекарственных препаратов)
10. Иммунологические нарушения (анти-ДНК, анти-Sm, аФЛ, ложноположительная RW, BA)
11. Антиядерные антитела

гие аутоиммунные заболевания, или даже в популяции здоровых людей [58, 59]. Исследование J.M. Esdaile и соавт. [59] показало, что у 27% детей с положительным АНФ СКВ не развивалась на протяжении 7-летнего периода наблюдения. Следовательно, положительный АНФ, особенно в низких титрах, при отсутствии других клинических проявлений не является достаточным для диагностики СКВ.

Антитела к нативной ДНК (анти-ДНК) весьма специфичны для СКВ и выявляются примерно у 61–93% детей с активным заболеванием, ассоциируются с большей частотой люпус-нефрита [16, 60]. Дети, как правило, имеют анти-ДНК чаще, чем взрослые [16]. Соотношение между уровнем анти-ДНК в сыворотке крови и активности заболевания является спорным [58]. Однако большинство исследований показали связь между активным нефритом и уровнем этих антител в сыворотке [16]. Растущие титры могут быть предиктором обострения заболевания и свидетельствуют о необходимости более пристального наблюдения за ребенком [59]. Антиген Смита (анти-Sm) также весьма специфичен для СКВ, но обнаруживается только примерно у 50% пациентов [3]. Определение уровня сывороточного компонента входит в критерии SLICC 2012 г., полезно для оценки активности заболевания и может также служить дополнительным аргументом в пользу выбора более интенсивной схемы терапии, особенно для детей с люпус-нефритом, 90% которых имеют низкое содержание компонента. При эффективном лечении уровень компонента поднимается [60]. Согласно данным литературы, у больных СКВ с полным дефицитом C4 преобладают кожные проявления и невысокая активность нефрита, среди других иммунологических проявлений отмечается, как правило, наличие положительных анти-Ro-антител, низкие и даже нормальные значения анти-ДНК [61]. Вместе с тем следует помнить о возможности врожденного дефицита компонентов системы компонента у пациентов детского возраста. В этом случае при отчетливой положительной динамике на фоне терапии уровень компонента может оставаться низким. Таким образом, уровень сывороточного компонента не всегда может быть полезным для мониторинга активности СКВ у детей.

С учетом появления новых диагностических и терапевтических возможностей прогноз при СКВ с ювенильным дебютом значительно улучшился в последнее десятилетие, 10-летняя выживаемость составляет >90%, что сопоставимо с таковой у взрослых [2, 4, 62]. Среди основных причин смерти можно выделить поражение почек, высокую активность СКВ с быстрым формированием полиорганной недостаточности, тромбозы и инфекции [63]. Большой частотой тяжелых инфекций, уменьшающихся с возрастом начала заболевания, можно частично объяснить худшую выживаемость, наблюдаемую при развитии СКВ в предпубертатном периоде [63].

Обобщая все вышеизложенное, следует подчеркнуть, что СКВ — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое сложно диагностировать из-за мультиорганного поражения и гетерогенности клинических проявлений. О необходимости включить СКВ в круг дифференцируемых состояний следует помнить при обследовании детей, особенно девочек-подростков, с неспецифическими конституциональными нарушениями (усталость, лихорадка, миалгии, артралгии), при сочетании конституциональных

нарушений с лейкопенией, особенно лимфопенией, при тромбоцитопении с незначительными конституциональными особенностями и положительным АНФ, в случаях безуспешного лечения предполагаемой «инфекции», при сочетании артралгий, неспецифической сыпи, лихорадки, потери массы тела с мочевым синдромом, при наличии любого, не объяснимого другими причинами мультиорганного поражения.

От сроков верификации диагноза зависит прогноз, так как более агрессивное течение СКВ у детей и подростков как в самом дебюте, так и с течением времени приводит к большей частоте органических повреждений и смертности, чем при СКВ взрослых. Кроме того, необходимо помнить, что дети с СКВ сталкиваются с «детской проблемой» непредсказуемой, рецидивирующей болезни в пубертатный период, который и без того является сложным вре-

Таблица 3 Классификационные критерии СКВ SLICC (2012)

Клинические критерии	
1. Острое, активное поражение кожи	Сыпь на скулах Буллезные высыпания Токсический эпидермальный некроз Макулопапулезная сыпь Фотосенсибилизация Подострая кожная волчанка
2. Хроническая кожная волчанка	Классическая дискоидная сыпь Гипертрофические поражения кожи Панникулит Поражение слизистой оболочки Отечные эритематозные бляшки на туловище Капиллярит Дискоидная красная волчанка
3. Язвы слизистой оболочки	Ротовой полости Носовой полости
4. Нерубцовая алопеция	
5. Артрит	
6. Серозит	Плеврит (плевральный выпот или шум трения плевры) Перикардит (перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита)
7. Поражение почек	Протеинурия >0,5 г/сут Эритроцитурия/цилиндрурия >5
8. Нейропсихические поражения	Эпилептический приступ Психоз Моно/полиневрит Миелит Патология черепных нервов Острое нарушение сознания
9. Гемолитическая анемия	
10. Лейкопения Лимфопения	
11. Тромбоцитопения	
Иммунологические критерии	
1. Антиядерные антитела выше уровня диапазона референс-лаборатории	
2. Анти-ДНК выше уровня диапазона референс-лаборатории	
3. Наличие антител к ядерному антигену Смита (анти-Sm)	
4. Положительные антифосфолипидные антитела	
5. Низкий уровень компонентов комплемента (C3, C4, CP50)	
6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	

менем жизни, когда важны внешний вид, самооценка и поиск своего места в жизни. Признание этих специфических проблем ювенильной СКВ является ключом к оптимальному решению вопросов диагностики, грамотной оценки активности и подбора терапии у данного контингента больных. Долгосрочные результаты исследований СКВ с ювенильным дебютом ограничены, но в настоящее время интерес к этой работе стремительно возрастает и новые данные смогут стать основой для более индивидуального подхода к лечению СКВ у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rahman A, Isenberg A. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
2. Petty RE, Laxer RM. Systemic lupus erythematosus. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. P. 342-91.
3. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36:53-80. doi: 10.1016/j.rdc.2009.12.012
4. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2669-76. doi: 10.1002/art.34472
5. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:776-80.
6. Kurahara DK, Grandinetti A, Fujii LL, et al. Visiting consultant clinics to study prevalence rates of juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus across dispersed geographic areas. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):425-9.
7. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Ped Clin N Am*. 2012;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
8. Sinicato NA, Oliveira L, Lapa AT, et al. Familial aggregation of autoimmune diseases in childhood and adulthood systemic lupus erythematosus. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1392.
9. Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Influence of age at disease onset in the outcome of paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):779-84. doi: 10.1093/rheumatology/kep067
10. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152:550-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019
11. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596-604. doi: 10.1177/0961203307088006
12. Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, et al. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:142-6. doi: 10.1177/0961203306075385
13. Salah S, Lotfy HM, Sabry SM, et al. Systemic lupus erythematosus in Egyptian children. *Rheumatol Int*. 2009;29:1463-8. doi: 10.1007/s00296-009-0888-5
14. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8:287-92. doi: 10.1191/096120399678847786
15. Chiewchengchol D, Murphy R, Edwards SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestations in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Ped Rheumatol Online J*. 2015;13:1. doi: 10.1186/1546-0096-13-1
16. Hoffman IE, Lauwerys BR, de Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5. doi: 10.1136/ard.2008.094813
17. Карташева ВИ. Волчаночный нефрит у детей. Москва: Медицина; 1999. 192 с. [Kartasheva VI. *Volchanochnyi nefrit u detei* [Lupus nephritis in children]. Moscow: Meditsina; 1999. 192 p.]
18. Подчерняева НС. Волчаночный нефрит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(Прил. к №2 «Ревматические болезни»):66-75 [Podchernyaeva NS. Lupus nephritis in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2006;5(Suppl 2 «Revmaticheskie bolezni»):66-75 (In Russ.)].
19. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
20. Elliot V, Cairns T, Cook HT. Evolution of lesions over 10 years in a patient with SLE: flowchart approach to the new International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:184-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.027
21. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Paediatr Nephrol*. 1994;8:230-49. doi: 10.1007/BF00865490
22. Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS, et al. Trends in the Incidence, Demographics and Outcomes of End-Stage Renal Disease Due to Lupus Nephritis in the U.S., 1995–2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1681-8. doi: 10.1002/art.30293
23. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2097-108. doi: 10.1007/s00467-009-1137-6
24. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
25. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
26. Lopes SRM, Gormezano NW, Gomes RC, et al. Outcome of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
27. Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int*. 2009;29:1455-61. doi: 10.1007/s00296-009-0887-6
28. Williams TS, Aranow C, Ross GS, et al. Neurocognitive Impairment in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: Measurement Issues in Diagnosis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1178-87. doi: 10.1002/acr.20489

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

29. Bortoluzzi A, Scire CA, Bombardieri S, et al; Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):891-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu384
30. Knight A, Vickery M, Doshi J, et al. Regional Brain Gray Matter Volume Loss in Children and Adolescents with SLE. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1395
31. Hiraki LT, Beresford MW, Cleary AG, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):152-8. doi: 10.1191/0961203305lu2073oa
32. Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1642-8.
33. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):152-8. doi: 10.1191/0961203305lu2073oa
34. Morales PM, Jimenez BF, Yanes P, et al. Bone marrow (BM) with reactive histiocytosis (RH), hemophagocytosis and storage histiocytes (SH) in systemic lupus erythematosus [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1992;35 Suppl:S239.
35. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1686-91. doi: 10.1093/rheumatology/ken342. Epub 2008 Sep 9.
36. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: A multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3388-99. doi: 10.1002/art.24883
37. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:385-400. doi: 10.1196/annals.1398.044
38. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):83-4.
39. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):23-30. doi: 10.1007/s12016-011-8264-0
40. Agmon-Levin N, Rosario C, Katz BS, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013 Nov;22(13):1327-35. doi: 10.1177/0961203313504633. Epub 2013 Sep 13.
41. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185
42. Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, et al. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:83-7.
43. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
44. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:443-67. doi: 10.1016/j.pcl.2005.01.010
45. Costenbader KH, Schur PH. We Need Better Classification and Terminology for «People at High-risk of or in the Process of Developing Lupus». *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):593-6. doi:10.1002/acr.22484
46. Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):609-15. doi: 10.1002/art.20548
47. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
48. Olsen NJ, McAloose C, Carter J, et al. Clinical and Immunologic Profiles in Incomplete Lupus Erythematosus and Improvement with Hydroxychloroquine Treatment. *Autoimmune Dis*. 2016;2016:Article ID 8791629, 9 p. doi: 10.1155/2016/8791629
49. Stahl HC, Nived O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004;13(2):85-8. doi: 10.1191/0961203304lu477oa
50. Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
51. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May;32(3):440-4. Epub 2014 Mar 17.
52. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):241-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu278. Epub 2014 Aug 14.
53. Koller SR, Johnston CL Jr, Moncure CW. Lupus erythematosus cell preparation-antinuclear factor incongruity. A review of diagnostic tests for systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol*. 1976;66:495-505. doi: 10.1093/ajcp/66.3.495
54. McHardy KC, Horne CH, Rennie J. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus-how common? *J Clin Pathol*. 1982;35:1118-21. doi: 10.1136/jcp.35.10.1118
55. Gladman DD, Chalmers A, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor. *J Rheumatol*. 1978;5:142-7.
56. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:71-81.
57. Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, Gedalia A. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2000;19:200-3. doi: 10.1007/s100670050156
58. Deane PMG, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics*. 1995;95:892-5.
59. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum*. 1996;39:370-8. doi: 10.1002/art.1780390304
60. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:556-62. doi: 10.1002/art.23204
61. Leana W, Atkinson JP, Giclas PC. Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allerg Clin Immunol*. 2004;113:585-93. doi: 10.1016/j.jaci.2004.02.003
62. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008;17:314-22. doi: 10.1177/0961203307087875
63. Faco MM, Leone C, Campos LM, et al. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:993-1002. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000110

Вопросы для самоконтроля

1. В отличие от СКВ у взрослых, при ювенильном дебюте отмечается:
А. Более частое развитие ремиссии
Б. Чаше поражение почек, нейropsychические проявления и гемолитическая анемия
В. Редко развивается полиартрит
Г. Все вышеперечисленное верно
2. У детей возможен моноорганный дебют СКВ:
А. Верно
Б. Неверно
3. Низкий уровень сывороточного комплемента у детей при СКВ:
А. Входит в критерии SLICC 2012 г.
Б. Учитывается при оценке активности СКВ
В. Коррелирует с активностью люпус-нефрита
Г. Может быть проявлением врожденного дефицита компонентов системы комплемента
Д. Все вышеперечисленное верно
4. Выявление АНФ в высоком титре:
А. Однозначно свидетельствует в пользу СКВ
Б. Никогда не встречается при поствакцинальном аутоиммунном синдроме
В. Не является достаточным для диагностики или для мониторинга СКВ
5. Возможные варианты анемии при СКВ у детей:
А. Анемия хронического заболевания
Б. Железодефицитная анемия
В. Кумбс-позитивная гемолитическая анемия
Г. Все вышеперечисленное верно
6. Гиперферритинемия при СКВ:
А. Ассоциирована с серозитом, тромбоцитопенией, высоким уровнем волчаночного антикоагулянта и антикардиолипидных антител
Б. Может быть проявлением вторичного САМ
В. Характерна для присоединения системной инфекции
Г. Все вышеперечисленное верно
7. Для постановки диагноза согласно критериям SLICC 2012 г. необходимо:
А. Более четырех клинических критериев
Б. Более четырех иммунологических критериев
В. Наличие не менее четырех критериев, среди которых обязательно должен быть хотя бы один клинический и один иммунологический
8. К наиболее распространенным поражениям кожи при СКВ у детей относится:
А. Острое поражение кожи в виде эритематозной, слегка приподнимающейся, незудящей сыпи, распространяющейся на область переносицы и скул
Б. Хроническая дискоидная сыпь
В. Неспецифические проявления по типу феномена Рейно и livedo reticularis
9. Прогностически неблагоприятные факторы при ювенильном дебюте СКВ:
А. Возраст дебюта до 10 лет
Б. Поражение почек в дебюте
В. Мужской пол
Г. Поражение ЦНС
Д. Все вышеперечисленное верно
10. Нейролюпус при ювенильном дебюте СКВ:
А. Относительно частое проявление СКВ детского возраста, большинство пациентов имеют более одного проявления поражения ЦНС, является определяющим при выборе терапии
Б. Очень редко встречается при ювенильном дебюте СКВ, прогностически более неблагоприятен в старшей возрастной группе
11. Возможные причины мочевого синдрома при СКВ:
А. Нефрит как проявление активности заболевания
Б. Присоединение сопутствующей инфекции
В. Ятрогенное поражение
Г. Все вышеперечисленное верно
12. Типичный характер поражения опорно-двигательного аппарата при СКВ у детей:
А. Неэрозивный недеформирующий симметричный полиартрит
Б. Олигоартрит
В. Поражение аксиального скелета
Г. Все вышеперечисленное верно

Ответы — на с. 575

Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы

Бекетова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ 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: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 14.08.17



Бекетова Т.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения артериита Такаясу (АТ), прогресс в представлениях о механизмах заболевания и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологическую практику создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ГИБП, связанных с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Представлены два собственных наблюдения применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при АТ осложненного течения. Проанализированы результаты лечения ТЦЗ по данным предварительных исследований у 115 больных АТ, опубликованных в 30 источниках литературы, а также результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы по изучению безопасности и эффективности ТЦЗ у 18 больных рефрактерным АТ.

В одном собственном наблюдении с длительным анамнезом АТ осложненного течения контроль активности АТ и снижение дозы глюкокортикоидов в результате применения ТЦЗ способствовали благополучному течению беременности и родов. Во втором случае, с дебютом АТ и очаговым туберкулезом легких, назначение на фоне противотуберкулезных препаратов монотерапии ТЦЗ в течение 6 мес позволило контролировать АТ и добиться излечения туберкулеза.

Согласно данным предварительных исследований, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ, в том числе при рефрактерном течении. В соответствии с РПКИ безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающего лечения ТЦЗ выше, чем в группе плацебо (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,0596$). В связи с возможностью рецидива АТ у пациентов, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего метотрексата.

Применение ингибиторов ИЛ6 следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ при рефрактерном течении, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, что требует дальнейшего изучения с проведением более масштабных рандомизированных клинических испытаний. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, для стандартизации последующих клинических исследований ГИБП требуется совершенствование методов оценки эффективности лечения АТ, при этом мониторинг активности АТ должен включать комплексную оценку клинических данных, современных лабораторных биомаркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Ключевые слова: артериит Такаюсу; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536–548.

INNOVATIVE TREATMENTS FOR TAKAYASU'S ARTERITIS: A FOCUS ON INTERLEUKIN-6 INHIBITORS. THE AUTHORS' EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB AND A REVIEW OF LITERATURE

Beketova T.V.¹, Nasonov E.L.²

The need for further improvement of treatments for Takayasu's arteritis (TA), the progress in understanding the mechanisms of the disease, and the introduction of biological agents (BA) in rheumatology practice have created preconditions for developing a new TA pharmacotherapy using BA associated with interleukin 6 (IL-6) inhibition.

The authors describe their two own cases of tocilizumab (TCZ) use for complicated TA. They analyze the results of TCZ treatment by the data of preliminary trials in 115 patients with TA, which have been published in 30 literature sources, as well as the results of Phase III double-blind, randomized placebo-controlled trials (RPCTs) of the safety and efficacy of TCZ in 18 patients with refractory TA.

In one case with a long history of complicated TA, the control of TA activity and the reduction in the dose of glucocorticoids due to TCZ use contributed to the favorable course of pregnancy and labor. In the other case with the onset of TA and focal pulmonary tuberculosis (TB) treated with anti-TB drugs during TCZ monotherapy for 6 months could control TA and achieve TB cure.

Preliminary trials showed that TCZ treatment-induced remission or improvement was observed in 85% of patients with TA, including that with a refractory course. RPCTs indicated that the relapse-free survival after 6-month maintenance treatment with TCZ was higher than that in the placebo group (51 and 23%, respectively); but the differences failed to reach statistical significance ($p = 0.0596$). Due to the fact that a recurrence of TA can occur in patients treated with TCZ, it is appropriate to combine this drug with cytostatic drugs, methotrexate in particular.

The use of IL-6 inhibitors should be considered as a potentially effective and relatively safe innovative (off-label) treatment for refractory TA in patients with intolerance or contraindications to standard therapy, which requires further larger randomized clinical trials. Since now there is no universal imaging method that could provide comprehensive information on the status of vessels in TA; the standardization of future clinical trials of BAs requires the improvement of methods for evaluating the efficiency of treatment for TA; moreover, monitoring of disease activity should include a comprehensive assessment of clinical data, current laboratory biomarkers, and instrumental imaging techniques, primarily non-invasive ones.

Key words: Takayasu's arteritis; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for Takayasu's arteritis: A focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):536–548 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-536-548>

Артериит Такаюсу (АТ) — заболевание из группы системных васкулитов (СВ) с поражением крупных сосудов, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей [1].

Этиология АТ неизвестна, обсуждается влияние генетических факторов, при этом АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I класса, в отличие от другой формы СВ крупных сосудов — гигантоклеточного артериита (ГКА), который связывают с HLA II класса [2–4]. Промонстрирована связь АТ с HLA-Bw52, HLA-B39 [3, 5] и отмечено, что пациенты с аллелью HLA-B52 хуже отвечают на стандартное лечение иммунодепрессантами и нуждаются в назначении ГИБП [6].

Редкость АТ, вариабельность локализаций поражения [7] и отсутствие стандартных надежных инструментальных или лабораторных маркеров активности [8] объясняют отсутствие до недавнего времени контролируемых рандомизированных исследований при АТ. Основанное на результатах ретроспективных наблюдательных исследований стандартное лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, прежде всего метотрексатом (МТ) [9], может быть недостаточным для достижения полной устойчивой ремиссии АТ. Так, D. Freitas и соавт. [10] при инструментальном обследовании на фоне лечения ГК и МТ в 75% случаев выявляли прогрессирование заболевания с новой локализацией сосудистого поражения. По данным разных авторов, при снижении дозы ГК у 22–72% больных АТ развиваются рецидивы [11–13]. В свою очередь осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с основным заболеванием; кроме того, применение ГК существенно ограничено при вторичной артериальной гипертензии у больных с поражением почечных артерий.

У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику или стентирование, в случае протяженного стеноза с выраженным периаартериальным фиброзом или окклюзией выполняют шунтирование, другие реконструктивные операции, при этом хирургические вмешательства на сосудах не проводят в активную фазу АТ. Вместе с тем при рутинном обследовании активность заболевания может быть неочевидна, сегментарное воспаление сосудистой стенки порой протекает субклинически и не сопровождается лабораторной воспалительной активностью, что может приводить к неэффективности хирургического лечения. Так, по данным K. Maksimowicz-McKinnon и соавт. [13], несмотря на первоначально успешные результаты сосудистых операций, в дальнейшем рецидивирующий стеноз развивается в 78% случаев ангиопластики и у 36% больных после выполнения шунтирования/реконструктивного вмешательства. По результатам наблюдения M. Isobe и соавт. [14], через 3–6 лет после шунтирования окклюзия или рестеноз наблюдаются у 8–31% больных АТ.

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения АТ, прогресс в представлениях о ключевых механизмах патогенеза СВ и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии в последние годы создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ГИБП, прежде всего связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения АТ подтверждается присутствием выраженной экспрессии ИЛ6 в тканях аорты и крупных сосудов у больных АТ [15, 16] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ6 и его растворимого рецептора [16–21], при этом уровень сывороточного растворимого рецептора ИЛ6 кор-

релирует с активностью АТ [21]. Интересно, что, в отличие от АТ, при ГКА отмечена корреляция активности с ИЛ6, а не с его растворимыми рецепторами.

Начиная с 2008 г. [22] тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1, который селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ6, подавляя классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ6, успешно применяют для лечения отдельных случаев АТ, прежде всего рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания. Недавно представлены первые результаты небольшого японского двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы [23], в котором изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ.

Представляем два собственных наблюдения применения ТЦЗ при АТ осложненного течения с ограничением возможностей использования ГК и цитостатиков. ТЦЗ назначали после взвешенного анализа соотношения пользы и риска препарата, который для лечения АТ еще не лицензирован (off-label). Решение о применении ТЦЗ было одобрено комиссией ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по назначению терапии ГИБП.

Также проанализированы результаты применения ТЦЗ у 115 больных АТ по данным предварительных исследований, опубликованных в 30 доступных источниках литературы в виде небольших серий или отдельных наблюдений [6, 22, 24–51].

Приводим собственные наблюдения.

Пациентка 3., больна с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловатая эритема, артралгии. Через 12 лет, с 2008 г., присоединилась лихорадка до 39 °С, повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., головные боли, обмороки до 7 раз в сутки, онемение левой руки. В сентябре 2008 г. при обследовании во время первой беременности по данным доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен стеноз общей сонной артерии до 70%. Беременность прервана по медицинским показаниям.

При обследовании в декабре 2008 г. уровень С-реактивного белка (СРБ) — 34 мг/л, признаки гиперкоагуляции, при селективной ангиографии подтверждено наличие стеноза левой общей сонной артерии (СА) до 70%, наружной СА в устье — до 80%. Диагностирован АТ. В отделении сосудистой хирургии г. Чебоксары выполнено экплантопротезирование левой общей СА, после хирургического лечения состояние значительно улучшилось, но сохранялись слабость, онемение в левой руке. Терапия включала курантил и тромбо АСС.

В январе 2011 г., во время второй беременности, на сроке 6 нед диагностирована окклюзия протеза левой общей СА с сохранением кровотока по левой внутренней и наружной СА. Наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, возобновление обмороков, головокружения, онемение пальцев левой руки, нестабильное АД с повышением до 210/100 мм рт. ст. На протяжении всей беременности проводили лечение клексаном 40 мг/сут. С марта 2011 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

В сентябре 2011 г. — благополучные преждевременные роды на сроке 36 нед с родоразрешением кесаревым сечением. После родов отмечалась артериодиния, по данным цветового доплеровского УЗИ присоединился протяженный стеноз ле-

вой внутренней СА до 50%. Признаки поражения брюшной аорты и ее ветвей отсутствовали. Назначен преднизолон 30 мг/сут с плохой субъективной переносимостью, эпизодами повышения АД. МТ 10 мг после однократного введения отменен в связи с повышением уровней трансаминаз, тошнотой, диареей и назначен азатиоприн (АЗА) 100 мг/сут, лечение которым в дальнейшем также осложнялось диспепсией. Клексан 80 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, нарастали УЗ-признаки протяженного стеноза левой внутренней СА до 80%, присоединилось утолщение стенки левой наружной СА в устье.

В августе 2012 г. был присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом между первым и вторым введениями 2 нед, далее — 4 нед, последняя инфузия — в декабре 2012 г. Через месяц лечения ТЦЗ уровень СРБ — 1,8 мг/л, СОЭ — 9 мм/ч, тромбоциты — $349 \cdot 10^9/\text{л}$. В дальнейшем, несмотря на улучшение самочувствия и нормальный уровень СРБ, по данным доплеровского УЗИ, присоединяются окклюзии внутренней и наружной СА слева, признаки поражения артерий другой локализации отсутствовали. При исследовании генетических маркеров тромбофилии выявлены множественные гетерозиготные мутации в генах фибриногена γ , метиленфолатредуктазы, ингибитора активатора плазминогена I, тромбоспондина 4, гликопротеина 3 и гомозиготная мутация в гене эпокси-редуктазы витамина К.

В марте 2013 г. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко успешно выполнено подключично-общесонное протезирование с восстановлением магистрального кровотока по внутренней и наружной СА слева. В раннем послеоперационном периоде отмечен субфебрилитет, СРБ — 108 мг/л, тромбоциты — $644 \cdot 10^9/\text{л}$, гиперкоагуляция, прокальцитониновый тест отрицательный. При гистологическом исследовании артерий выявлены очаги склероза и гиалиноза, в интима диффузные лимфогистиоцитарные инфильтраты, сужение и деформация *vasa vasorum* с единичными лимфоцитарными инфильтратами, в периваскулярном пространстве — единичные лимфоциты и плазматические клетки. Лечение включало преднизолон 40 мг/сут, АЗА 75 мг/сут, клексан 120 мг/сут. В мае 2013 г. при обследовании: уровень СРБ — 0,9 мг/л, СОЭ — 14 мм/ч, тромбоциты — $470 \cdot 10^9/\text{л}$, по данным цветового доплеровского УЗИ, сосудистый протез проходим. Была возобновлена терапия ТЦЗ 8–6 мг/кг с интервалом в 4 нед, назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, который в дальнейшем был отменен из-за плохой субъективной переносимости, доза преднизолона постепенно снижена до 20 мг/сут. Через 6 мес, в ноябре 2013 г., на фоне стабильного отсутствия гиперпродукции СРБ и ИЛ6 при доплеровском УЗИ диагностирован тромбоз сосудистого протеза.

В декабре 2014 г. выполнена магнитно-резонансная (МР) ангиография, подтвердившая левостороннюю окклюзию общей СА, внутренней СА и наружной СА, без признаков поражения артерий другой локализации. В этот же период пациентка перенесла лапароскопическую холецистэктомию по поводу острого калькулезного холецистита.

В феврале 2015 г. рецидивировали выраженные герпетические высыпания на губах и правой щеке, при цветовом доплеровском УЗИ брахиоцефальных артерий — без отрицательной динамики, лабораторная воспалительная активность отсутствовала (СРБ — 4 мг/л, СОЭ — 9 мм/ч, тромбоциты — $230 \cdot 10^9/\text{л}$). В марте 2015 г. терапия ТЦЗ была прекращена. В апреле 2015 г. при цветовом доплеровском УЗИ брахиоцефальных артерий картина по-прежнему стабильна.

На фоне нерегулярных с 2008 г. менструаций в мае 2015 г. диагностирована третья беременность на сроке 16 нед, продолжено поддерживающее лечение метипредом 8–12 мг/сут и клексаном 40 мг/сут. В июне 2015 г. сохранялись нормальные значения тромбоцитов, СРБ, ИЛ6. В ноябре 2015 г. — благополучные своевременные роды на сроке 37 нед, родоразрешение кесаревым сечением.

Вскоре после родов, в декабре 2015 г., на фоне поддерживающего лечения метипредом 16 мг/сут возобновлена терапия ТЦЗ 8–6 мг/кг с интервалом 4 нед, продолжавшаяся по апрель 2016 г. После инфузий ТЦЗ отмечалась проходящая выраженная слабость. В июне 2016 г. при доплеровском УЗИ брахиоцефальных сосудов отрицательная динамика отсутствовала, доза метипреда снижена до 12 мг/сут.

В представленном наблюдении с длительным естественным течением АТ (15 лет без иммуносупрессивной терапии) и присутствием генетических маркеров тромбофилии эффект повторных курсов ТЦЗ сложно оценить. С одной стороны, развился тромбоз с полной окклюзией ранее установленного протеза, на что могло оказывать влияние наличие множественных мутаций генов факторов свертывания крови. С другой стороны, отсутствие поражения артерий другой локализации, улучшение самочувствия, нормализация уровня СРБ на фоне лечения ТЦЗ свидетельствуют об эффективном подавлении воспалительного процесса, что, несомненно, способствовало благополучному исходу беременности и родов.

У пациентки М., 22 лет, с апреля 2012 г. после респираторной инфекции сохранялся кашель, при обследовании в мае 2012 г. в ЦНИИ туберкулеза РАМН диагностирован очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, назначено лечение пиразинамидом, рифампицином, этамбутолом. Вскоре присоединились общая слабость, повышение температуры тела до 38 °С, боли в верхних конечностях, головные боли, однократно обморок. При обследовании АД справа — 85 мм рт. ст., слева — 70 мм рт. ст., уровень СРБ — 21,2 мг/л, при доплеровском УЗИ — картина двусторонних стенозов общих СА до 40–45%, подключичных артерий — до 55–70%.

С февраля 2013 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Диагностирован АТ. В марте 2013 г. после совместного консилиума с фтизиатрами ЦНИИ туберкулеза, в связи с резким ограничением возможностей применения ГК и потенциально более благоприятным профилем безопасности, присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом 4 нед, всего 6 инфузий, до августа 2013 г. В результате лечения отмечен положительный эффект с исчезновением лихорадки, значительным уменьшением боли в руках, отсутствием обмороков, нормализацией уровня СРБ.

С сентября 2013 г., через 2 мес после последней инфузии ТЦЗ, — прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде общей слабости, повышения температуры тела до 38 °С, миалгий, одышки, сердцебиений, головных болей. При обследовании в ЦНИИ туберкулеза при компьютерной томографии (КТ) — картина плевроапикальных спаек и локального фиброза в сегменте S_{II} правого легкого, проба Манту отрицательная, констатировано излечение от туберкулеза.

В ноябре 2013 г. при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: СРБ — 32,5 мг/мл, СОЭ — 38 мм/ч, тромбоциты — $354 \cdot 10^9$ /л, при доплеровском УЗИ — признаки прогрессирования АТ (табл. 1) с присоединением стеноза брахиоцефального ствола, внутренних СА, правой наружной СА, прогрессированием стеноза общих СА, правой подключичной артерии, утолщение стенок брюшной аорты и ее основных висцеральных ветвей без признаков стеноза, но отмечено восстановление магистрального кровотока в левой подключичной артерии (до лечения ТЦЗ стеноз — 55%). Диагностирован рецидив АТ с прогрессированием стеноза и появлением новых участков поражения.

Индукционное лечение АТ продолжено ритуксимабом (РТМ) суммарно 2 г (с премедикацией метипредом 500 мг) в сочетании с фраксипарином, затем Тромбо АСС и превентивным назначением моксифлоксацина 400 мг/сут с положительным эффектом, улучшением самочувствия и небольшой положительной динамикой через 3 мес по данным доплеровского УЗИ брахиоцефальных сосудов (см. табл. 1). В феврале 2014 г. при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) / КТ получены свидетельства воспалительных изменений в стенках СА с обеих сторон, брахиоцефального ствола, подключичных артерий с обеих сторон, всех отделов грудной аорты. Из-

Таблица 1 Динамика изменений в брахиоцефальных артериях на фоне последовательного лечения ТЦЗ и РТМ у пациентки М. (собственное наблюдение)

Локализация поражения	До лечения ТЦЗ (март 2013 г.)	Через 3 мес после отмены ТЦЗ, до РТМ (ноябрь 2013 г.)	Через 3 мес после лечения РТМ (март 2014 г.)	Через 6 мес после лечения РТМ (июнь 2014 г.)
Брахиоцефальный ствол	—	Стеноз 50–55%	Стеноз 40–45%	Стеноз 30%
Общая СА:				
справа	Стеноз 45%	Стеноз 80%	Стеноз 80–85%	Стеноз 65–70%
слева	Стеноз 40%	Стеноз 65%	Стеноз 50%	Стеноз 45%
Внутренняя СА:				
справа	—	Стеноз 65–70%	Стеноз 70–75%	Стеноз 60%
слева	—	Стеноз 35%	Стеноз 35%	Стеноз 50%
Наружная СА:				
справа	—	Стеноз 40%	Стеноз 50%	Стеноз 50%
слева	—	—	Стеноз 35%	Стеноз 50%
Подключичная артерия:				
справа	Стеноз 55%	—	Стеноз 40–45%	—
слева	Стеноз 70%	Стеноз 85%	Стеноз 70%	—
Подмышечная артерия:				
справа	—	Стеноз 30–40%	Стеноз 30–35%	—
слева	—	Стеноз 60%	Стеноз 50%	—

менения в брюшном отделе аорты и ее ветвях отсутствовали. Через 6 мес после назначения РТМ при доплеровском УЗИ отмечена дальнейшая положительная динамика с восстановлением магистрального кровотока в подключичных и подмышечных артериях, уменьшением стеноза брахиоцефального ствола, правой внутренней СА.

Несмотря на недостаточный эффект монотерапии ТЦЗ, несомненным доказательством его эффективности является, с одной стороны, восстановление магистрального кровотока в правой подключичной артерии, что сопровождалось улучшением самочувствия с нормализацией температуры тела, исчезновением болей в руках и отсутствием обмороков, снижением СРБ, а с другой — отрицательная динамика вскоре после прекращения инфузий ТЦЗ. Недостатком наблюдения стало отсутствие данных инструментального исследования сосудов перед отменой ТЦЗ, связанное с проживанием пациентки в отдаленном регионе. Контроль активности АТ с исключением ГК и цитостатиков на фоне терапии ТЦЗ позволил добиться излечения туберкулеза легких. Таким образом, общий эффект терапии в данном случае можно рассматривать как положительный, но определенно недостаточный.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных артериитом Такаясу по данным предварительных исследований

В 30 литературных источниках [6, 22, 24–51] были обнаружены сообщения в общей сложности о 115 больных АТ, получавших лечение ТЦЗ, как правило, для индукции ремиссии. Большинство публикаций содержали единичные наблюдения, в четырех исследованиях представлены небольшие серии из 10–16 пациентов [32, 40, 43, 50]. ТЦЗ применяли, как правило, в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед, длительностью от 1 до 45 мес. Основные сведения о пациентах из предварительных исследований и двух собственных наблюдений представлены в табл. 2. В большинстве случаев это были женщины, возраст которых варьировал от 6 до 63 лет (в среднем — 28 лет), с длительностью заболевания от 3 мес до 15 лет (в среднем — 4 года).

Из 117 пациентов 103 (88%) имели рефрактерное течение АТ, в 10 (8,5%) случаях ТЦЗ назначали в качестве препарата первой линии. Помимо ГК до назначения ТЦЗ у 3/4 больных применяли цитостатики или другие ГИБП, наиболее часто — ингибиторы ФНО α , МТ, ММФ, ЦФ, реже — АЗА, в единичных случаях — РТМ, АНА, ЦсА, ТАК, СИР. О предшествующем лечении ингибиторами ФНО α сообщают 19 источников, преобладал ИНФ, реже назначали АДА или ЭТЦ. Для оценки эффективности лечения использовали различные инструментальные методы визуализации, острофазовые показатели (СОЭ, СРБ), клинические данные.

В результате лечения ТЦЗ в большинстве случаев (99 из 117; 84,6%), отмечен полный (ремиссия) или частичный (улучшение) ответ, в том числе подтвержденный результатами инструментальных исследований. В шести случаях, включая одно собственное наблюдение, можно говорить о полной или частичной эффективности монотерапии ТЦЗ [27, 28, 36]. Лечение ТЦЗ сопровождалось снижением уровня СРБ с 27 (1–127) до 2 (0–111) мг/л [значения представлены в виде: среднее (min–max)]. В большинстве случаев была уменьшена доза преднизолона с 20 (3,75–80)

до 5 (0–35) мг/сут, в том числе примерно у каждого десятого пациента ГК были отменены, как и цитостатики в каждом втором случае.

Рецидивы АТ в период лечения ТЦЗ или непосредственно вскоре после его отмены отмечены у 16 (14,5%) больных, что могло сопровождаться высокой лабораторной воспалительной активностью [42]; в ряде случаев рецидив сочетался с положительной динамикой на отдельных участках пораженных сосудов. Отмечено развитие рецидива после перевода на подкожный способ введения ТЦЗ [49] или после увеличения интервала между инфузиями ТЦЗ.

Случаи неэффективного применения ТЦЗ описаны в семи источниках у 18 пациентов [6, 33, 35, 40, 43, 46, 50], при этом присутствовала тенденция к длительному анамнезу заболевания (4–8 лет), в большинстве сообщений (в пяти из семи) ранее применяли ингибиторы ФНО α .

Среди доступных для анализа из 18 источников 35 случаев назначения ТЦЗ после лечения ингибиторами ФНО α полная или частичная эффективность отмечена у 30 (85,7%) больных, что было сопоставимо с результатами общей группы. В трех случаях после применения ингибиторов ФНО α активная стадия АТ протекала без повышения уровня СРБ, при этом последующая эффективность ТЦЗ была подтверждена результатами инструментального обследования [47–49].

НР на фоне лечения ТЦЗ отмечены в 29,2% (33 из 113) проанализированных случаев АТ, в том числе серьезные НР — у 15%, среди последних преобладали инфекции (у 8% пациентов), чаще респираторные; случаи туберкулеза отсутствовали. В единичных наблюдениях серьезными НР были панкреатит, кожные высыпания, рак молочной железы. У трех пациентов в одном исследовании [50] после первой инфузии ТЦЗ отмечена выраженная боль в шее (каротидия), послужившая причиной отмены лечения. В 5 случаях (4,3%) на фоне лечения ТЦЗ развилась нейтропения [31, 37, 40, 41, 48], в том числе у двух больных она была расценена как тяжелая, у одной пациентки отмечена тромбоцитопения. Повышение уровней трансаминаз описано у четырех больных, что у одного из них отнесено к серьезным НР. У 11 из 117 пациентов (9,4%) лечение ТЦЗ было прекращено из-за НР или неэффективности. Летальные исходы отсутствовали.

Таким образом, по данным проведенного анализа объединенной когорты из 117 больных АТ преимущественно рефрактерного течения, в результате лечения ТЦЗ в 84,6% случаев была достигнута ремиссия или отмечена положительная динамика, в том числе при инструментальном исследовании сосудов, что сочеталось с удовлетворительным профилем безопасности лечения, невысокой частотой серьезных НР (15%). Вместе с тем при назначении ТЦЗ по-прежнему не решена проблема рецидивов, которые на фоне лечения ТЦЗ наблюдались в 14,5% случаев АТ.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных артериитом Такаясу в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы

В двойном слепом РПКИ III фазы, представленном японскими исследователями, изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ [23]. В группы ТЦЗ и плацебо (ПЛ) были включены по 18 больных АТ со средней длительностью за-

Таблица 2 Эффективность и безопасность ТЦЗ при АТ, по данным предварительных исследований

№ п/п	Авторы, год, источник	Число больных (вариант АТ)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	СРБ до ТЦЗ, мг/л	Предшествующая терапия		Лечение ТЦЗ, доза, длительность	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время завершения терапии ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*		НР	
						ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			серьезные	другие
1.	Nishimoto N. и соавт., 2008 [22]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	20	5	126	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ЦсА, ММФ	4–8 мг/кг, 45 мес	0	1/1, 7,5 мг	0/1	1/1 – эффе- ктивно	Нет	Нет	1/1, 1 – вирусная инфекция
2.	Seitz M. и соавт., 2011 [24]	2 (2 – рефрак- терный АТ)	33,5	4,8	45,5	2/2, 35 мг	1/2, 1 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	<3	2/2, 6,25 мг	0/2	2/2 – эффе- ктивно, 1 – рецидив	Нет	Нет	Нет
3.	Bavo Mancho B. и соавт., 2012 [25]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	6	3	127	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, ЭТЦ, ИНФ, ММФ	8 мг/кг, 24 мес	0	0/1	1/1, ММФ	1/1 – эффе- ктивно	Нет	Нет	Нет
4.	de Kruit M. и соавт., 2012 [26]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	63	3,5	Н.д.	1/1, 3,75 мг	1/1, МТ, АЗА, ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	<5	1/1, 5 мг	1/1, АЗА	1/1 – эффе- ктивно	1/1, 1 – абсцесс легкого	Нет	Нет
5.	Unizony S. et al., 2012 [27]	2	41,5	2,3	12	1/2, 5 мг	1/2, 1 – ИНФ	8 мг/кг, 9,5 мес	3	0/2	0/2	2/2 – эффе- ктивно	Нет	Нет	Нет
6.	Salvarani C. и соавт., 2012 [28]	2 (1 – рефрак- терный АТ)	30,5	0,6	40,2	1/2, 12,5 мг	1/2, 1 – МТ	8 мг/кг, 8,5 мес	0,5	0/2	2/2, МТ	2/2 – эффе- ктивно	Нет	Нет	Нет
7.	Salvarani C. и соавт., 2012 [29]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	28	3	72	1/1, 10 мг	1/1, МТ, АДА, ММФ, ИНФ	8 мг/кг, 6 мес	0	1/1, 5 мг	1/1, 1 – ММФ	1/1 – эффе- ктивно	Нет	Нет	Нет
8.	Bredemeier M. и соавт., 2012 [30]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	28	6	66	1/1, 30 мг	1/1, МТ, ЦФ, ММФ, ИНФ, АДА	4–8 мг/кг, 12 мес	3	1/1, 5 мг	1/1, МТ	1/1 – эффе- ктивно, 1 – рецидив	Нет	1/1, 1 – повы- шение уровней трансаминаз	1/5, 1 – нейтропения
9.	Abisror N. и соавт., 2013 [31]	5 (5 – рефрак- терный АТ)	52	Н.д.	Н.д.	5/5, н.д.	5/5, 3 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ЦФ, 1 – ИНФ	Н.д., 6–24 мес	Н.д.	Н.д.	Н.д.	5/5 – эффе- ктивно, 2 – рецидив	Нет	Нет	1/5, 1 – нейтропения
10.	Goel R. и соавт., 2013 [32]	10 (9 – рефрак- терный АТ)	24,5	2,1	14,9	9/10, 24 мг	10/10, 8 – ММФ, 1 – АЗА, 1 – МТ	8 мг/кг, 8 мес	7,8	8/10, 5,4 мг	3/10, 3 – ММФ	10/10 – эффе- ктивно, 3 – рецидив	Нет	1 – сыпь, 1 – повышение уровней трансаминаз, 2 – инфекции (респираторная, мочевая)	4/10, 1 – сыпь, 1 – повышение уровней трансаминаз, 2 – инфекции (респираторная, мочевая)
11.	Xenitidis T. и соавт., 2013 [33]	2 (2 – рефрак- терный АТ)	33	5,7	51	1/2, 10 мг	2/2, 2 – МТ, 1 – АЗА, 2 – ЦФ, 2 – ИНФ, 1 – АДА	Н.д.	0	1/2, н.д.	1/2, МТ	0/2 – эффе- ктивно (нет ремиссии)	1/2, 1 – респираторная инфекция	1/2, 1 – простуда	1/2, 1 – простуда
12.	Nakaoka Y. и соавт., 2013 [34]	4 (4 – рефрак- терный АТ)	Н.д.	3,8	13,7	4/4, 21,3 мг	2/4, 1 – ЦФ, 1 – АЗА, 1 – МТ, 1 – ЦсА, 1 – ММФ	8 мг/кг, 25 мес	0,4	2/4, 1,5 мг	3/4, 3 – МТ	4/4 – эффе- ктивно, 1 – рецидив	Нет	Нет	Нет

Продолжение табл. 2

№ п/п	Авторы, год, источник	Число больных (вариант АТ)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	Предшествующая терапия		Лечение ТЦЗ, доза, длительность	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время завершения терапии ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*	НР	
					ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП		серьезные	другие
13.	Tombetti E. и соавт., 2013 [35]	7 (7 – рефрак- терный АТ)	Н.д.	5,5	7/7, 10 мг	7/7, МТ, ЦФ, АЗА, ЦсА, ММФ, АДА, ИНФ, АНА, РТМ, СИР	Н.д., 14 мес	Н.д.	Н.д., 6,2 мг	Н.д.	4/7 – эффективно, 2 – отмена ТЦЗ (неэффективно или НР)	3/7, 1 – сыпь, 2 – респираторная инфекция, 1 – повышение уровней трансаминаз	Нет
14.	Canas C. и соавт., 2014 [36]	8 (5 – рефрак- терный АТ)	31	4,5	5/8, 50 мг	5/8, 3 – цитостатики (МТ, АЗА, ЦсА), 2 – ИНФ	8 мг/кг, 18 мес	Н.д.	8/8, 6,25 мг	3/8, МТ, АЗА	8/8 – эффективно, 1 – рецидив	Нет	Нет
15.	Lorigera J. и соавт., 2014 [37]	7 (7 – рефрак- терный АТ)	41	Н.д.	7/7, 40 мг	7/7, 5 – МТ, 2 – ЦФ, 2 – ММФ, 2 – АЗА, 1 – ЭПЦ, 4 – ИНФ, 2 – АДА	8–4 мг/кг, 12 мес	0	7/7, 5 мг	Н.д.	7/7 – эффективно, 1 – рецидив, 1 – отмена ТЦЗ (НР)	1/7, 1 – нейтропения тромбоци- топения	1/7, 1 –
16.	Youngstein T. и соавт., 2014 [38]	3 (3 – рефрак- терный АТ)	22,3	15	3/3, 5–40	3/3, 3 – МТ, 1 – ИНФ, 1 – ММФ, 1 – АЗА	8 мг/кг, 1–19 мес	<5	2/3, 5 мг	1/3, МТ	3/3 – эффективно, 1 – отмена ТЦЗ (НР)	1/3, 1 – панкреатит	Нет
17.	Schiavon F. и соавт., 2014 [39]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	20	2	1/1, 25 мг	1/1, МТ	8 мг/кг, 21 мес	Н.д.	1/1, 5 мг	1/1, МТ	1/1 – эффективно	Нет	Нет
18.	Mekinian A. и соавт., 2015 [40]	14 (11 – рефрак- терный АТ)	42	Н.д.	11/14, 12,5 мг	8/14, МТ, АЗА	8 мг/кг, 24 мес	2	4/7*, 4,5 мг	4/7**	9/14 – эффективно, 2 – рецидив, 4 – отмена ТЦЗ (неэффективно или НР)	3/14, 1 – абсцесс зуба, 1 – рак молочной железы, 1 – нейтропения	Нет
19.	Osman M. и соавт., 2015 [41]	3 (2 – рефрак- терный АТ)	18–35	0,25–3,3	3/3, 20–80 мг	Н.д., МТ, АЗА, РТМ	Н.д., 6 мес	Н.д.	Н.д., 0–35 мг	Н.д., АЗА	3/3 – эффективно	Нет	3/3, 1 – нейтропения, 2 – повышение уровней трансаминаз
20.	Arita Y. и соавт., 2015 [42]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	29	2	1/1, 18,75 мг	0/1	8 мг/кг, 18 мес	<5	1/1, 3 мг	0/1	1/1 – эффективно, 1 – рецидив	Нет	Нет
21.	Novikov P. и соавт., 2015 [43]	10 (10 – рефрак- терный АТ)	23,5	4	10/10, 30 мг	10/10, МТ, АЗА, 3 – ингибиторы ФНО	8 мг/кг, 6 мес	0,8	10/10, 9,5 мг	Н.д.	7/10 – эффективно, 2 – рецидив	3/10, 2 – пневмония, 3 – карото- гнойный бронхит	3/10, 3 – карото- гнойный бронхит
22.	Kostina Y. и соавт., 2015 [44]	1 (1 – рефрак- терный АТ)	<17	Н.д.	1/1	1/1, цитостатики	Н.д.	<5	Н.д.	Н.д.	1/1 – эффективно	Нет	Нет

Окончание табл. 2

№ п/п	Авторы, год, источник	Число больных (вариант AT)	Средний возраст больных, годы	Средняя длительность болезни, годы	Предшествующая терапия		Лечение	СРБ после ТЦЗ, мг/л	Лечение во время терапии ТЦЗ		Общая эффективность лечения ТЦЗ (полная и частичная), рецидивы*		НР	
					ГК, доза, ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			ГК, доза, ПРЕД	цитостатики, другие ГИБП			серьезные	другие
23.	Martin Guillen S. и соавт., 2016 [45]	1 (1 – рефрактерный AT)	63	4	1/1, 15 мг	1/1, АЗА, ММФ	Н.д.	Н.д.	1/1, 10 мг	Н.д.	1/1 – эффективно	Нет	Нет	Нет
24.	Ahmed M. и соавт., 2016 [46]	1 (1 – рефрактерный AT)	50	8	1/1	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ИНФ, ЭТЦ	Н.д., 6 мес	111	1/1	1/1	0/1 – эффективно	Нет	Нет	Нет
25.	Spira D. и соавт., 2016 [47]	2 (2 – рефрактерный AT)	32	Н.д.	2/2	2/2, 2 – ЦФ, 1 – МТ, 1 – ИНФ, 1 – АДА	Н.д.	5,5–0,1	Н.д.	1/2, ЛЕФ	2/2 – эффективно	Н.д.	Н.д.	Н.д.
26.	Vinicki J. и соавт., 2017 [48]	1 (1 – рефрактерный AT)	19	Н.д.	1/1, 30 мг	1/1, МТ, АДА	8 мг/кг, >24 мес	2	1/1, 5 мг	1/1, н.д.	1/1 – эффективно	Нет	1/1, 1 – нейтропения	Н.д.
27.	Ohigashi H. и соавт., 2017 [6]	2 (2 – рефрактерный AT)	Н.д.	Н.д.	2/2	2/2, 2 – цитостатики, 2 – ИФН, 2 – ЭТЦ	8 мг/кг, н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	1/2 – эффективно	Н.д.	Н.д.	Н.д.
28.	Iwagaitu S. и соавт., 2017 [49]	1 (1 – рефрактерный AT)	19	4	1/1, 20 мг	1/1, МТ, ЦФ, АЗА, ИНФ, ТАК	8 мг/кг, 20 мес	0,03	0/1	1/1, МТ, ТАК	1/1 – эффективно	Нет	Нет	Нет
29.	Zhou J. и соавт., 2017 [50]	16 (15 – рефрактерный AT)	26,5	Н.д.	15/16	Н.д.	8 мг/кг, 13 мес	0,6	Н.д.	Н.д.	13/16 – эффективно, 3 – отмена ТЦЗ (НР)	4/16, 1 – мочевого инфицирования, 3 – сильная каротодия	Нет	Нет
30.	Batu E.D. и соавт., 2017 [51]	4 (3 – рефрактерный AT)	15,5	2,5	4/4, 10 мг	3/4, 3 – ЦФ, 2 – МТ, 1 – АЗА, 1 – ЭТЦ	9,5 мес	3	4/4, 5 мг	0/4	4/4 – эффективно	Нет	Нет	Нет
31.	Собственное наблюдение	2 (1 – рефрактерный AT)	25	0,8–15	1/2, 40 мг	1/2, 1 – АЗА, 1 – ММФ	8–6 мг/кг, 4–15 мес	2	1/2, 15 мг	0/2	2/2 – эффективно, 2 – рецидив	Нет	1/2, 1 – герпес, 1 – слабость	1/2, 1 – герпес, 1 – слабость
Итого...		117 (103 – рефрактерный AT; 88%)												

Лечение ТЦЗ эффективно (полностью или частично) у 84,6% (99/117) больных AT.

Рецидивы – у 17/117 (14,5%).

Отмена ТЦЗ (из-за неэффективности или НР) у 11/117 (9,4%)

Примечание. * – рецидив в период курса терапии ТЦЗ или вскоре после его отмены, ** – у 7 пациентов, прослеженных в течение 12 мес. НР – нежелательные реакции, ПРЕД – преднизолон, ЦФ – циклофосфан, ЦсА – циклоспорин А, ЛЕФ – лефлуномид, ТАК – такролимус, ЭТЦ – этанерцепт, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, АНА – анакинра, СИР – сиролimus, ФНОα – фактор некроза опухоли α, н.д. – нет данных.

болевания 3,3 и 2,9 года соответственно. За неделю до ран-домизации все пациенты находились в ремиссии, средняя доза ПРЕД составляла 0,52–0,57 мг/кг в сутки. Поддерживающую терапию ТЦЗ назначали еженедельно подкожно в дозе 162 мг, через месяц лечения дозу ПРЕД быстро снижали, на 10% в неделю. Рецидивы были диагностированы у 8 (44,4%) больных, получавших ТЦЗ, и у 11 (61,1%) в группе ПЛ, скорость развития рецидива от начала лечения в группах достоверно не различалась, в группе ПЛ рецидивы протекали тяжелее. Безрецидивная выживаемость (по Каплану–Мейеру) через 6 мес лечения ТЦЗ была выше, чем в группе ПЛ (50,6 и 22,9% соответственно), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,0596$). НР отмечены у 14 из 18 пациентов (77,8%) в группе ТЦЗ, в том числе одно серьезное НР, и у 11 из 18 пациентов (61,1%) в группе ПЛ, включая два серьезных НР. Наиболее частыми НР были инфекции, летальные исходы отсутствовали.

Обсуждение

Представленные предварительные данные свидетельствуют, что ТЦЗ обладает потенциалом эффективности для индукционного лечения ТЦЗ при АТ, в том числе рефрактерного течения, что в объединенной когорте наблюдалось у 87,2% пациентов (см. табл. 2). Следует отметить, что общепринятое определение рефрактерного АТ отсутствует: как правило, подразумевают повышение активности заболевания после снижения дозы ГК или персистенцию активности несмотря на использование по крайней мере одного цитостатика [52]. Турецкими исследователями [3] предложены критерии рефрактерного АТ: ангиографическое или клиническое прогрессирование, несмотря на проводимое лечение; доза ПРЕД $>7,5$ мг/сут через 6 мес лечения, несмотря на применение цитостатиков; новое оперативное вмешательство вследствие активности АТ; частые рецидивы (>3 в год); летальный исход, обусловленный активностью АТ.

Впечатление от высоких показателей общей эффективности лечения ТЦЗ при АТ (84,6%) усиливает факт успешного прекращения приема ГК у каждого десятого пациента и цитостатиков у каждого второго, в том числе при рефрактерном АТ. Возможность снижения дозы или отмены ГК и потенциал эффективности монотерапии ТЦЗ [27, 28, 36] открывают дополнительные перспективы у больных АТ, большинство которых составляют женщины молодого возраста. По данным крупного исследования С. Comarmond и соавт. [53], в ходе которого были проанализированы 240 беременностей у 96 пациенток с АТ, отмечено, что заболевание негативно влияет на исход беременности, активность АТ увеличивает риск акушерских и материнских осложнений, преимущественно вследствие артериальной гипертензии. В одном из представленных нами наблюдений у пациентки с 15-летним анамнезом тяжелого АТ естественного течения контроль активности АТ и снижение дозы ГК в результате лечения ТЦЗ способствовали благополучному течению беременности и родов, при этом беременность наступила непосредственно в период применения ТЦЗ. В недавно опубликованном анализе исходов беременности у женщин, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют свидетельства о повышенном риске аномалий плода, выявлено увеличение частоты преждевременных родов (31,2%), по сравнению с общей популяцией [54].

Важно отметить, что в результате лечения ТЦЗ окклюзия сосудов может быть обратима даже через несколько лет течения патологического процесса. Так, Y. Nakaoka и соавт. [34] и N. Nishimoto и соавт. [22] представили случаи АТ, при которых реканализация окклюзированных сосудов была достигнута после применения ТЦЗ через 4–5 лет персистенции активности заболевания.

Вместе с тем по-прежнему не решена одна из главных проблем ведения АТ — рецидивы, которые отмечены непосредственно в период курса терапии ТЦЗ или вскоре после его отмены у 14,5% пациентов объединенной когорты. По данным R. Goel и соавт. [32], эффективность лечения ТЦЗ с возможностью редукции дозы ГК отмечена через 4 мес во всех 10 случаях АТ и лечение было прекращено через 6 мес, но в только у двух пациентов в дальнейшем стойко поддерживалось стабильное состояние, большинство нуждалось в эскалации терапии. Пролонгация терапии, видимо, не решает эту проблему: несмотря на назначение ТЦЗ в течение 24 мес и более, рецидивы отмечены в двух из пяти исследований (у трех из 21 пациента) [22, 25, 34, 40, 48].

В серии работ французской группы исследователей представлены сведения о трехлетней безрецидивной выживаемости при лечении ТЦЗ [40], которая составила 85,7%, превышая результаты стандартной иммуносупрессивной терапии (58,7%; $p=0,0025$). В двойном слепом РПКИ III фазы [23] на фоне поддерживающей терапии ТЦЗ безрецидивная выживаемость через 6 мес составила 50,6% и была выше, чем в группе ПЛ (22,9%), но различия не были статистически достоверны ($p=0,0596$).

Обсуждая результаты РПКИ [23], следует учитывать особенности протокола с быстрым снижением ГК через месяц, не применяемым в клинической практике, что приближает схему лечения ТЦЗ к монотерапии. Также можно обсуждать влияние подкожного способа введения ТЦЗ, поскольку, по данным предварительного исследования, это оказывало негативный эффект [49], как и уменьшение дозы ТЦЗ. Кроме того, обсуждая результаты РПКИ, проведенного в Японии, нельзя не учитывать тот факт, что у больных АТ клиническое течение заболевания, включая распространенность поражения, варьирует в зависимости от географии и национальной принадлежности. В частности, АТ в японской популяции наиболее часто проявляется поражением дуги аорты [7], в российской популяции преобладает генерализованное поражение, V тип АТ (57%) [55], который, по данным многовариантного анализа [12], ассоциируется с наибольшим риском рецидива. Полагаем, в связи с возможностью рецидива целесообразно сочетать ингибиторы ИЛ6 с иммуносупрессантами, прежде всего с МТ.

При оценке результатов лечения в предварительных исследованиях мы рассматривали общую эффективность, которая включала улучшение или достижение ремиссии, поскольку методы оценки активности АТ и формат представления сведений в источниках широко варьировали. Кроме того, адекватная оценка активности воспаления сосудистой стенки у больных АТ, получающих лечение ТЦЗ, действительно сложна. По данным D. Spiga и соавт. [47], несмотря на нормализацию уровней СРБ, СОЭ и исчезновение клинических признаков активности АТ на фоне лечения ТЦЗ, в одном из двух случаев результаты МРТ свидетельствовали о персистенции воспаления сосудов. По данным R. Goel и соавт. [32], назначавших по шесть ин-

фузий ТЦЗ 10 больным АТ (9 из них — с рефрактерным течением), клиническая ремиссия была достигнута у 70% пациентов, в то время как сочетание положительной динамики индекса клинической активности, лабораторных маркеров (СОЭ, СРБ) и данных инструментальных методов отмечалось реже, в 60% случаев.

Значение инструментальных исследований для установления диагноза АТ, уточнения локализации поражений и мониторинга активности трудно переоценить, однако и эти методы не всегда надежны [56]. Несмотря на то что золотым стандартом для диагностики АТ по-прежнему остается инвазивная рентгеноконтрастная ангиография, информативность которой ограничена, поскольку она не позволяет оценить состояние сосудистой стенки и может не выявлять небольшие неокклюзивные поражения, в последние годы все более активно внедряются такие современные методы визуализации, как МР-ангиография, КТ-ангиография, цветовое доплеровское УЗИ, ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и ПЭТ/КТ [56–58]. МР- и КТ-ангиография, цветное доплеровское УЗИ позволяют визуализировать типичное гомогенное утолщение стенки сосудов и нарушения кровотока, а также диагностировать поздние осложнения (стенозы, аневризмы). Свидетельствами активности АТ считают увеличение толщины, отек стенки сосуда, усиление контрастности и накопление 18F-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ [56, 58]. Ультразвуковой метод обладает высоким разрешением, но исследование грудной аорты требует транспищеводного доступа [57, 59]. ПЭТ проявляет высокую чувствительность при выявлении очагов воспаления сосудистой стенки, однако накопление 18F-фтордезоксиглюкозы в стенке сосудов не является специфичным для васкулита и дифференциация результатов ПЭТ с атеросклеротическим поражением [60] может становиться непростой задачей.

Стандартизация методов оценки активности АТ и диагностика рецидива относятся к ключевым нерешенным проблемам ведения АТ. Хорошо известно, что у пациентов с несомненной клинической и лабораторной ремиссией при гистологическом исследовании в стенке артерий могут обнаруживаться признаки активного васкулита [17, 61]. Так, G. Kerg и соавт. [61] у 44% больных с отсутствием клинических признаков активности АТ при гистологическом исследовании обнаруживали активное воспаление в стенке артерий. T. Xenitidis и соавт. [33] на фоне лечения ТЦЗ отметили прогрессирование поражения стенки аорты при АТ, несмотря на стойкую нормализацию уровня СРБ.

В связи с вышесказанным большое значение приобретает поиск новых лабораторных маркеров активности АТ. F. Alibaz-Oner и соавт. [20] обнаружили значительное повышение уровней ИЛ6, ИЛ8 и ИЛ18 у пациентов с АТ, при этом только ИЛ18 коррелировал с индексом клинической активности и СРБ. По данным L. Pulsatelli и соавт. [21], активность АТ коррелировала с концентрацией в сыворотке крови растворимого рецептора ИЛ6, но не ИЛ6. Интересно, что, по данным многовариантного логистического регрессионного анализа, проведенного S. Fukui и соавт. [11] в ретроспективной группе из 33 пациентов с АТ, единственным предиктором последующего рецидива стала гипохолестеринемия <150 мг/дл ($p=0,035$); безрецидивная выживаемость (по Каплану–Мейеру) была достоверно ниже в группе с уровнем общего холестерина <150 мг/дл ($p<0,001$).

В качестве новых перспективных биомаркеров активности АТ обсуждаются матриксная металлопротеиназа 9, пентраксин 3, чувствительность и специфичность которых, как показано, не зависят от использования ГК [62, 63]. Острофазовый реактант пентраксин 3 продуцируется широким спектром клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, адипоциты, эндотелиальные клетки сосудов, нейтрофилы. Получены данные, что пентраксин 3 коррелирует с активностью васкулита [49, 63–65], в том числе с данными КТ-ангиографии на фоне лечения ТЦЗ, превосходя клиническое значение СРБ и СОЭ [49, 66]. Интересно, что продукция пентраксина 3 индуцируется не ИЛ6, а другими провоспалительными цитокинами, в частности ФНО α , что рассматривается как один из аргументов применения ингибиторов ФНО α при АТ [49].

Действительно, в последние годы накапливаются сведения об успешном применении ингибиторов ФНО α для лечения рефрактерного АТ [40]. По предварительным данным, применение ИНФ позволяет достичь ремиссии у 50–60% больных АТ [6, 67, 68], вместе с тем непосредственно в период применения ингибиторов ФНО α в 33% случаев наблюдались рецидивы АТ [67–71]. Согласно представленным данным объединенной когорты больных АТ, рецидивы на фоне лечения ТЦЗ отмечены в 2 раза реже, в 14,5% случаев.

A. Mekinian и соавт. [40] сообщили о результатах ретроспективного многоцентрового исследования ГИБП у 49 больных АТ, как правило, рефрактерного течения или с непереносимостью предшествующей терапии (88%), в котором сравнили ТЦЗ с ингибиторами ФНО α и продемонстрировали их эквивалентную эффективность и безопасность, с некоторым преимуществом ТЦЗ. Группа ТЦЗ включала 14 пациентов, группу ингибиторов ФНО α составили 35 пациентов, которым в общей сложности провели 56 курсов терапии (44 курса ИНФ, 6 – ЭТЦ, 6 – АДА). Через 12 мес лечения у пациентов, получавших ТЦЗ, в сравнении с получившими ингибиторы ФНО α , отмечалось более выраженное снижение уровня СРБ [среднее (min–max) – 0 (0–8) и 9 (0–100) мг/л соответственно; $p<0,05$], чаще отменялись ГК (43 и 10% соответственно; $p=0,08$), при этом частота полного ответа составила соответственно 100 и 74% ($p>0,05$), различия не были статистически достоверны. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе ТЦЗ статистически не отличалась от таковой в группе ингибиторов ФНО α (85,7 и 91% соответственно; $p=0,81$). Существенные различия в частоте НР также отсутствовали (21,4 и 23,2% соответственно; $p>0,05$), единственный случай туберкулеза наблюдался на фоне лечения ИНФ.

Сведения о применении ТЦЗ у больных, рефрактерных к предшествующей терапии ИНФ, ограниченные единичными наблюдениями в 19 источниках, свидетельствуют, что ТЦЗ может быть полностью или частично эффективен в большинстве таких случаев (85,7%) [6, 24–27, 29–31, 33, 35–38, 43, 46–49, 51]. Интересно, что у трех пациентов, предварительно получавших лечение ингибиторами ФНО α , активность АТ не сопровождалась повышением уровня СРБ, при этом лечение ТЦЗ было эффективным, что подтверждено инструментальными методами [47–49].

Важным аргументом для дальнейшего изучения возможностей внедрения ТЦЗ при АТ является удовлетвори-

тельный профиль безопасности, в соответствии с объединенными данными предварительных исследований частота серьезных НР составила 15% с преобладанием инфекций (8%). В японском РПКИ [23] серьезные НР у больных АТ, получавших ТЦЗ подкожно, развивались в два раза реже, чем в группе ПЛ (5,6 и 11,1% соответственно).

По данным клинических исследований, НР лечения ингибиторами ИЛ6 включают желудочно-кишечные осложнения (прежде всего перфорацию кишечника при дивертикулите), инфекции (респираторные, мочевых путей), лейкопению и/или нейтропению, повышение уровней сывороточных трансаминаз и липидов [72], хотя установление причинно-следственной связи НР с лечением ингибиторами ИЛ6 порой нуждается в уточнении.

В отличие от ингибиторов ФНО α , описания случаев туберкулеза у больных АТ, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют [70]. В представленном нами наблюдении монотерапия ТЦЗ в сочетании с противотуберкулезными препаратами была безопасна и частично эффективна у пациентки с дебютом АТ и активным очаговым туберкулезом легких. Потенциально более благоприятный профиль безопасности ТЦЗ в отношении инфекционных осложнений в сравнении с ГК стал определяющим аргументом для применения ТЦЗ в данных обстоятельствах, решение принималось после совместного рассмотрения консилиумом специалистов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ФГБНУ ЦНИИ туберкулеза.

Взаимосвязь АТ и туберкулеза обсуждается давно, поскольку возможно сочетание этих заболеваний. Так, по данным А. Lim и соавт. [73], среди 267 пациентов с достоверным АТ у 47 (17,7%) был диагностирован туберкулез, в том числе 34 таких пациента получали лечение по поводу туберкулеза в анамнезе, у 10 туберкулез был диагностирован одновременно с АТ, как и в представленном нами наблюдении, еще у троих туберкулез диагностировали в ходе лечения АТ. Различия в клинических проявлениях АТ у пациентов с туберкулезом или без него отсутствовали. Механизмы взаимосвязи АТ и туберкулеза в настоящее время не уточнены; отметим, что в стенках пораженных сосудов микобактерии туберкулеза не обнаруживают [74, 75].

Таким образом, накопленные данные предварительных клинических исследований, собственный опыт и двойное слепое РПКИ III фазы свидетельствуют о перспективности инновационного индукционного и поддерживающего лечения АТ, связанного с ингибированием ИЛ6, что требует дальнейшего уточнения с проведением более масштабных рандомизированных клинических ис-

следований. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение. Мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, лабораторных маркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Выводы

Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ6, следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении, непереносимости ГК и цитостатиков, других ГИБП или наличии противопоказаний к стандартной терапии.

Согласно накопленным данным предварительных исследований, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ, включая рефрактерное заболевание. В соответствии с двойным слепым РПКИ III фазы безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающего лечения ТЦЗ выше, чем в группе ПЛ (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической достоверности ($p=0,0596$).

В связи с возможностью рецидива АТ у пациентов, получающих лечение ТЦЗ, целесообразно сочетать его с назначением цитостатиков, прежде всего МТ.

Для стандартизации последующих клинических испытаний необходимо совершенствование методов оценки эффективности лечения АТ, при этом мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, современных лабораторных биомаркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Carmona FD, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al; Spanish GCA Study Group; Italian GCA Study Group; Turkish Takayasu Study Group; Vasculitis Clinical Research Consortium. Analysis of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-ImmunoChip strategy. *Sci Rep.* 2017;7:439-53. doi: 10.1038/srep43953
- Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2013;93:298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026
- Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015;96:565-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.009
- Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:121-6. doi: 10.1016/S0167-5273(98)00159-4
- Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2017;69(5):774-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009
- Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan — new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501

8. Direskeneli H, Aydin SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 Suppl 64:86-91.
9. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med*. 2015;44:259-65. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.015
10. Freitas D, Camargo C, Mariz H, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int*. 2012;32:703-9. doi: 10.1007/s00296-010-1694-9
11. Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, et al. Hypcholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):415-20. doi: 10.3109/14397595.2015.1083148
12. Hong S, Bae S, Ahn S, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol*. 2015;42(3):489-94. doi: 10.3899/jrheum.140981
13. Maksimowicz-McKinnon K, Clark T, Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404
14. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
15. Seko Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor V α -V β genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 1996;93(10):1788-90. doi: 10.1161/01.CIR.93.10.1788
16. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):21-7.
17. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(6 Suppl 32):23-8.
18. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation*. 1999;100(1):55-60. doi: 10.1161/01.CIR.100.1.55
19. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology*. 2006;45(5):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
20. Alibaz-Oner F, Yentü r SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):32-5.
21. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):102-10.
22. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1197-200. doi: 10.1002/art.23373
23. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tocilizumab-in-patients-with-refractory-takayasu-arteritis-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-3-trial-in-japan/>. Accessed August 2, 2017.
24. Seitz M, Reichenbach S, Bonel H, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Medical Weekly*. 2011;141:w13156.
25. Bravo Mancheno B, Perin F, del Mar Rodriguez Vázquez del Rey M, et al. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. *Pediatrics*. 2012;130:1720-4. doi: 10.1542/peds.2012-1384
26. De Kruif M, van Gorp E, Bel E, et al. Streptococcal lung abscesses from a dental focus following tocilizumab: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:951-3.
27. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1720-9. doi: 10.1002/acr.21750
28. Salvarani C, Magnani L, Catano M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:151-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker296
29. Salvarani C, Magnani L, Catano M, et al. Rescue treatment with tocilizumab for takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(70):90-3.
30. Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:98-100.
31. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Et club rhumatismes et inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1143-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019
32. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 «difficult-to-treat» cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:754-61. doi: 10.1111/1756-185X.12220
33. Xenitidis T, Horger M, Zeh G, et al. Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1729-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket107
34. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J*. 2013;54:405-11. doi: 10.1536/ihj.54.405
35. Tombetti E, Franchini S, Papa M, et al. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2047-51. doi: 10.3899/jrheum.130536
36. Canas C, Canas F, Izquierdo J, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in Colombian patients with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(3):125-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000098
37. Loricera J, Blanco R, Castaneda S, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 Suppl. 82:79-89. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2984
38. Youngstein T, Peters J, Hamdulay S, et al. Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF-alpha and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3 Suppl. 82):11-8.
39. Schiavon F, Cuffaro S, Ometto F, et al. Takayasu arteritis and NYHA III/IV idiopathic cardiomyopathy: tocilizumab proves effective and safe. *Joint Bone Spine*. 2014;81:278-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.11.008
40. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation*. 2015;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
41. Osman M, Emery D, Yacyshyn E. Tocilizumab for treating Takayasu's arteritis and associated stroke: a case series and updated review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1291-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.032
42. Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, et al. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 2015;187:319-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.399
43. Novikov P, Smitienko I, Elonakov A, et al. THU0293 safety and efficacy of short-term treatment with tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:302. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6048
44. Kostina Y, Lyskina G. FRI0282 experience of biological agents treatment of refractory takayasu arteritis in children. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:527. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3411
45. Martin Guillen S, Alvarez de Cienfuegos A, Hurtado Garcia R. New drugs in Takayasu arteritis, role of tocilizumab. *Reumatol Clin*. 2016;12(6):358-9. doi: 10.1016/j.reuma.2016.01.008

46. Ahmed M, Mansoor S, Assad S, et al. Refractory case of Takayasu arteritis in a young woman: A clinical challenge. *Cureus*. 2016;8(11):872. doi: 10.7759/cureus.872
47. Spira D, Xenitidis T, Henes J, Horger M. MRI parametric monitoring of biological therapies in primary large vessel vasculitides: A pilot study. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150892. doi: 10.1259/bjr.20150892
48. Vinicki J, Garcia-Vicuna R, Arredondo M, et al. Sustained remission after long-term biological therapy in patients with large vessel vasculitis: an analysis of ten cases. *Reumatol Clin*. 2017;13(4):210-3. doi: 10.1016/j.reuma.2016.06.003
49. Iwagaitu S, Naniwa T. Improvement of arterial wall lesions in parallel with decrease of plasma pentraxin-3 levels in a patient with refractory Takayasu arteritis after treatment with tocilizumab. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967
50. Zhou J, Chen Z, Li J, et al. The efficacy of tocilizumab for the treatment of Chinese Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):171-5.
51. Batu ED, Sönmöz HE, Hazirolan T, et al. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):529-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.012
52. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994;37:578-82. doi: 10.1002/art.1780370420
53. Comarmond C, Mirault T, Biard L, et al; French Takayasu Network. Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2015;67(12):3262-9. doi: 10.1002/art.39335
54. Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):238-45. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.004
55. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). Москва: ИРСИСЪ; 2002 [Pokrovskii AV, Zotikov AE, Yudin VI. *Nespetsificheskii aortoarteriit (bolezнь Takayasu)* [Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease)]. Moscow: IRSIS; 2002].
56. Mavrogeni S, Dimitroulas T, Chatziioannou SN, et al. The role of multimodality imaging in the evaluation of Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:401-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.07.005
57. Schmidt WA. Imaging in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27:107-18. doi: 10.1016/j.berh.2013.01.001
58. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C, Schmidt WA. Imaging of vasculitis: State of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(4):688-706. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.010
59. Germano G, Monti S, Ponte C, et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):194-8.
60. Bucci M, Aparici CM, Hawkins R, et al. Validation of FDG uptake in the arterial wall as an imaging biomarker of atherosclerotic plaques with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT). *J Neuroimaging*. 2014;24(2):117-23. doi: 10.1111/j.1552-6569.2012.00740.x
61. Kerr G, Hallahan C, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994;120:919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
62. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation*. 2003;108:1469-73. doi: 10.1161/01.CIR.0000090689.69973.B1
63. Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, et al. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J*. 2013;77:477-83. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0131
64. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:157-83. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101305
65. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):425-33. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00005
66. Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, et al. High Standardized Uptake Value of 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography was correlated with Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Circulation*. 2010;122:article A15229.
67. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2296-304. doi: 10.1002/art.20300
68. Molloy E, Langford C, Clark T, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1567-9. doi: 10.1136/ard.2008.093260
69. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;11:678-84. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
70. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al; Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):882-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
71. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with longterm follow-up. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1079-83. doi: 10.1002/acr.21636
72. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
73. Lim A, Lee G, Jang S, et al. Comparison of clinical characteristics in patients with Takayasu arteritis with and without concomitant tuberculosis. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1277-84. doi: 10.1007/s00380-015-0731-8
74. Arnaud L, Cambau E, Brocheriou I, et al. Absence of Mycobacterium tuberculosis in arterial lesions from patients with Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1682-5. doi: 10.3899/jrheum.080953
75. Carvalho E, de Souza A, Leao S, et al. Absence of mycobacterial DNA in peripheral blood and artery specimens in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):205-8. doi: 10.1007/s10067-016-3400-0

Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом

Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А., Бялик Е.И.,
Амирджанова В.Н., Павлов В.П., Рыбников А.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: Александр
Эдуардович Храмов;
khramov_doctor@mail.ru

Contact:
Aleksandr Khramov;
khramov_doctor@mail.ru

Поступила 15.08.17

Тотальное эндопротезирование суставов (ТЭС) при наличии их выраженной деструкции и артралгий у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) является одним из эффективных способов улучшения функционального состояния пациентов и повышения их качества жизни. В последние годы во всем мире возрастает число таких операций на коленных и тазобедренных суставах. Несмотря на достигнутые успехи медицины XXI в., до 5% ТЭС заканчиваются ранними осложнениями, при которых происходят необратимые изменения в суставе, которые обуславливают потерю его функции и сохранение стойких болей, а в 2–3% случаев требуют проведения повторной ранней ревизионной операции.

Материал и методы. В исследование включено 2142 больных ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА), которым проводилось ТЭС коленных (ТЭКС) и тазобедренных (ТЭТС) суставов в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2016 г.: ТЭТС – 1177 больным и ТЭКС – 965. Пациентам с РА выполнено 467 ТЭТС и 651 ТЭКС (всего 1118 операций). Группу сравнения составили больные ОА, которым проведено 710 ТЭТС и 314 ТЭКС (всего 1024 операции).

Послеоперационные хирургические осложнения учитывались в течение 2 лет после проведения операций: поверхностное или глубокое нагноение, вывих сустава, перипротезные переломы, нейропатии седалищного и/или малоберцового нерва, асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, осложнения со стороны раны и со стороны связочного аппарата.

Результаты и обсуждение. В целом частота местных осложнений при ТЭТС и ТЭКС была сопоставимой и составила 7,22 и 7,25% соответственно ($p=0,83$), однако их структура существенно различалась: при ТЭТС отмечено большее число перипротезных переломов – 3,48%, по сравнению с 0,93% ($p<0,001$) при ТЭКС.

При ТЭКС отмечались большее число инфекционных осложнений (1,66% по сравнению с 0,27% при ТЭТС; $p<0,001$) и удлинение времени заживления послеоперационной раны (1,87% по сравнению с 0,42% при ТЭТС; $p<0,001$). При сравнении частоты местных осложнений у пациентов с РА и ОА при ТЭТС отмечалось ее достоверное увеличение у больных РА (29%) по сравнению с пациентами с ОА (5,21%; $p=0,001$). В структуре местных осложнений различия были достоверны только в отношении частоты перипротезных переломов ($p=0,028$) и плохого заживления послеоперационной раны ($p=0,019$), которая была выше у больных РА. Статистически достоверной разницы в частоте местных осложнений между пациентами с РА и ОА при ТЭКС не было.

Таким образом, оперативное лечение пациентов с РА требует особого подхода, который заключается в грамотном периоперационном медикаментозном ведении пациента и бережном обращении с костью и окружающими тканями во время операции.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава; эндопротезирование тазобедренного сустава; ревматические заболевания; осложнения; перипротезные переломы; инфекция; нейропатия; нестабильность; вывих.

Для ссылки: Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):549–554.

LOCAL COMPLICATIONS OF HIP AND KNEE JOINT REPLACEMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Khramov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A., Byalik E.I., Amirdzhanova V.N., Pavlov V.P., Rybnikov A.V.

Total joint replacement (TJR) in the presence of severe joint degradation and arthralgias in patients with rheumatic diseases (RDs) is one of the effective ways to improve the functional status of patients and their quality of life. In recent years, there has been an increase in the number of such knee and hip replacements worldwide. Despite advances in medicine in the 21st century, up to 5% of TJRs culminate in early complications, in which there are irreversible joint changes that cause joint functional loss and persistent pain and, in 2–3% of cases, require early re-revision surgery.

Subjects and methods. The investigation included 2142 patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) who underwent knee or hip joint replacement (KJR or HJR) at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during the period 1998 to 2016: HJR in 1177 patients and KJR in 965. The patients with RA had 467 HJRs and 651 KJRs (a total of 1118 operations). A comparison group consisted of patients with OA who underwent 710 HJRs and 314 KJRs (a total of 1024 operations).

Postoperative surgical complications, such as superficial or deep suppuration, joint dislocation, periprosthetic fractures, sciatic and/or peroneal neuropathies, aseptic instability of endoprosthesis components, and complications of wound and ligamentous apparatus, were considered within 2 years after surgery.

Results and discussion. Overall, the frequency of local complications after HJR and KJR was comparable and amounted to 7.22 and 7.25%, respectively ($p=0.83$), but their pattern greatly differed: there were a larger number of periprosthetic fractures after HJR than after KJR (3.48% and 0.93%; $p<0.001$). After KJR as compared to HJR, there were a greater number of infectious complications (1.66 and 0.27%; $p<0.001$) and a longer postoperative wound healing (1.87 and 0.42%; $p<0.001$). Comparison of the frequency of local complications revealed that there is a significant increase in patients with RA (29%) compared with those with OA (5.21%; $p=0.001$). The pattern of local complications was characterized by significant differences only in the frequency of periprosthetic fractures ($p=0.028$) and poor

postoperative wound healing ($p=0.019$), which was higher than that in patients with RA. There was no statistically significant difference in the frequency of local complications after KJR in patients with RA and those with OA.

Thus, surgical treatment of patients with RA requires a special approach that includes the competent perioperative medical management of a patient and the careful handling of the bone and surrounding tissues during surgery.

Key words: knee joint replacement; hip joint replacement; rheumatic diseases; complications; periprosthetic fractures; infection; neuropathy; instability; dislocation.

For reference: Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):549-554 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-549-554>

Тотальное эндопротезирование суставов (ТЭС) — это важная проблема в лечении конечной стадии заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Деструкция суставов и функциональные нарушения могут быть вызваны многими ревматическими заболеваниями (РЗ), тем не менее чаще всего их причинами являются остеоартрит (ОА) и ревматоидный артрит (РА). ТЭС применяется для лечения поражения различных суставов, включая тазобедренный, коленный, локтевой, плечевой, суставы кисти, однако наиболее часто замене подвергаются тазобедренный и коленный суставы.

ТЭС на долгое время избавляет пациента от сильной боли, значительно или в полной мере улучшает функцию сустава и повышает качество жизни [2], поэтому тотальное эндопротезирование тазобедренного (ТЭТС) и коленного суставов (ТЭКС) относится к числу наиболее эффективных видов оперативного лечения у больных РЗ. Этот успех отражается в постоянно возрастающем количестве операций, выполняемых во всем мире [3].

В 2013 г. число проведенных операций по эндопротезированию крупных суставов в США составило 420 тыс., в Германии — 190 тыс., в России — 25 тыс. С 2001 по 2010 г. наблюдалось увеличение числа ТЭС, проведенных в группе больных старше 60 лет [4]. Однако средний возраст пациентов — кандидатов на первичное ТЭС — снижается. Вероятно, число ТЭС, как выполняемых в молодом возрасте, так и в целом, будет увеличиваться пропорционально увеличению числа случаев костно-мышечных заболеваний и старению населения в развитых странах [3, 4].

Результаты ТЭТС и ТЭКС, как и предикторы хорошего результата, различны [5]. Несмотря на успехи предоперационного ведения больных с воспалительными РЗ суставов ревматологами и травматологами-ортопедами, улучшением качества протезов и техники хирургических операций, около 5% ТЭС заканчиваются ранними осложнениями, а 2–3% требуют ранней ревизионной операции [2, 6, 7]. К наиболее частым ранним послеоперационным осложнениям относятся поверхностное или глубокое нагноение, вывих эндопротеза, перипротезные переломы, нейропатия седалищного или малоберцового нерва, асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, осложнения со стороны раны и связочного аппарата.

Гнойно-воспалительные осложнения встречаются в 1,5–6,0% случаев. [8, 9]. Раннее поверхностное нагноение возникает в течение 30 дней после проведения операции и затрагивает только кожу или подкожные структуры в месте разреза. Если поверхностное нагноение выявляется на ранних сроках, то курса антибиотиков (перорально или внутривенно) и динамического наблюдения бывает достаточно для купирования этого осложнения [10]. Однако эти пациенты нуждаются в более частых визитах к врачу для последующего наблюдения [10]. Глубокое нагноение возникает в течение года после операции и затрагивает глубокие мягкие ткани, такие как фасции и мышцы вокруг заменен-

ного сустава [11]. Это осложнение можно купировать длительным курсом антибиотиков (от 6 нед до 3 мес), установкой дренажно-промывной системы и дебридментом окружающих тканей или ревизионным эндопротезированием (одномоментным или этапным). В последнем случае имплантированный эндопротез удаляется и первоначально заменяется на спейсер с антибиотиком. После купирования инфекции спейсер заменяют на ревизионный протез [12, 13]. Обе эти стратегии ресурсоемки и являются значительным источником страданий для пациентов [14].

Вывих эндопротеза требует закрытой репозиции или ревизионного эндопротезирования, длительной реабилитации, увеличивая стоимость госпитализации на 300% [15]. Вывихи головки эндопротеза, по данным разных авторов, имеют место в 0,4–17,5 % случаев [16]. К факторам риска вывихов относят использование несоответствующих размеров имплантов или их неправильное взаимное расположение; протрузии вертлужной впадины и недостаточную силу мышц, отводящих бедро, при применении заднего хирургического доступа [17].

Перипротезные переломы могут возникать как во время операции при установке эндопротеза, так и в разные периоды после операции в результате падений или других травм [18]. Частота перипротезных переломов, по данным разных авторов, составляет от 0,9 до 2,8% [19].

Относительно редким осложнением является нейропатия седалищного или малоберцового нерва (послеоперационный неврит). Она возникает в среднем в 0,6–2,2% случаев [20] и чаще всего не связана с истинным повреждением нервных стволов. Симптом нейропатии может проявиться при чрезмерной тракции конечности во время операции, неаккуратном обращении с мягкими тканями. В раннем послеоперационном периоде симптомы нейропатии могут появляться вследствие выраженного послеоперационного отека мягких тканей.

Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза. В ее патогенезе ведущая роль отводится асептической воспалительной реакции организма на материал протеза или продукты износа полиэтилена с активацией клеточного и гуморального иммунитета, приводящей, в конечном итоге, к ослаблению фиксации эндопротеза. Среди причин нестабильности в литературе обычно указываются остеопороз, плохое качество эндопротеза, нарушение техники имплантации, избыточная нагрузка, травма и др. [21]. Анализ среднесрочных результатов показал, что асептическая нестабильность возникает довольно часто (в 29–53% случаев) [22].

К осложнениям со стороны раны можно отнести ее плохое заживление, краевой некроз. По данным S.M. Raikin [23], пациенты с РА и воспалением суставов имеют значительно больший риск развития осложнений со стороны операционной раны по сравнению с больными ОА, что приводит к повторным хирургическим вмешательствам у большего числа больных РА.

Таблица 1 Частота местных осложнений при ТЭТС и ТЭКС у больных РА и ОА

Тип операции	Все осложнения, n (%)	Инфекционные, %	Нейропатии, %	Нестабильность, %	Перипротезные переломы, %	Плохое заживление раны, %	Слабость связочного аппарата, %	Вывихи сустава, %
ТЭТС (n=1177)	85 (7,20)	0,27	0,51	1,02	3,48*	0,42	–	1,53
ТЭКС (n=965)	70 (7,25)	1,66*	0,41	1,04	0,93	1,87*	1,35	–

Примечание. * – $p < 0,001$.

Осложнения со стороны связочного аппарата коленного сустава включают ослабление и потерю его функциональной активности, повреждение или разрыв собственной и/или боковых связок. Частота осложнений со стороны разгибательного аппарата коленного сустава после тотального и ревизионного эндопротезирования достигает 12% [24].

Развитие осложнений нередко приводит к необходимости проведения ревизионных вмешательств. Ревизионное эндопротезирование, по сравнению с первичным, связано с большим риском развития как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений [25]. В среднем длительность ревизионной операции увеличивается на 40%, кровопотеря – приблизительно на 150%, а частота осложнений – на 30% по сравнению с первичным ТЭС [26].

В целом ряде исследований было проведено сравнение результатов ТЭС у пациентов, страдающих РА и ОА. В большинстве из них была продемонстрирована более высокая частота ревизионных операций и инфекционных осложнений у больных РА [27], однако в ряде других исследований эти данные подтверждены не были [28].

Существует несколько причин, объясняющих, почему пациенты с РА подвергаются большему риску послеоперационных осложнений по сравнению с больными ОА. Длительное применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), системное применение глюкокортикоидов (ГК), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствует замедленному заживлению ран и повышению восприимчивости к инфекции, увеличивая риск ее развития [29]. Характер воспаления в суставе, недостаточность связочного аппарата, остеопороз отличают пациентов с РА от больных ОА [16, 30–32]. Эти различия могут оказывать негативное влияние на заживление тканей, расположение суставных поверхностей, фиксацию импланта и биомеханику сустава после ТЭС. Кроме того, пациенты с РА, нуждающиеся в ТЭС, обычно моложе пациентов с ОА, они менее активны из-за множественного поражения суставов, длительной утренней скованности и персистирующей активности заболевания.

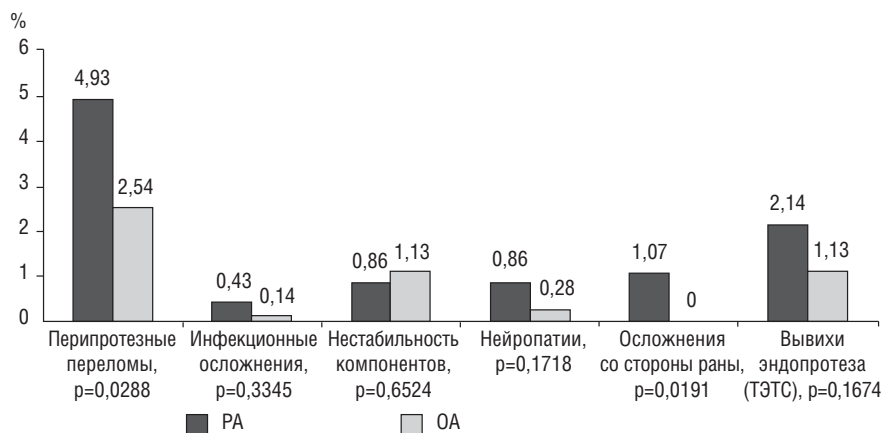


Рис. 1. Структура осложнений после ТЭТС у больных РА и ОА, %

Учитывая особенности больных РА и ОА, целью настоящего исследования было сравнение местных после- и интраоперационных осложнений ТЭТС и ТЭКС у пациентов с РА и ОА.

Материал и методы

В исследование включено 2142 больных РА и ОА, которым проводилось ТЭС в ФГБНУ ННИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2016 г.: ТЭТС – 1177 больным и ТЭКС – 965 пациентам. Пациентам с РА выполнено 467 ТЭТС и 651 ТЭКС (всего 1118 операций). Группу сравнения составили больные ОА, которым проведено 710 ТЭТС и 314 ТЭКС (всего 1024 операции). Послеоперационные хирургические осложнения учитывались в течение 2 лет после проведения операций: поверхностное или глубокое нагноение, вывих сустава, перипротезные переломы, нейропатии седалищного и/или малоберцового нерва, асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, осложнения со стороны раны и со стороны связочного аппарата.

Результаты

Средний возраст пациентов с РА на момент операции составил $52 \pm 3,6$ года. Большинство из них (60,9%) имели умеренную или низкую активность заболевания (DAS28 в среднем 3,26). БПВП принимали 79,7% больных; 60% из них – метотрексат в средней дозе 12,5 мг в неделю. ГК получали 24,6% больных в средней дозе 7,5 мг (в пересчете на преднизолон). Метотрексат и ГК в периоперационном периоде не отменялись, пациенты продолжили их прием в прежней дозе.

В группе сравнения средний возраст больных ОА составил $64 \pm 4,1$ года. Пациенты с ОА коленных суставов имели III–IV рентгенологические стадии по Kellgren. Больные до операции принимали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В течение 2 лет наблюдения местные осложнения были выявлены у 155 из 2142 пациентов (7,23%). Число местных осложнений при ТЭТС и ТЭКС было одинаковым (7,22 и 7,25% соответственно, $p = 0,83$; табл. 1), однако они различались по структуре: при ТЭТС отмечено большее число перипротезных переломов – 3,48%, по сравнению с 0,93% ($p < 0,001$) при ТЭКС. При ТЭКС отмечалось большее число инфекционных осложнений (1,66% по сравнению с 0,27% при ТЭТС; $p < 0,001$) и удлинение периода заживления послеоперационной раны (1,87% по сравнению с 0,42% при ТЭТС; $p < 0,001$).

При сравнении частоты местных осложнений у пациентов с РА и ОА, которым было выполнено ТЭТС

Таблица 2 Частота осложнений после ТЭТС у больных РА и ОА, п (%)

Группа	Все осложнения	Вывихи	Инфекции	Нейропатии	Нестабильность	Переломы	Плохое заживление раны
РА (n=476)	48 (10,29)	10 (2,14)	2 (0,43)	4 (0,86)	4 (0,86)	23 (4,93)	5 (1,07)
ОА (n=710)	37 (5,21)	8 (1,13)	1 (0,14)	2 (0,28)	8 (1,13)	18 (2,54)	0
p	0,001	0,1674	0,3345	0,1718	0,6524	0,0299	0,0191

(рис. 1, табл. 2), отмечалось ее статистически достоверное увеличение у больных РА (29%) по сравнению с пациентами группы сравнения — ОА (5,21%; $p=0,001$). У пациентов с РА было отмечено увеличение частоты перипротезных переломов, инфекционных осложнений, нейропатии, осложнений со стороны послеоперационной раны и вывихов эндопротеза, однако различия были достоверны только по частоте увеличения периоперационных переломов ($p=0,028$) и плохого заживления послеоперационной раны ($p=0,019$).

После ТЭКС (рис. 2, табл. 3) в течение 2 лет наблюдения у пациентов с ОА по сравнению с РА несколько чаще отмечались инфекционные осложнения (2,23 и 1,38% соответственно; $p=0,33$), осложнения со стороны связочного аппарата (1,59 и 1,23% соответственно; $p=0,64$) и нестабильность компонентов протеза (1,27 и 0,92% соответственно; $p=0,61$). Однако эти различия не достигали статистической достоверности. При РА несколько чаще, чем при ОА, наблюдались перипротезные переломы (1,08 и 0,64% соответственно; $p=0,50$) и медленное заживление послеоперационной раны (2,15 и 1,27% соответственно; $p=0,34$). Следует отметить, что у некоторых пациентов с РА в послеоперационном периоде развилась нейропатия седалищного или малоберцового нерва (0,61%), тогда как у больных ОА данное осложнение не встречалось.

Обсуждение

Хирургическое лечение больных РЗ представляет собой сложную медицинскую проблему. Сегодня оно рассматривается как один из необходимых компонентов комплексного ведения больных РЗ, у которых прогрессирование болезни привело к тяжелым деформациям суставов и функциональным нарушениям, существенно ограничивающим физическую активность и ухудшающим качество жизни. Практикующие врачи, ревматологи, хирурги-ортопеды и реабилитологи должны совместно помочь больным пережить этот непростой этап лечения. Здесь важны преемственность действий и точное понимание основных направлений терапии. ТЭС — один из самых эффективных методов современной хирургии для оказания высокотехнологичной помощи больным с терминальными стадиями поражения тазобедренных и коленных суставов. Рост числа операций эндопротезирования крупных суставов, и в первую очередь — тазобедренного, отмечается в большинстве стран мира, в том числе в России. В ревматологии чаще всего подвергаются ТЭС больные с РА и ОА.

Исходы ТЭС зависят от многих причин — степени подготовки больных к оперативному лечению, характера заболевания и его активности, предшествующей лекарственной терапии, наличия коморбидной патоло-

гии, техники операции, наличия качественных имплантов и опыта хирургов в ведении пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов. Несмотря на несомненный прогресс медицины и совершенствование техники операций, местные послеоперационные осложнения остаются актуальной проблемой. Они существенно ухудшают качество жизни больных и различаются у пациентов разных нозологических групп. Так, по данным ряда авторов, вывихи головки эндопротеза у больных с неревматическими заболеваниями и травмами имеют место в 0,4–17,5% случаев, гнойно-воспалительные осложнения — в 1,5–6,0%, перипротезные переломы — в 0,9–2,8%, послеоперационные невриты — в 0,6–2,2% [33]. Доказано, что частота этих же осложнений после предшествующих операций на суставе (остеотомий, остеосинтеза и др.), а также после ревизионного эндопротезирования возрастает в несколько раз. Число местных осложнений при РЗ увеличивается с возрастом, что обусловлено, в первую очередь, ростом количества и тяжести сопутствующих заболеваний, снижением резистентности к инфекции, ослаблением репаративно-восстановительных функций, снижением тонуса мышечно-связочного аппарата, развитием остеопороза, повышением риска переломов костей. Риск возникновения нестабильности эндопротеза при РА обусловлен, с одной стороны, влиянием основного заболевания (активностью воспалительного процесса, снижением физической активности и наличием функциональных нарушений), а с другой — применяемыми для лечения лекарственными препаратами, которые ингибируют локальные факторы роста и нарушают адаптацию кости к стрессовым нагрузкам, в первую очередь длительной терапией ГК.

В данном исследовании были проанализированы все местные послеоперационные хирургические осложнения в течение 2 лет после проведения ТЭС у больных РА и ОА: частота поверхностного или глубокого нагноения, вывихов сустава, перипротезных переломов, развития нейропатии седалищного и/или малоберцового нерва, асептической нестабильности компонентов эндопротеза, осложнений со стороны раны и со стороны связочного аппарата.

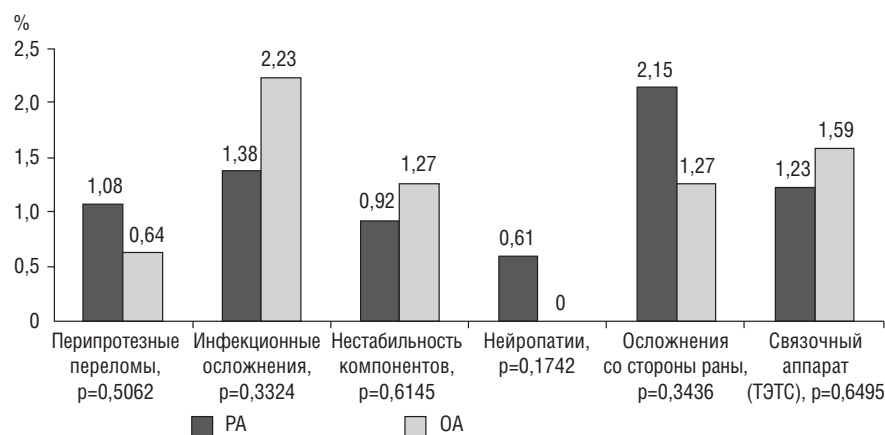


Рис. 2. Структура осложнений после ТЭКС у больных РА и ОА

Таблица 3 Частота осложнений после ТЭКС у больных РА и ОА, п (%)

Группа	Все осложнения	Слабость связочного аппарата	Инфекции	Нейропатии	Нестабильность	Переломы	Плохое заживление раны
РА (n=651)	48 (7,37)	8 (1,23)	9 (1,38)	4 (0,61)	6 (0,92)	7 (1,08)	14 (2,15)
ОА (n=314)	22 (7,0)	5 (1,59)	7 (2,23)	0	4 (1,27)	2 (0,64)	4 (1,27)
P	0,8355	0,6495	0,3324	0,1742	0,6145	0,5062	0,3436

Общая частота всех местных осложнений после ТЭС у наших пациентов составила 7,23% и была практически одинаковой при ТЭТС и ТЭКС, однако структура этих нарушений существенно различалась. Так, при ТЭТС чаще, чем при ТЭКС, возникали перипротезные переломы, что может быть связано с большей нагрузкой на тазобедренный сустав и нарушением послеоперационного двигательного режима больных. В то же время при ТЭКС отмечалось большее число инфекционных осложнений, чем при ТЭТС, что стало причиной удлинения периода заживления послеоперационной раны у пациентов, которым проводилось ТЭКС.

Мы сравнили частоту местных осложнений у пациентов с РА и ОА, которым было выполнено ТЭТС и ТЭКС.

После ТЭТС у пациентов с РА периоперационные переломы и плохое заживление послеоперационной раны отмечались чаще, чем при ОА. Эти различия объясняются наличием выраженного остеопороза и высокой хрупкости костной ткани у пациентов с РА, а также применением длительной терапии ГК, при этом у пациентов с ОА при ТЭТС не было выявлено ни одного случая плохого заживления послеоперационной раны.

Эти результаты согласуются с исследованиями L.A. Boursinos и соавт. [29], X. Уао и соавт. [34], которые связывают медленное заживление ран с приемом антиревматических препаратов, способствующих увеличению риска развития инфекции в послеоперационном периоде. L.M. Buckley и соавт. [35] подчеркивают негативное влияние длительного приема ГК, который приводит к развитию стероидного остеопороза и, как следствие, увеличению частоты переломов у больных РА.

По данным разных авторов, частота вывихов эндопротезов у больных РА при ТЭТС значительно выше, чем у пациентов с ОА [36]. Одним из возможных объяснений этого феномена является различие в размерах имплантов, используемых при РА и ОА. В среднем индекс массы тела у пациентов с РА ниже, по сравнению с пациентами с ОА [37]. Это может приводить к тому, что хирурги пытаются использовать имплант с меньшим размером головки, что может влиять на риск развития вывихов [38]. Однако в нашем исследовании, несмотря на то что при ОА отмечалось небольшое увеличение числа вывихов ацетабулярного компонента тазобедренного эндопротеза, достоверных

различий их частоты у больных РА и ОА выявлено не было (2,14 и 1,13% соответственно; $p=0,167$).

Ряд авторов отмечают повышение риска развития инфекции и после ТЭКС у пациентов с РА [34]. По их мнению, это может быть связано с хроническим системным аутоиммунным воспалением и применением иммуномодулирующих препаратов, повышающих риск развития инфекции (системные ГК, ГИБП) [39]. Однако, по данным T. Bongartz и соавт. [27], использование системных ГК периоперационно и отмена ГИБП не влияют на риск развития инфекции после ТЭКС или ТЭТС у пациентов с РА.

В нашем исследовании при ТЭКС у больных РА и ОА не было достоверных различий, касающихся отдельных местных осложнений в течение 2 лет наблюдения. Небольшое увеличение доли больных РА с перипротезными переломами, по сравнению с больными ОА ($p=0,50$), по-видимому, обусловлено большей потерей минеральной плотности кости при РА. Медленное заживление послеоперационной раны у больных РА по сравнению с пациентами с ОА, вероятно, было связано с недостаточным контролем иммуновоспалительного процесса при РА перед оперативным лечением и влиянием длительно проводимой терапии ГК, в том числе локальной и системной. Следует отметить, что нейропатия седалищного или малоберцового нерва, которая в послеоперационном периоде наблюдалась у некоторых больных РА (0,61%), не была выявлена ни у одного пациента с ОА.

Таким образом, оперативное лечение пациентов с РЗ, такими как РА, требует особого подхода, который заключается в грамотном медикаментозном ведении пациентов совместно ревматологом и травматологом-ортопедом, а также бережном обращении с костью и окружающими тканями во время операции.

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. NIH consensus conference: Total hip replacement. NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. [Consensus Development Conference Consensus Development Conference, NIH Review]. *JAMA*. 1995 Jun 28;273(24):1950-6.
2. Jones CA, Beaupre LA, Johnston DWC, Suarez-Almazor ME. Total joint arthroplasties: current concepts of patient outcomes after surgery. [Review]. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007 Feb;33(1):71-86. doi: 10.1016/j.rdc.2006.12.008
3. Merx H, Dreinhofer K, Schrader P, et al. International variation in hip replacement rates. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Ann Rheum Dis*. 2003 Mar;62(3):222-6. doi: 10.1136/ard.62.3.222
4. Ravi B, Croxford R, Reichmann W, et al. The changing demographics of total joint arthroplasty recipients in the United States and Ontario from 2001 to 2007. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(5):637-47. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.014
5. Santaguida PL, Hawker GA, Hudak PL, et al. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Can J Surg*. 2008 Dec;51(6):428-36.

6. Heck DA, Melfi CA, Mamlin LA, et al. Revision rates after knee replacement in the United States. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Med Care*. 1998 May;36(5):661-9. doi: 10.1097/00005650-199805000-00006
7. Papakostidou I, Dailiana ZH, Liarpoulos L, et al. Factors affecting the quality of life after total knee arthroplasties: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Jun 29;13:116. doi: 10.1186/1471-2474-13-116
8. Линник СА, Ромашов ПП, Новоселов КА и др. Раннее двух-этапное ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов после глубокого нагноения. Травматология и ортопедия. 2009;(3):151-5 [Linnik SA, Romashov PP, Novoselov KA, et al. Early two-stage revision of hip and knee joint endoprosthesis after deep suppuration. *Travmatologiya i Ortopediya*. 2009;(3):151-5 (In Russ.)].
9. Bauer T, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of Periprosthetic Infection. *J Bone Jt. Surg*. 2006;4:869-80.
10. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. [Erratum appears in Infection. 2004 Oct;32(5):309]. *Infection*. 2004 Aug;32(4):222-8. doi: 10.1007/s15010-004-4020-1
11. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. [Comparative Study]. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):606-8. doi: 10.1017/S0195941700015241
12. Moureau N. Vascular safety: it's all about PICCs. [Review]. *Nurs Manag*. 2006 May;37(5):22-7; quiz 50. doi: 10.1097/00006247-200605000-00007
13. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Feb;88(2):149-55. doi: 10.1302/0301-620X.88B2.17058
14. Clyburn TA, Cui Q. Antibiotic laden cement: Current state of the art. *AAOS Now*. 2013;7(6) (Available online: <http://www.aaos.org/news/bulletin/may07/clinical7.asp>).
15. De Palma L, Procaccini R, Soccetti A, Marinelli M. Hospital cost of treating early dislocation following hip arthroplasty. *Hip International*. 2012 Jan-Feb;22(1):62-7. doi: 10.5301/HIP.2012.9059
16. Ключевский ВВ, Даниляк ВВ, Белов МВ и др. Вывихи после тотального замещения тазобедренного сустава: факторы риска, способы лечения. Травматология и ортопедия. 2009;(3):136-8 [Klyuchevskii VV, Danilyak VV, Belov MV, et al. Dislocation after total hip replacement: risk factors, treatment options. *Travmatologiya i Ortopediya*. 2009;(3):136-8 (In Russ.)].
17. Kwon MS, Kuskowski M, Mulhall KJ, et al. Does surgical approach affect total hip arthroplasty dislocation rates? [Comparative Study Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Clin Orthop*. 2006 Jun;447:34-8. doi: 10.1097/01.blo.0000218746.84494.df
18. Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Vancouver type B3 periprosthetic fractures: evaluation and treatment. *Instruct Course Lect*. 2009;58:177-81.
19. Волокитина ЕА, Зайцева ОП, Колотыгин ДА, Вишняков АА. Локальные интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Гений ортопедии. 2009;(3):71-7 [Volokitina EA, Zaitseva OP, Kolotygin DA, Vishnyakov AA. Local intraoperative and early postoperative complications of hip arthroplasty. *Genii Ortopedii*. 2009;(3):71-7 (In Russ.)].
20. Mounasamy V. Acute sciatic neuritis following total hip arthroplasty: a case report. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128:25-8. doi: 10.1007/s00402-006-0261-z
21. Руцкий АВ, Маслов АП. К проблеме эндопротезирования крупных суставов. Медицинские новости. 2005;(12):73-6 [Rutskii AV, Maslov AP. To the problem of arthroplasty of large joints. *Meditsinskie Novosti*. 2005;(12):73-6 (In Russ.)].
22. Pellicci PM, Wilson PD Jr, Sledge CB, et al. Long-term results of revision total hip replacement: a follow-up report. *J Bone Joint Surg*. 1985;67-A:513-6. doi: 10.2106/00004623-198567040-00002
23. Raikin S.M. Total ankle arthroplasty. *Orthopedics*. 2010 Dec;33(12):890-1. doi: 10.3928/01477447-20101021-18
24. Parker DA, Dunbar MJ, Rorabeck CH. Extensor mechanism failure associated with total knee arthroplasty: prevention and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11(4):238-47. doi: 10.5435/00124635-200307000-00003
25. Burns AWR, Bourne RB, Chesworth BM, et al. Cost effectiveness of revision total knee arthroplasty. [Comparative Study]. *Clin Orthop*. 2006 May;446:29-33. doi: 10.1097/01.blo.0000214420.14088.76
26. Bozic KJ, Katz P, Cisternas M, et al. Hospital resource utilization for primary and revision total hip arthroplasty. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Bone Joint Surg – Amer Vol*. 2005 Mar;87(3):570-6. doi: 10.2106/00004623-200503000-00014
27. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1713-20. doi: 10.1002/art.24060
28. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. [Comparative Study]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr;62(4):473-9. doi: 10.1002/acr.20036
29. Boursinos LA, Karachalios T, Poultsides L, Malizos KN. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? [Review]. *J Musculoskelet Neur Interact*. 2009 Jan-Mar;9(1):44-52.
30. Gravalles EM. Bone destruction in arthritis. [Review]. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61 Suppl 2:ii84-6. doi: 10.1136/ard.61.suppl_2.ii84
31. Mikuls TR, Saag KG, Curtis J, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia among African Americans with early rheumatoid arthritis: the impact of ethnic-specific normative data. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Nat Med Assoc*. 2005 Aug;97(8):1155-60.
32. Goldring SR. Periapical bone changes in rheumatoid arthritis: pathophysiological implications and clinical utility. [Erratum appears in Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):1080]. [Comment Editorial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):297-9. doi: 10.1136/ard.2008.099408
33. Слободской АБ, Осинцев ЕЮ, Лежнев АГ. Осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии. 2011;(3):59-63 [Slobodskoi AB, Osintsev EYu, Lezhnev AG. Complications of hip arthroplasty. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii*. 2011;(3):59-63 (In Russ.)].
34. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):79-87. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.002
35. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond 23298, USA. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1055-9.
36. Khatod M, Barber T, Paxton E, et al. An analysis of the risk of hip dislocation with a contemporary total joint registry. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Orthop*. 2006 Jun;447:19-23. doi: 10.1097/01.blo.0000218752.22613.78
37. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Ann Rheum Dis*. 2007 Oct;66(10):1316-21. doi: 10.1136/ard.2006.060319
38. Conroy JL, Whitehouse SL, Graves SE, et al. Risk factors for revision for early dislocation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2008 Sep;23(6):867-72. doi: 10.1016/j.arth.2007.07.009
39. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. [Review]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39.

Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах

Амирджанова В.Н.

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: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Contact: Vera Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

Поступила 24.07.17

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важный компонент мультимодальной программы обезбоживания больных ревматическими заболеваниями в периоперационном периоде. НПВП оказывают комплексное обезбоживающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, связанное с блокадой фермента циклооксигеназы 2 и подавлением синтеза простагландинов, одного из основных медиаторов боли и воспаления, синтезируемых в ответ на хирургическое повреждение ткани. Применение НПВП позволяет уменьшить страдания пациентов в до- и послеоперационном периоде, снизить потребность в опиоидных анальгетиках и частоту неблагоприятных реакций (НР), вызванных последними. Выбор НПВП во многом определяется риском НР: желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и послеоперационного кровотечения. В статье рассмотрены возможности выбора различных НПВП у больных с заболеваниями суставов в период хирургического лечения с точки зрения их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ревматические заболевания; периоперационное обезбоживание.

Для ссылки: Амирджанова В.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезбоживания при операциях на суставах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):555-559.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: A DIFFICULT CHOICE OF ANESTHESIA DURING JOINT SURGERY Amirdzhanova V.N.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important component of a multimodal pain management program in patients with rheumatic diseases in the perioperative period. NSAIDs have comprehensive analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic effects associated with blockade of the enzyme cyclooxygenase-2 and suppression of the synthesis of prostaglandins, one of the main mediators of pain and inflammation, which are synthesized in response to surgical tissue injury. NSAIDs can ease the suffering of patients in the pre- and postoperative periods and reduce the need for opioid analgesics and the frequency of adverse events (AE) caused by the latter. The choice of NSAIDs is largely determined by the risk of AE: gastrointestinal, cardiovascular and postoperative bleeding. The paper considers whether different NSAIDs can be chosen for patients with joint diseases during surgical treatment in terms of their efficacy and safety.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; rheumatic diseases; perioperative analgesia.

For reference: Amirdzhanova V.N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A difficult choice of anesthesia during joint surgery. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):555-559 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-555-559>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — большая группа различных по структуре синтетических медикаментов, способных оказывать обезбоживающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, объединенных общим механизмом действия — блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ведущей к снижению синтеза простагландинов (ПГ). Их назначение показано в качестве симптоматического обезбоживания при широком круге ревматических заболеваний (РЗ), в том числе при подготовке пациентов к оперативному лечению суставов. Применение НПВП в периоперационном периоде как компонента мультимодальной анальгезии позволяет существенно повысить эффективность обезбоживания, улучшить качество жизни пациентов и снизить потребность в опиоидных анальгетиках. Последний эффект особенно важен, поскольку дает возможность уменьшить частоту неблагоприят-

ных реакций (НР), вызываемых наркотическими препаратами: тошноты, рвоты, избыточной седации и нарушения перистальтики кишечника, особенно у больных в раннем послеоперационном периоде [1].

Воспаление при РЗ сопровождается синтезом веществ, повышающих возбудимость ноцицепторов, которые становятся восприимчивыми к значительно меньшим, чем ранее, болевым стимулам (периферическая сенситизация). В этом ключевую роль играют ПГ, увеличение концентрации которых связано с гиперэкспрессией в клетках воспалительного ответа фермента ЦОГ-2 [2]. Аналогичный процесс происходит и на уровне центральной нервной системы (ЦНС): сверхсильное периферическое раздражение приводит к сенситизации болевых нейронов головного мозга, которые после этого даже на слабый сигнал реагируют выраженным и стойким возбуждением. Причинами появления или усиления болей после хирургиче-

ского вмешательства являются локальное повреждение тканей, воспаление и отек, сопровождающиеся первичной активацией ноцицепторов [3, 4].

Наиболее рациональной тактикой обезболивания в этот период является «блокада» периферических окончаний чувствительных нервов, что достигается применением локальных анестетиков или местной, проводниковой, субдуральной и эпидуральной анестезией [5, 6]. Однако при выраженном тканевом повреждении неизбежно возникает воспаление, сопровождающееся выбросом биологически активных субстанций — в частности, ПГ, вызывающих сенситизацию периферических болевых рецепторов. Развивающийся воспалительный отек приводит к сдавлению мягких тканей, которое становится дополнительным фактором, усиливающим боль. Биомеханические нарушения, обусловленные травмой тканей и последующей иммобилизацией, вызывают центральную сенситизацию, которая опосредована медиаторами воспаления — увеличением концентрации фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1 и 6, а также ПГЕ2.

Анальгетическая терапия при «больших» хирургических операциях на суставах (эндопротезирование, ревизионные операции), относящихся к оперативным вмешательствам умеренного или высокого хирургического риска, является самостоятельной медицинской проблемой, решением которой занимаются анестезиологи вместе с травматологами-ортопедами и ревматологами.

Основными препаратами для купирования боли в периоперационном периоде являются НПВП, парацетамол и «мягкие» опиоиды (трамадол) в сочетании с небольшими дозами антидепрессантов. При этом показано, что НПВП, оказывающие выраженное противовоспалительное действие, более эффективны, чем парацетамол и опиоиды (в том числе в комбинации), поэтому их следует рассматривать как препараты выбора, если нет значительного риска развития класс-специфических НР [7–9]: со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), антитромботического действия, которое может способствовать развитию послеоперационного кровотечения.

В настоящее время специалистами всего мира, стоящими на позициях многокомпонентной (мультиmodalной) противоболевой защиты пациента, опиоидная монотерапия острой и хронической боли признана нецелесообразной. Первичное звено этой защиты лучше всего обеспечивают НПВП, которые рассматриваются в официальных отечественных и зарубежных изданиях как необходимый компонент базисной анальгезии при комплексной системной фармакотерапии острых и хронических болевых синдромов [10]. При проведении обезболивания только опиоидным анальгетиком без использования защитного действия НПВП на периферическом уровне требуется применение более высоких доз опиоида, что чревато серьезными НР, осложнениями и ухудшением результатов лечения (депрессия сознания, дыхания, двигательной активности; гиповентиляция легких; риск развития пневмонии; нарушение функции ЖКТ и мочеиспускания). Показано, что при применении НПВП потребность в опиоидных анальгетиках на фоне терапии острой и хронической послеоперационной боли снижается на 30–50% [11, 12].

НПВП подразделяют на селективные и неселективные в зависимости от преимущественного блокирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Последние оказывают неизбирательное действие, поскольку в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, которая играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются целекоксиб и эторикоксиб. Ряд экспертов рекомендуют выделение препаратов с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 — мелоксикама и нимесулида, остальные представители этой лекарственной группы относятся к неселективным НПВП.

Применение НПВП в периоперационном периоде у больных РЗ вполне оправдано. При выборе препарата в предоперационном периоде следует учитывать основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП со стороны ЖКТ и ССС, а также их влияние на риск развития кровотечений после хирургических вмешательств.

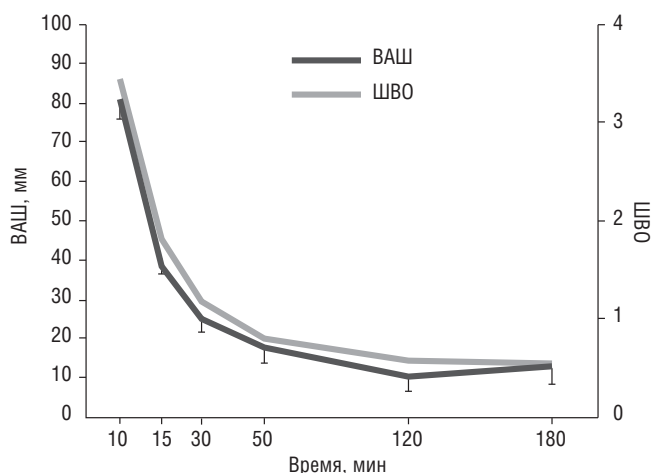
Так, целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в том числе у больных с факторами риска. Эторикоксиб, в отличие от неселективных НПВП, снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не «больших» желудочно-кишечных кровотечений, в том числе из дистальных отделов ЖКТ [1]. Однако до настоящего времени многие эксперты не рекомендуют использовать селективные НПВП у лиц с факторами риска кардиоваскулярных осложнений из-за возможного негативного действия последних на ССС. Следует помнить, что многие больные РЗ, нуждающиеся в оперативном лечении (в частности, большинство пациентов с остеоартритом), имеют коморбидную патологию ССС. Применение целекоксиба и эторикоксиба в периоперационном периоде также ограничено из-за отсутствия инъекционных форм этих препаратов.

У больных воспалительными РЗ при эндопротезировании суставов риск НР возрастает по многим причинам: психологический стресс, часто пожилой возраст, сопутствующие заболевания, применение гормональной и базисной противовоспалительной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов, увеличивающих риск развития инфекционных послеоперационных осложнений. Поэтому в ревмоортопедии, где послеоперационные боли характеризуются чрезвычайной острой и высокой интенсивностью, наиболее оптимальным представляется применение неселективных, быстро элиминирующихся НПВП с коротким временем полувыведения $T_{1/2}$. В этих условиях при развитии НР на фоне терапии НПВП риск осложнений после отмены препарата будет ниже по сравнению с медленно элиминирующимися препаратами, действие которых может сохраняться в течение нескольких дней после отмены. Учитывая это, при операциях на крупных суставах у больных РЗ для лечения послеоперационной боли предпочтительно применять НПВП, обладающие коротким периодом полувыведения: кетопрофен ($T_{1/2}$ — 2 ч), кеторолак — ($T_{1/2}$ — 4–6 ч), а не целекоксиб ($T_{1/2}$ — 8–12 ч) или эторикоксиб ($T_{1/2}$ — 22 ч). Такой же подход применяется для лечения послеоперационной и хронической боли у онкологических больных [13–17].

Кеторолак обладает выраженным анальгетическим эффектом и широко используется для ургентного обезбоживания. По обезболивающему действию данный препарат сопоставим с морфином, но при этом он не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным действием [18, 19]. Предоперационное назначение кеторолака значительно снижает интенсивность начальной операционной боли, при этом не увеличивается риск послеоперационных кровотечений [20]. Кроме того, есть данные, что он не оказывает выраженного негативного действия на ССС [21]. Однако этот препарат имеет высокий риск развития НР со стороны ЖКТ [22], что ограничивает его применение в периоперационном периоде по времени (не более 5 дней) и дозировке.

Кетопрофен — один из самых высокоэффективных противовоспалительных препаратов, обладающих выраженным анальгетическим действием. По данным серии клинических исследований, он превосходит по обезболивающему потенциалу такие популярные НПВП, как диклофенак и ибупрофен [23].

Отдельно следует рассматривать лизиновую соль кетопрофена — артрозил. Входящая в состав артрозилен лизиновая соль представляет собой быстрорастворимую молекулу с нейтральным значением pH, поэтому артрозил практически не оказывает раздражающего влияния на ЖКТ. Обезболивающий эффект определяется его прямым и косвенным влиянием на болевые рецепторы на уровне синапсов и в ЦНС. Косвенное периферическое антиноцицептивное действие связано, во-первых, с торможением синтеза ПГ, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям (ПГ также усиливают действие и других медиаторов воспаления). Во-вторых, важным компонентом выраженного периферического анальгетического эффекта артрозилен является его антибрадикининная активность (брадикинин является одной из наиболее мощных эндогенных субстанций, способствующих развитию боли). Препарат оказывает прямое влияние на болевые рецепторы, заключающееся в деполяризации ионных каналов, за счет чего осуществляется быстрое воздействие на бо-



Максимально быстрый и выраженный анальгетический эффект, отмеченный при назначении инъекционной формы артрозилен. Уменьшение боли в 2 раза через 15 мин у 60 ортопедических больных в послеоперационном периоде

левую реакцию. Его центральное действие определяется изменением конфигурации G-белка, расположенного на постсинаптической мембране нейронов, что ведет к снижению афферентного сигнала боли. Микрогранулы замедленного высвобождения обеспечивают равномерное распределение препарата в желудке и минимальный контакт со слизистой оболочкой [24].

При исследовании физико-химической совместимости артрозилен в форме раствора для инъекций по 16 мг/2 мл с другими фармацевтическими препаратами, которые наиболее часто используются для комбинированной терапии в эластомерных устройствах для инфузий Baxter LV5, показано, что в раннем послеоперационном периоде внутривенное введение артрозилен можно сочетать с введением трамадола, морфина, бетаметазона, метилпреднизолона, метоклопрамида, цианкобаламина, ранитидина, лидокаина, цефтриаксона [25]. При введении артрозилен в одном шприце с другими лекарствами не возникало НР, так как раствор не содержит аллергизирующих компонентов и консервантов, что позволяет избежать местных НР [26].

Немаловажную роль при интенсивной боли в периоперационном периоде играет скорость обезбоживания, которая может иметь принципиальное значение. В таком случае оправдано использование внутримышечных или внутривенных инъекций, однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении нескольких суток лечения. Действие инъекционного раствора артрозилен проявляется через 20–30 мин и сохраняется в течение 18–20 ч. Активное вещество полноценно абсорбируется, связываясь с белками плазмы. Препарат проникает сквозь гистогематические барьеры в ткани и физиологические жидкости, равномерно распределяясь в организме. Метаболизм происходит при участии ферментов печени, и его продукты преимущественно выводятся почками в течение 24 ч.

В исследовании G. Ligniere и P. Cherubino [27] (см. рисунок) с участием 60 пациентов после ортопедических операций [16 — на спинном мозге (диски, спинномозговая стабилизация), 15 — на тазобедренном суставе (эндопротезирование), 15 — на коленном суставе (эндопротезирование, остеотомия, пластика связок), 14 — на стопах (остеосинтез или операция в связи с вальгусной деформацией I пальца стопы)] пациенты получали артрозил (2,5 мг/кг) в форме инъекций. Интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и 5-балльной шкале вербальной оценки (ШВО). Полученные результаты показали снижение интенсивности боли более чем на 50% через 15 мин и на 85% через 2 и 3 ч после инъекции ($p < 0,001$). Максимальное обезболивание было обеспечено через 120 мин после операции, обезболивающий эффект сохранялся в среднем в течение $8,5 \pm 1,5$ ч, уменьшение боли наблюдалось в 96,6% случаев. Быстрое купирование боли за счет ограничения потока болевой импульсации из очага травмы к структурам ЦНС при введении артрозилен уменьшало необходимость применения дополнительных, в том числе опиоидных, анальгетиков, при условии введения его внутримышечно за 30–40 мин до операции в максимальной рекомендуемой разовой дозе и продолжения его применения в послеоперационном периоде.

В онкологической практике при радикальных неполостных операциях (ларингэктомия, тиреоидэктомия

с шейной лимфаденомией) на фоне терапии артрозilenом полноценное обезболивание достигалось дополнительным применением небольшой дозы «малого» опиоида трамадола ($200 \pm 66,7$ мг/сут), а не сильного наркотика (бупренорфина), который обычно приходится назначать в первые сутки после таких операций пациентам, по тем или иным причинам не получавшим НПВП. При больших абдоминальных операциях (гастрэктомия, гемиколэктомия, экстирпация прямой кишки и другие операции с расширенными лимфаденомиектомиями) описанная тактика применения лизиновой соли кетопрофена не только улучшала качество послеоперационного обезболивания, но и оптимизировала течение послеоперационного периода, позволяя снизить дозу бупренорфина и тем самым уменьшить выраженность НР последнего — прежде всего седации, гиповентиляции легких, адинамии. Геморрагических осложнений у больных, получавших артрозилеи, не наблюдалось [13].

Наш опыт свидетельствует о том, что при плановых хирургических и других инвазивных вмешательствах на суставах интенсивность послеоперационного болевого синдрома и необходимость применения дополнительных, в том числе опиоидных, анальгетиков уменьшается, если за 30–40 мин до операции ввести внутримышечно артрозилеи в максимальной рекомендуемой разовой дозе и затем продолжить его применение в послеоперационном периоде. Такой подход, широко используемый в нашей работе, позволяет уменьшить боль за счет ограничения потока болевой импульсации из очага травмы к структурам ЦНС.

Таким образом, НПВП являются эффективными средствами для подавления боли и воспаления у пациен-

тов с РЗ в периоперационном периоде. НПВП следует использовать с учетом известных для этого класса препаратов желудочно-кишечных и кардиоваскулярных факторов риска. Ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущества у пациентов, принимающих антикоагулянты, такие как варфарин, поскольку не увеличивают риск послеоперационных кровотечений из-за отсутствия влияния на функцию тромбоцитов. Быстро элиминирующиеся неселективные ингибиторы ЦОГ могут иметь преимущества для быстрого купирования болевого синдрома в периоперационном периоде. Они не уступают по противовоспалительному эффекту «золотому стандарту» — диклофенаку — и обладают сбалансированным воздействием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
2. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetics in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.].
3. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for doctors)]. Moscow: Publishing house RAMS; 2012. 512 p.].
4. Allegri M, Clark M, De Andres J, Jensen T. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anest.* 2012;78 (2):222-35.
5. De Buck F, Devroe S, Missant C, van de Velde M. Regional anesthesia outside the operating room: indications and techniques. *Curr Opin Anaest.* 2012;25 (4):501-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283556f58
6. Leversedge F, Srinivasan R. Management of soft-tissue injuries in distal radius fractures. *Hand Clin.* 2012;28(2):225-33. doi: 10.1016/j.hcl.2012.03.005
7. Kurmis A, Kurmis T, O'Brien J, Dalen T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(9):815-23. doi: 10.2106/JBJS.J.01743
8. Lierz P, Losch H, Felleiter P. Evaluation of single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2012;83(6):642-7. doi: 10.3109/17453674.2012.747053
9. Jones P, Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(7):419-37. doi: 10.2165/11533350-000000000-00000
10. Осипова НА, Абузарова ГР, Петрова ВВ. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания для врачей. Москва; 2005. 78 с. [Osipova NA, Abuzarova GR, Petrova VV. *Printsipy klinicheskogo primeneniya narkoticheskikh i nenarkoticheskikh anal'geticheskikh sredstv pri ostroi i khronicheskoi boli. Metodicheskie ukazaniya dlya vrachei* [Principles of clinical use of narcotic and non-narcotic analgesics for acute and chronic pain. Methodical instructions for doctors]. Moscow; 2005. 78 p.].
11. Charlton JE, editor. Core curriculum for professional education in pain. 3rd ed. Seattle: IASP Press; 2005. P. 125-46.
12. Euroanaesthesia. Refresher course lectures. Vienna, Austria: European Society of Anaesthesiologists; 2005. P. 117-9.
13. Осипова НА, Петрова ВВ, Ермолаев ПМ, Береснев ВА. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. Фарматека. 2006;(6):74-8 [Osipova NA, Petrova VV, Ermolaev PM, Beresnev VA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of postoperative pain in cancer patients. *Farmateka.* 2006;(6):74-8 (In Russ.)].

14. Осипова НА. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии. Анестезиология и реаниматология. 1998;(5):11-5 [Osipova NA. Antinociceptive components of general anesthesia and postoperative analgesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998;(5):11-5 (In Russ.)].
15. Осипова НА, Абузарова ГР. Проблема выбора нестероидного противовоспалительного препарата при хроническом болевом синдроме у онкологических больных. Вестник интенсивной терапии. 2003;(1):46-8 [Osipova NA, Abuzarova GR. The problem of choosing a non-steroidal anti-inflammatory drug in chronic pain syndrome in cancer patients. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2003;(1):46-8 (In Russ.)].
16. Осипова НА, Береснев ВА, Ветшева МС и др. Кетопрофен как средство профилактики и лечения послеоперационной боли. Анестезиология и реаниматология. 1999;(6):71-4 [Osipova NA, Beresnev VA, Vetsheva MS, et al. Ketoprofen as a means of preventing and treating postoperative pain. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1999;(6):71-4 (In Russ.)].
17. Осипова НА, Петрова ВВ, Береснев ВА и др. Профилактическая аналгезия — новое направление в анестезиологии. Анестезиология и реаниматология. 1999;(6):13-8 [Osipova NA, Petrova VV, Beresnev VA, et al. Preventive analgesia — a new direction in anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1999;(6):13-8 (In Russ.)].
18. Hungund S, Thakkar R. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on operative pain during periodontal surgery: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(1):55-8. doi: 10.4103/0972-124X.82274
19. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine — routes and clinical implications. *Pain Pract*. 2015 Feb;15(2):175-93. doi: 10.1111/papr.12198. Epub 2014 Apr 16.
20. Gobble RM, Hoang HL, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar;133(3):741-55. doi: 10.1097/01.prs.0000438459.60474.b5
21. Kimmel SE, Berlin JT, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. *Pharm Drug Saf*. 2002;11:113-9. doi: 10.1002/pds.670
22. 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;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
23. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep-Oct;31(5):731-8. Epub 2013 May 17.
24. Cerciello A, Auriemma G, Del Gaudio P, et al. Natural polysaccharides platforms for oral controlled release of ketoprofen lysine salt. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016 Dec;42(12):2063-9. doi: 10.1080/03639045.2016.1195401. Epub 2016 Jun 14.
25. Anacardio R, Bartolini S, Gentile MM, et al. HPLC investigated physicochemical compatibility between Artrosilene injectable solution and other pharmaceutical products frequently used for combined therapy into elastomeric Baxter LV5 infusion devices. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):791-8. doi: 10.1177/039463200501800423
26. Anacardio R, Perillia O, Bartolinia S, et al. Physicochemical compatibility between ketoprofen lysine salt injections (Artrosilene) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy by intravenous administration. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;32(6):1235-41. doi: 10.1016/S0731-7085(03)00061-X
27. Ligniere G, Cherubino P. Patologie dolorosa muscolo-scheletriche *Progr Med*. 1996;87 Suppl 3;84.

Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой: обзор литературы

Набиева Д.А.

Ташкентская
медицинская
академия, Ташкент,
Узбекистан
100109 Республика
Узбекистан, Ташкент,
ул. Фараби, 2

Tashkent Medical
Academy, Tashkent,
Uzbekistan
2, Farabi St., Tashkent
100109, Uzbekistan

Контакты: Дилдора
Абдумаликовна
Набиева;
dil_nab@mail.ru

Contact:
Dildora Nabieva;
dil_nab@mail.ru

Поступила 27.07.17

Современные представления о подагре включают в себя как традиционную метаболическую теорию нарушения пуринового обмена и внешнесредового воздействия, так и участие в патологическом процессе иммуновоспалительных факторов. Воспаление является отличительной чертой острой тканевой реакции на кристаллы моноурата натрия при подагре и пирофосфата кальция — при псевдоподагре. Кристаллы взаимодействуют с мембранами плазматических клеток, с активацией NLRP3, протеолитическим расщеплением проинтерлейкина 1 β и секрецией зрелого интерлейкина 1 β , который модулирует ряд событий, приводящих к активации эндотелиальных клеток и нейтрофилов, что также предшествует жировой дистрофии печени. В данном обзоре подробно рассмотрены последние данные по патогенетическим механизмам, служащим в качестве предикторов развития метаболических сдвигов и неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра; неалкогольная жировая болезнь печени; воспаление; коморбидность.

Для ссылки: Набиева Д.А. Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):560–565.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH GOUT AND PSEUDOGOUT: A REVIEW OF LITERATURE Nabieva D.A.

The current ideas of gout include both the traditional metabolic theory of disorders of purine metabolism and environmental exposure and the involvement of immunoinflammatory factors in the pathological process. Inflammation is a hallmark of an acute tissue reaction to monosodium urate the crystals in gout and to calcium pyrophosphate crystals in pseudogout. The crystals interact with the membranes of plasma cells, with the activation of NLRP3, the proteolytic cleavage of pro-interleukin 1 β , and the secretion of mature interleukin-1 β that modulates a sequence of events leading to the activation of endothelial cells and neutrophils, which is also preceded by fatty degeneration of the liver. This review details recent data on the pathogenetic mechanisms that serve as predictors of metabolic changes and non-alcoholic fatty liver disease in patients with gout.

Key words: gout; non-alcoholic fatty liver disease; inflammation; comorbidity.

For reference: Nabieva DA. Immunological mechanisms for the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gout and pseudogout (a review of literature). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):560–565 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565>

Подагра — системное заболевание пуринового обмена, сопровождающееся отложением кристаллов солей моноурата натрия (МУН) в различных тканях и воспалительным фоном, поражает 1–6% взрослого населения в развитых странах и представляет собой наиболее часто встречающийся у лиц мужского пола тип артрита [1–3]. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что заболеваемость подагрой многократно увеличилась за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти на фоне напряженной эпидемиологической обстановки по неинфекционным заболеваниям, таким как метаболический синдром, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и их осложнения [4–7].

Гиперурикемия — это метаболическое нарушение, лежащее в основе подагры. Данная проблема, несмотря на многовековую историю изучения, по-прежнему является

плодотворной для клинических исследований, и последние экспериментальные данные, касающиеся механизмов развития метаболических нарушений, также подтверждают возможные связи между гиперурикемией, кардиоваскулярными и метаболическими расстройствами.

Отложение кристаллов мочевой кислоты (МК) при подагрическом артрите имеет место преимущественно в суставном хряще [8], в то время как кальция пирофосфат (КПФ) при псевдоподагрическом артрите депонируется как в суставном хряще, так и в межпозвоночных дисках, т. е. в гиалиновых и фиброзных структурах [9]. С целью прояснения и единообразного определения болезни отложения пирофосфата кальция (БОПК) целевая группа под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) недавно подготовила два перечня рекомендаций, касающихся диагностики, терминологии

и ведения больных подагрой и псевдоподагрой [10–12]. БОПК — это общий термин для всех случаев выявления отложения кристаллов КПФ, а хондрокальциноз (ХК) означает обызвествление хряща, выявленное при рентгенологическом или гистологическом обследовании [13]. ХК не всегда обусловлен БОПК и может проявляться изолированным поражением сустава или сосуществовать со структурными изменениями, сходными с остеоартритом. В синовиальной жидкости (СЖ) определяются несколько типов и размеров кристаллов КПФ, включая моноклинные и триклинные дегидратированные кристаллы (m-КПФ и t-КПФ: $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) [14]. Несмотря на зачастую бессимптомное течение, осаждение кристаллов КПФ может быть связано с остеоартритом, острым моно- или олигоартрикулярным артритом и, реже, с хроническим полиартритом и деструктивной артропатией. Острый моно- или олигоартрикулярный артрит, вторичный по отношению к БОПК, может имитировать приступы подагры, за что первоначально он получил название псевдоподагры. Примечателен тот факт, что воспаление, индуцированное МУН и КПФ, проходит самопроизвольно [15, 16].

После открытия инфламмасом и их активации кристаллами МУН и КПФ стали доступны новые таргетные методики лечения, актуальные не только для пациентов, страдающих подагрой, но также, в силу сходности звеньев патогенеза, и для больных псевдоподагрой. С кристаллами могут взаимодействовать не только лейкоциты, включая нейтрофилы и макрофаги, но также эндотелиальные, синовиальные и тучные клетки [15, 17]. Резидентные макрофаги, т. е. гистиоциты, представляют особый интерес, поскольку они играют определенную роль в инициировании тканевого ответа на МУН. Тучные клетки также заслуживают упоминания, поскольку в экспериментальных животных моделях истощение пула тучных клеток ослабляет воспалительную реакцию нейтрофилов [18]. Наконец, гистиоциты и тучные клетки способны высвобождать интерлейкин 1β (ИЛ 1β) после активации кристаллами инфламмасом NALP3 [17, 18]. Эти данные позволяют предположить, что также клетки участвуют в острой реакции тканей на МУН и КПФ. Таким образом, инициация воспалительного ответа будет зависеть от резидентных клеток, в то время как усиление воспалительной реакции опосредовано тучными клетками, макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками и полиморфноядерными нейтрофилами (ПМН) [8, 19, 20]. Первый этап взаимодействия между кристаллами МУН и иммунными клетками включает в себя фагоцитоз, который необходим для активации нейтрофилов и макрофагов, и в случае макрофагов могут играть определенную роль Toll-подобные рецепторы (ТПР) [21]. ТПР — это важнейшие датчики сигналов антигенной опасности и инфекции для лейкоцитов, и, как было доказано в ряде исследований, они являются неотъемлемой частью иммунной системы. В этом контексте кристаллы МУН могут индуцировать сигналы опасности от поврежденных клеток, которые запускают врожденный иммунный ответ посредством ТПР. Экспериментальные данные отводят определенную роль ТПР2 и ТПР4 в распознавании МУН моноцитами/макрофагами, поскольку присутствие ТПР2 и ТПР4 усиливает индуцированную МУН продукцию ИЛ 1β и ПМН [22, 23]. Аналогичным образом кристаллы КПФ и МУН индуцируют продукцию оксида азота путем активации ТПР2 в хондроцитах [24]. Однако эти результаты противоречивы, поскольку в дру-

гом эксперименте на моделях перитонита у мышей было установлено, что ни один из известных ТПР не участвовал в иммунном ответе [25].

Второй механизм может включать прямое взаимодействие между кристаллами и клеточной мембраной, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Действительно, электронная микроскопия показывает, что происходит специфическое взаимодействие кристаллов МУН с мембранами дендритных клеток. Это взаимодействие приводит к активации тирозинкиназы Syk, что может опосредовать интернализацию кристаллов или клеточный ответ [8]. На данный момент нет четких доказательств прямого связывания кристаллов МУН с другими клеточными мембранами, помимо мембран дендритных клеток [18, 26]. Кроме того, до настоящего времени не доказано прямое взаимодействие между кристаллами КПФ и клеточными мембранами, а также их участие в активации Syk [26].

Третий механизм включает в себя протеины на поверхности кристалла. Действительно, некоторые опсонизированные белки были обнаружены на поверхности кристаллов МУН и КПФ, включая фракции комплемента, например C1q, C5, C6, а также иммуноглобулины IgG и IgM, Fc-фрагмент IgG, аполипротеины E (АпоЕ) [25] и, что немаловажно, липопротеиды высокой плотности и липопротеины низкой плотности [27, 28].

Эти покрывающие белки играют важную роль в развитии воспалительной реакции и ее разрешении. Так, фракция комплемента стимулирует выработку ПМН, тогда как АпоЕ белки способствуют разрешению воспаления. Например, воспаление коленных суставов, индуцированное кристаллами МУН, тормозится у кроликов с дефицитом компонента комплемента C6 в эксперименте, что отражается в снижении продукции ИЛ8 и миграции ПМН в коленный сустав [8, 21]. Наконец, опсонизация IgG и/или фракции комплемента также облегчает фагоцитоз кристаллов и активацию иммунокомпетентных клеток [22].

Активация инфламмасом NLRP3 кристаллами моноурата натрия и кальция пиррофосфата и секреция интерлейкина 1β

Провоспалительные цитокины, несомненно, играют решающую роль в контроле воспалительной реакции на кристаллы МУН. Недавние исследования были посвящены роли ИЛ 1β , который является провоспалительным цитокином и оказывает различные эффекты на клетки и ткань суставов [15, 21, 22, 26]. ИЛ 1β производится как неактивная промолекула иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и дендритные клетки, а затем расщепляется с образованием активной формы p17 ИЛ 1β , секретируемой клетками. Расщепление неактивной формы про-ИЛ 1β катализируется каспазой-1 (также известной как ИЛ1-превращающий фермент, ИПФ) [22]. Каспаза-1 входит в семейство провоспалительных каспаз, которое включает также каспазу-4, каспазу-5, каспазу-11 и каспазу-12 [26]. Для процессирования ИЛ 1β каспаза-1 является основным ферментом, который требует формирования так называемой молекулярной платформы, известной как инфламмасома. Также описаны другие пути процессинга ИЛ 1β независимо от каспазы-1, включающие протеазы, производные нейтрофилов и тучных клеток [22].

Инфламмасома NLRP3 является цитоплазматическим белковым комплексом, состоящим из NLRP3, семейства белков NLRP (или NALP), а также воспалительной каспазы-1. Адаптер ASC содержит домен PYD, который является посредником при взаимодействии с гомологичным доменом на NLRP, а также домен CARD, который взаимодействует с каспазой-1 [17, 18]. Было также установлено, что многие неорганические частицы, включая кристаллы МУН и КПФ, способны активировать инфламмасы NLRP3, индуцируя секрецию активных форм ИЛ1 β , ИЛ18. Перечень триггеров NLRP3 продолжает расти и на данный момент включает в себя алюминаты, гемин и ДНК [18]. Макрофаги, лишенные компонентов инфламмасы NLRP3, были способны секретировать активный ИЛ1 β после стимуляции кристаллами МУН и КПФ [17, 19]. Кроме того, МУН-индуцированный перитонит в эксперименте был менее выражен у мышей с дефицитом адаптера ASC или каспазы-1. Колхицин, препарат, широко используемый в лечении острых приступов подагры, блокирует созревание антител к ИЛ1 β , влияя, вероятно, на эндоцитоз кристаллов или антигенную презентацию кристаллов инфламмасом [29]. Кристаллы МУН инициируют воспалительный каскад, отправной точкой которого является высвобождение активного ИЛ1 β из моноцитов и макрофагов.

Эти результаты, однако, не объясняют механизм клеточного контакта с кристаллами и активацию инфламмасы. Он может включать общие процессы, которые могут быть инициированы и другими активаторами инфламмасы: например, отток калия, который регулируется K⁺ каналами, такими как P2X7 [25], активные формы кислорода и высвобождение содержимого лизосом, к примеру, катепсина В [19].

Известно, что у пациентов могут быть отложения МУН, которые клинически инактивны, что указывает на дальнейшее регулирование на уровне ткани реакции на кристаллы уратов. Важно подчеркнуть, что кристаллы МУН являются мощным индуктором ИЛ1 β [8], что подтверждено на клеточных линиях, предварительно активированных липополисахаридами. Такая преактивация необходима для индукции мРНК ИЛ1 β и про-ИЛ1 β . В экспериментах с чистым МУН цитокины не высвобождались [19]. Было убедительно доказано, что свободные жирные кислоты C18:0, действующие на TLR2, могут объединяться с кристаллами МУН, активировать инфламмасы и индуцировать выброс цитокинов [17, 19–21]. Это показывает, что выброс свободных жирных кислот после приема пищи или алкоголя является «недостающим звеном» между метаболическими изменениями, активацией инфламмасы и приступами подагры.

Механизмы, индуцированные выбросом интерлейкина 1 β

Как следует из вышеизложенного, кристаллы МУН активируют инфламмасы NLRP3 фагоцитов, что приводит к процессингу и секреции ИЛ1 β . Последующий приток лейкоцитов в очаг поражения может быть опосредован эндотелиальной активацией и сопровождается выбросом воспалительных медиаторов, индуцирующих возникновение воспалительных проявлений, характерных для острого приступа подагры.

Поскольку кристаллы индуцируют выработку нескольких цитокинов и хемокинов, которые способствуют

воспалению при подагре, в том числе фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, лиганды хемокиновых рецепторов CXCL1 и CXCL8 (также известный как ИЛ8) [6, 12, 15, 16], было высказано предположение о том, что эти соединения производятся в иерархическом порядке, следуя за высвобождением ИЛ1 β [12]. К примеру, в развитии экспериментального МУН-индуцированного воспаления ИЛ1 β играет более важную роль, чем ФНО α [2]. Тем не менее в различных экспериментальных условиях роль CXCL8 четко продемонстрирована при КПФ- и МУН-индуцированном воспалении [19].

Несмотря на быстрое начало и тяжесть воспалительного процесса, при подагрической атаке имеется фактор самоограничения, который обеспечивает восстановление исходного состояния пораженного сустава без структурных изменений. Первое объяснение разрешения воспаления заключается в процессе покрытия кристаллов белками. Действительно, было показано, что кристаллы, покрытые фрагментами IgG, являются более мощными индукторами воспалительного ответа, чем непокрытые кристаллы, тогда как кристаллы, покрытые АпоВ и АпоЕ, могут отчасти способствовать разрешению острого подагрического артрита [3]. Еще один механизм, участвующий в регулировании приступов индуцированного микрокристаллами артрита, включает физиологическую трансформацию моноцитов в макрофаги [6]. Действительно, когда макрофаги дифференцируются *in vitro*, уменьшается их провоспалительный ответ, индуцированный кристаллами МУН, даже несмотря на сохранившуюся фагоцитарную активность [8]. Разница в клеточном ответе также увязывается с состоянием и фенотипическими изменениями этих клеток (макрофаги M1 и M2). Моноцит-макрофагальный «триггер» наблюдается при ремиссии подагрического приступа и связан не только с уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО α), но и с увеличением продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ10 и тканевого фактора роста β – ТФР β) [15]. Поэтому макрофаги начинают производить ТФР β – ключевой цитокин, обеспечивающий подавление воспалительного процесса. ТФР β способен уменьшать активацию эндотелиальных клеток, ограничивая продукцию ПМН и моноцитов, а также выраженность экспрессии цитокинов, например ИЛ1 и его рецепторов. Кроме того, секреция ТФР β стимулируется элиминацией макрофагами апоптотических нейтрофилов [16]. Их элиминация может протекать легче под действием транскляминазы 2-го типа [13]. Таким образом, саморегуляция воспаления фагоцитами вместе с дифференцированным покрытием кристаллов МУН могут объяснить самоограничивающий характер острой подагры, а также тот факт, что присутствие кристаллов МУН в суставе не всегда сопровождается воспалительной реакцией.

Параллели механизмов воспаления при жировом гепатозе, стеатогепатите и гиперурикемии

Как известно, жировая дистрофия печени является результатом накопления различных липидов. Несколько механизмов могут привести к жировому гепатозу: 1) повышение притока свободных жирных кислот из-за увеличения липолиза висцеральной/подкожной жировой клетчатки и/или увеличения потребления алиментарных жиров;

2) сокращение свободного окисления жирных кислот; 3) повышение липогенеза в печени *de novo* и 4) снижение экскреции липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов (ТГ) [6, 28]. На доставку свободных жирных кислот в печень приходится почти 2/3 накопленных липидов [30, 31]. Следовательно, повышение липогенеза жирных кислот *de novo* преимущественно способствует и накоплению липидов в печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Помимо хорошо известных факторов контроля липогенеза, таких как белок, связывающий стерол-регулирующие элементы (SREBP), или белок, связывающий элементы, регулирующие ответ на углеводы (ChREBP), X-box-связывающий белок 1 (XBP1), известный как ключевой регулятор отклика неструктурированных белков UPR, — единственный открытый за последнее время регулятор печеночного липогенеза [32–34]. ТГ являются основными липидами, накапливающимися в печени у больных НАЖБП. Несмотря на то что ряд крупных эпидемиологических исследований указывают на исключительно отрицательное влияние ТГ на течение заболевания, последние данные свидетельствуют, что они обладают потенциально протективными свойствами. Диацилглицерол ацилтрансфераза 1 и 2 (ДГАТ1/2) катализирует последнюю реакцию в синтезе ТГ. В модели алиментарного ожирения мышей с повышенной экспрессией ДГАТ1 в адипоцитах и макрофагах их организм был защищен от активации макрофагов и их накопления в белой жировой ткани, а также от системного воспаления и резистентности к инсулину [12]. Ингибирование синтеза ТГ посредством ДГАТ2 снижает выраженность стеатоза печени [14], но ухудшает гистологические признаки ее повреждения [15], что также позволяет предположить, что накопление ТГ в печени может быть защитным механизмом.

Стеатоз печени (т. е. накопление ТГ) не связан с резистентностью к инсулину у больных семейной гипобеталипотеинемией; это также служит доказательством того, что повышенное содержание внутрипеченочных ТГ может быть маркером, но не причиной инсулинорезистентности [35]. В целом синтез ТГ представляется как адаптивный положительный ответ в тех случаях, когда гепатоциты подвергаются действию потенциально токсичных метаболитов ТГ. Таким образом, последние данные позволяют предположить, что накопление жира в печени во многих случаях не может рассматриваться как патология или болезнь, а скорее как физиологический ответ на увеличение потребления калорий. Свободные жирные кислоты и холестерин, особенно при накоплении в митохондриях, считаются «агрессивными» липидами, обуславливающими ФНО α -опосредованное повреждение печени и формирование активных форм кислорода [36–38]. Эти липиды могут также присутствовать в печени без подтвержденного стеатоза и индуцировать «воспалительные» реакции, усугубляющие поражение печени как у больных подагрой, так и у лиц с бессимптомной гиперурикемией. Концепция липотоксичности является предметом последних обсуждений. Жировая дистрофия печени, с одной стороны, будучи, как правило, доброкачественным и непрогрессирующим состоянием, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — с другой, могут отражать различные органые поражения. Воспаление приводит к накоплению липидов и поэтому может

предшествовать стеатозу при стеатогепатите [39]. Такой каскад подтверждается в ряде экспериментальных исследований. У больных НАСГ не обязательно может быть стеатоз, т. е. воспаление может предшествовать клинически выраженному и инструментально подтвержденному поражению печени. Лечение антителами к ФНО α и метформинам, противодиабетическими препаратами, подавляющими выработку ФНО α в печени, улучшает прогноз стеатоза [3, 9]. Другие провоспалительные медиаторы также могут способствовать развитию стеатоза, поскольку в некоторых исследованиях печеночный стеатоз не опосредован ФНО α , но при этом повышена экспрессия цитокинов семейства ИЛ1, а также CXCL1 и CXCL8 [31]. У больных тяжелым алкогольным гепатитом лечение инфликсимабом (антителами к ФНО α) улучшает прогноз печеночного стеатоза. Снижение числа купферовских клеток также приводит к печеночному стеатозу, вероятно, путем опосредованного снижения уровня защитного ИЛ10 из клеток Купфера [40–42]. Другие типы клеток также могут провоцировать печеночный стеатоз. Так, ожирение приводит к увеличению популяции миелоидных клеток [3], что тоже способствует отложению липидов в печени.

Во всех описанных случаях печеночный стеатоз может рассматриваться как «неспецифический феномен» после воспалительных атак. Таким образом, его развитие может быть связано с различными факторами, включая токсичные метаболиты липидов, нутриенты и другие сигналы от кишечника и жировой ткани. В последние десятилетия в популяции резко возросло потребление трансжирных кислот, которые, в свою очередь, приводят к увеличению размеров печени с поражением по типу стеатогепатита и резистентности к инсулину. Фруктоза, практически отсутствующая в рационе в прошлом, становится неотъемлемой составляющей современной диеты. Имеется ряд исследований, в которых показано, что, когда пациенты с ожирением длительно потребляли фруктозосодержащие подслащенные напитки, у них повышался уровень глюкозы и инсулина в плазме натощак и что чувствительность тканей к инсулину понижается у лиц, потребляющих именно фруктозу, но не глюкозу [22, 39]. Ежедневное потребление фруктозы ассоциируется с повышением риска воспаления печени и ее фиброзирования [41]. Тем не менее роль определенных нутриентов, которые могут непосредственно приводить к воспалительному поражению печени, является предметом дискуссий.

Таким образом, непоследовательный характер воспалительных процессов и развивающейся жировой дегенерации печеночной ткани при подагре затрудняет четкое разграничение патогенетических механизмов повреждения печени, но концепция «параллелизма множественных поражений» позволяет более глубоко понять данное обменное заболевание и обосновать поиск новых точек терапевтического воздействия.

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

1. Ватутин НТ, Смирнова АС, Гриценко ЮП. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. Современная ревматология. 2015;9(3):70-2 [Vatutin NT, Smirnova AS, Gritsenko YuP. The diagnosis, treatment and prevention of gout: The 2014 international clinical guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):70-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-70-72
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
3. Martinon F, Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2073-5. doi: 10.1172/JCI29404
4. Shih MH, Lazo M, Liu SH, et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:314-20. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.014
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
6. Fattahi MR. The prevalence of metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease; a population-based study. *Middle East J Digest Dis*. 2016;8:131-7. doi: 10.15171/mejdd.2016.18
7. Feldman A, Eder SK, Felder TK, et al. Clinical and metabolic characterization of lean caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):102-10. doi: 10.1038/ajg.2016.318
8. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:206. doi: 10.1186/ar2952
9. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1531-9. doi: 10.1002/art.39581
10. Ларина ВН, Барт БЯ, Бродский МС. Клиническое и прогностическое значение гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста. Сердечная недостаточность. 2011;5(67):277-81 [Larina VN, Bart BYa, Brodskii MS. Clinical and prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure in elderly patients. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2011;5(67):277-81 (In Russ.)].
11. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3-8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026
12. Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:141-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep364
13. Wu SJ, Zhu GQ, Ye BZ, et al. Association between sex-specific serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a large population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e802. doi: 10.1097/MD.0000000000000802
14. Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation. *Immunol Rev*. 2010;233:218-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00860.x
15. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
16. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The «dirty dish» hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4002-6. doi: 10.1002/art.30649
17. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61. doi: 10.1038/nature08938
18. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, et al. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *J Clin Invest*. 2013;123:4695-705. doi: 10.1172/JCI171543
19. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-87. doi: 10.1038/nm.3893
20. Lanasa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7:e47948. doi: 10.1371/journal.pone.0047948
21. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011;187:6143-56. doi: 10.4049/jimmunol.1101284
22. Martin WJ, Shaw O, Liu X, et al. 2011. MSU crystal-recruited non-inflammatory monocytes differentiate into M1-like pro-inflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1322-32. doi: 10.1002/art.30249
23. Conforti-Andreoni C, Spreafico R, Qian HL, et al. Uric acid-driven Th17 differentiation requires inflammasome-derived IL-1 and IL-18. *J Immunol*. 2011;187(11):5842-50. doi: 10.4049/jimmunol.1101408
24. Schauer C, Janko C, Munoz L, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20:511-7. doi: 10.1038/nm.3547
25. Farina G, York M, Collins C, Lafyatis R. dsRNA activation of endothelin-1 and markers of vascular activation in endothelial cells and fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:544-50. doi: 10.1136/ard.2010.132464
26. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(Suppl 2):9-14. doi: 10.1185/03007995.2015.1087980
27. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703-10 [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):703-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-703-10
28. Kim SJ, Chae S, Kim H, et al. A protein profile of visceral adipose tissues linked to early pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13:811-22. doi: 10.1074/mcp.M113.035501
29. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31 [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):428-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1255
30. Van Bon L, Cossu M, Lof A, et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1585-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205013

31. Lupattelli G, de Vuono S, Boni M, et al. Insulin resistance and not BMI is the major determinant of early vascular impairment in patients with morbid obesity. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:924-33. doi: 10.5551/jat.18663
32. Petta S, Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Curr Pharm Des*. 2010;16:741-52. doi: 10.2174/138161210790883787
33. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368
34. Bass M, Merriman R. Fatty acid metabolism and lipotoxicity in the pathogenesis of NAFLD/NASH. Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;21:109-22.
35. Otokozawa S, Ai M, Diffenderfer MR, et al. Fasting and postprandial apolipoprotein B-48 levels in healthy, obese, and hyperlipidemic subjects. *Metabolism*. 2009;58:1536-42. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.040
36. Petta S, Tripodo C, Grimaudo S, et al. High liver RBP4 protein content is associated with histological features in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis*. 2011;43:404-10. doi: 10.1016/j.dld.2010.12.013
37. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:565-75. doi: 10.1002/hep.27173
38. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010;52:578-89. doi: 10.1002/hep.23717
39. Mosca A, Nobili V, De Vito R, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017;66(5):1031-6. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.025
40. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51:1947-53. doi: 10.1007/s00125-008-1135-4
41. Yamada T, Suzuki S, Fukatsu M, et al. Elevated serum uric acid is an independent risk factor for nonalcoholic fatty liver disease in Japanese undergoing a health checkup. *Acta Gastroenterol Belg*. 2010;73:12-7.
42. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, et al. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*. 2011;26:386-91. doi: 10.3346/jkms.2011.26.3.386

Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы

Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

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

Контакты: Ольга Валерьевна Добровольская;
olgavdobr@mail.ru

Contact:
Olga Dobrovolskaya;
olgavdobr@mail.ru

Поступила 23.03.17

Обзор посвящен проблеме генерализованного остеопороза (ОП) при псориатическом артрите (ПсА). Поиск работ за последние 15 лет проводился в системе Medline по ключевым словам: «псориатический артрит» (psoriatic arthritis), «минеральная плотность кости» (bone mineral density), «остеопороз» (osteoporosis) и «переломы, связанные с остеопорозом» (fragility fractures, low-energy fractures, osteoporotic fractures). В статью включены данные исследований по изучению частоты ОП и переломов, факторов риска ОП и влияния лекарственной терапии на состояние костной ткани у больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; минеральная плотность кости; остеопороз; остеопоротические переломы.

Для ссылки: Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):566–571.

SYSTEMIC OSTEOPOROSIS AND PSORIATIC ARTHRITIS:
CURRENT UNDERSTANDING OF THE PROBLEM
Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

The review deals with the problem of generalized osteoporosis (OP) in psoriatic arthritis (PsA). Works published in the past 15 years were sought in the Medline using the keywords «psoriatic arthritis», «osteoporosis», and «osteoporosis-associated fractures» (fragility fractures, low-energy fractures, and osteoporotic fractures). The paper includes the data of studies on the frequency of OP and fractures, the risk factors of OP, and the impact of drug therapy on bone status in patients with PsA.

Key words: psoriatic arthritis; bone mineral density; osteoporosis; osteoporotic fractures.

For reference: Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Loginova EYu, Korotaeva TV. Systemic osteoporosis and psoriatic arthritis: Current understanding of the problem. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):566–571 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-566-571>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом. По современным классификациям ПсА относится к подгруппе периферических спондилоартритов, так как в его клинической картине преобладают поражения периферических структур опорно-двигательной системы, таких как суставы, энтезисы и сухожилия пальцев кистей и стоп, что проявляется соответственно артритом, энтезитом, дактилитом и теносиновитом. Несколько реже в воспалительный процесс вовлекаются аксиальные отделы — тела позвонков и крестцово-подвздошные сочленения, при этом возникают спондилит и сакроилиит [1]. По данным различных исследований, от 6 до 42% пациентов, страдающих псориазом, имеют симптомы ПсА. С учетом распространенности псориаза до 1–3% популяционная частота ПсА может варьировать от 0,3 до 1%, а зарегистрированная заболеваемость составляла от 3,4 до 8 на 100 тыс. населения [2]. Для ПсА не характерны половые и возрастные различия:

заболевание не имеет тенденции к началу в каком-то определенном возрасте и поражает с одинаковой частотой как женщин, так и мужчин. Определенные трудности для диагностики возникают в 15–20% случаев ПсА, когда суставные проявления возникают раньше кожных симптомов [3]. Как и многие другие воспалительные ревматические заболевания, ПсА нередко сопровождается системным остеопорозом (ОП). ОП — это заболевание скелета, для которого характерно уменьшение прочности кости вследствие снижения минеральной плотности кости (МПК) и изменения качества кости, ведущее к повышению риска переломов [4]. При ПсА развитию ОП могут способствовать несколько механизмов: это, в первую очередь, системное воспаление, применение лекарственных препаратов с возможным негативным влиянием на костный обмен, а также недостаточная физическая нагрузка, связанная с поражением суставов и позвоночника. На сегодняшний день исследование МПК не входит в рутинное обследование при ПсА, и ОП часто диагностируется только после возникновения

его осложнений — остеопоротических переломов, т. е. переломов, возникающих практически без травматического воздействия (падение с высоты собственного роста, кашель, чихание, натуживание).

По данным различных исследований, частота снижения МПК у пациентов с ПсА варьирует от 1,4 до 68,8% в зависимости от области измерения, пола больных и фертильности у женщин (табл. 1).

Следует отметить, что представленные работы включали небольшое число обследованных больных — от 16 до 186 человек. Так, например, данные K. Dheda и соавт. [5] получены на 20 пациентах с ПсА, разделенных на две подгруппы в зависимости от давности заболевания (≤ 9 лет и > 9 лет), средний возраст пациентов обеих групп достоверно не различался — $38,2 \pm 9$ и $40,3 \pm 6,3$ года соответственно. У 60% больных была выявлена только остеопения, а средняя МПК в поясничном отделе позвоночника у пациентов с длительностью ПсА > 9 лет оказалась ниже, чем у остальных больных: $0,930 \pm 0,12$ и $1,028 \pm 0,09$ г/см² соответственно ($p=0,02$). Авторами продемонстрирована достоверная связь между числом пораженных суставов, степенью функциональных нарушений и снижением МПК. В другой работе обследованы 18 пациентов с ПсА (средний возраст — $40,5 \pm 11,8$ года): остеопения выявлена у 50%, а ОП — у 5% из них. При сравнении абсолютных значений МПК при ПсА и псориазе без признаков артрита оказалось, что Z-критерий у пациентов с ПсА был достоверно ниже, чем у больных псориазом: в поясничном отделе позвоночника он составлял в среднем $-1,16 \pm 0,6$ и $-0,32 \pm 1,1$ г/см² ($p=0,011$) и в проксимальном отделе бедра $-0,79 \pm 0,63$ и $-0,25 \pm 1,05$ г/см² ($p=0,025$) соответственно [6]. Еще одно исследование, в котором выборка составила 19 пациентов с ПсА, выявило снижение МПК до уровня ОП у 31%, а до уровня остеопении — у 52% лиц. В этой работе также проводилось сравнение с больными псориазом без признаков артрита. Авторы не выявили связи между частотой снижения МПК и наличием ПсА, но была обнаружена статистически достоверная ассоциация с общей длительностью псориатического процесса. В заключение авторы указали на необходимость ранней диагно-

стики нарушений костного обмена и состояния МПК, а также профилактического назначения противоостеопоротических препаратов при длительном течении псориаза и ПсА [7].

L.C. Hofbauer и соавт. [8] наблюдали 116 пациентов с ПсА (средний возраст — $52,0 \pm 13,0$ года). У мужчин и женщин остеопения выявлена примерно с одинаковой частотой (30,5 и 35% соответственно). В то же время ОП в этой когорте больных достоверно чаще встречался у мужчин, чем у женщин: 10,2 и 1,75% соответственно.

В более крупном исследовании N. Busquets и соавт. [9], в которое были включены 155 пациентов с ПсА, в том числе 64 женщины в постменопаузе и 26 — в пременопаузе, а также 65 мужчин, не найдено различий величины МПК у больных по сравнению с общей популяцией испанцев, при том что у 66% обследованных пациентов были указания на терапию глюкокортикоидными препаратами. Общая частота ОП составляла 16%, при этом среди женщин в постменопаузе — 28%, в пременопаузе — 5% и среди мужчин — 9%. Кроме того, исследователи оценили в наблюдаемой когорте частоту остеопоротических переломов, которая составила 13%, причем данные переломы были отмечены только у женщин в постменопаузе. Авторы сделали вывод, что масштабы проблемы ОП у пациентов с ПсА незначительны. В то же время в исследовании J. Teichmann и соавт. [10], в котором наблюдались 120 больных с ПсА, частота ОП составила 39,2%.

Одномоментное обследование 69 пациентов с целью изучения состояния МПК при ПсА, а также для установления возможной связи между ее снижением и некоторыми показателями активности заболевания и функциональным классом, было проведено S. Grazio и соавт. [11]. ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выявлен в поясничном отделе позвоночника у 7,2%, в шейке бедра — у 2,9%, во всем проксимальном отделе бедра — у 1,4% пациентов, а остеопения — у 33,3; 37,7; 18,8% больных соответственно. Авторами не установлено достоверной ассоциации между каким-либо показателем активности ПсА и МПК ни в одной из областей измерения. Сходные данные по состоянию МПК получены и в работе A. Aldei и соавт. [12]:

Таблица 1 Частота ОП и остеопении у пациентов с ПсА

Авторы, источник	Число пациентов с ПсА	Частота остеопении, %	Частота ОП, %
Frediani B. и соавт. [14]	186	54	28
Dheda K. и соавт. [5]	20	60	—
Hofbauer L.C. и соавт. [8]	116	32,76	6,03
Borman P. и соавт. [6]	18	50	5
Teichmann J. и соавт. [10]	120	—	39,2
Grazio S. и соавт. [11]	69	ПОП=33,3; ШБ=18,8; ПОБ=37,7	ПОП=7,2; ШБ=2,9; ПОБ=1,4
Riesco M. и соавт. [19]	91	33	6,6
D'Epiro S. и соавт. [7]	19	52	31
Busquets N. и соавт. [9]	155	ПреМП=35; постМП=61; мужчины=51	Общая частота=16; преМП=4; постМП=28; мужчины=9
Ovcharov P. и соавт. [15]	29	ПОП=27,6; ШБ=31; ПОБ=24; ДОП=48,3	ПОП=3,4
Гладкова Е.Н. и соавт. [16]	23	—	13

Примечание. ПОБ — проксимальный отдел бедра, ШБ — шейка бедра, ПОП — поясничный отдел позвоночника, ДОП — дистальный отдел предплечья; ПреМП — женщины в пременопаузе, ПостМП — женщины в постменопаузе.

при ПсА ОП и остеопения в поясничном отделе позвоночника были выявлены у 3 и 28% больных, а в шейке бедра — у 5 и 39% соответственно. Средний возраст участников данного исследования составлял у мужчин $56,6 \pm 10,2$ года, у женщин — $53,4 \pm 10,8$ года. В то же время в работе G. Kincse и соавт. [13] выявлена достоверно большая частота снижения МПК среди пациентов с ПсА и псориазом по сравнению со здоровыми женщинами и мужчинами в возрасте старше 50 лет (63,8; 32,3 и 23,6% соответственно).

В исследовании B. Frediani и соавт. [14], в которое были включены 186 больных ПсА, ОП и остеопения диагностированы соответственно в 28 и 54% случаев.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено исследование состояния МПК у пациентов с ранним ПсА, длительность которого составляла от 4 мес до 2 лет (в среднем — 7 мес) [15]. Необходимо подчеркнуть, что группа из 29 человек была представлена в основном пациентами до 50 лет, средний возраст составлял 38,2 года. В поясничном отделе позвоночника и шейке бедра нормальную МПК имели 69%, во всем проксимальном отделе бедра — 76% пациентов. Только у 1 (3,4%) больного был выявлен ОП позвоночника, а в шейке бедра и во всем проксимальном отделе бедра ни один из пациентов не имел снижения МПК $< -2,5$ СО. Иная картина наблюдалась в дистальном отделе предплечья, где сниженная МПК (ОП или остеопения) наблюдалась практически у половины обследованных больных (48,3%).

В работе, выполненной в Уральском государственном медицинском университете [16], проводился анализ частоты ОП и ассоциированных с ним переломов у больных воспалительными ревматическими заболеваниями, среди которых было 23 пациента с ПсА (средний возраст — $56,1 \pm 6,2$ года). По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) ОП выявлен в 13% случаев, а частота остеопоротических переломов составила 21,7% среди больных ПсА.

В 2016 г. представлен систематический обзор S. Chandran и соавт. [17], в который были включены результаты 21 исследования (в том числе 16 — «случай—контроль», четыре — одномоментных и одно — когортное проспективное). Контрольные группы (одна или более) имелись в 17 из них, в том числе в четырех — здоровый контроль, в пяти — больные с псориазом без ПсА, в восьми исследованиях было по две контрольные группы, первую составляли лица, страдавшие другими ревматическими заболеваниями, вторую — здоровые добровольцы. Исследования имели разную мощность, о чем свидетельствует большой разброс в числе пациентов с ПсА в этих работах (от 8 до 2212 человек), в них изучались различные аспекты ОП: в некоторых из них основной целью было определить частоту сниженной МПК, в других — частоту переломов. Низкая МПК при ПсА признана значимой проблемой в 13 из 21 исследования. Установлена связь сниженной МПК с возрастом, женским полом, постменопаузой у женщин, длительностью ПсА, наличием эрозий суставных поверхностей и кумулятивной дозой глюкокортикоидов. В ряде исследований оценивалась частота остеопоротических переломов, которая также варьировала в широком диапазоне (табл. 2.), при этом в отдельных работах была выявлена ассоциация переломов с постменопаузальным статусом у женщин и поражением аксиального скелета.

Переломы, произошедшие при минимальном травматическом воздействии или спонтанно, в качестве первого проявления ОП, также расценивающиеся и как его осложнение, постоянно привлекают внимание исследователей. В исследовании M.A. Weijden и соавт. [18] частота остеопоротических переломов позвонков составила 40%, однако больных ПсА, включенных в исследование, было лишь 10 человек. В работе M. Riesco и соавт. [19] было показано, что, хотя МПК у больных и здоровых людей существенно не различалась, частота переломов у женщин в постменопаузе с ПсА достоверно выше, чем в контрольной группе (14,3 и 4,4% соответственно; $p=0,013$). Аналогичные данные получены и в исследовании N. Busquets и соавт. [9], в котором большинство переломов было зафиксировано у женщин в постменопаузе (16 из 19). Е.Н. Гладкова и соавт. [16] наблюдали группу из 23 пациентов с ПсА, в течение года остеопоротические переломы были зафиксированы у 5 (21,7%) из них.

P.G. Pedreira и соавт. [20] для определения риска остеопоротических переломов обследовали 45 пациентов с ПсА, 52 — с псориазом и 98 здоровых женщин. Помимо проведения денситометрии в двух областях скелета, заполнялся специальный опросник для выявления клинических факторов риска низкой МПК и остеопоротических переломов. Оказалось, что, несмотря на отсутствие различий в величине МПК между группами, переломы достоверно чаще отмечены среди пациенток с ПсА и псориазом ($p=0,01$). У больных с ПсА с помощью логистического регрессионного анализа показано, что частота переломов увеличивалась на 8% ежегодно в зависимости от длительности ПсА [отношение шансов (ОШ) 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,16]. Кроме того, на риск переломов в группе больных с ПсА оказывала влияние частота падений. При количестве падений в течение года от одного до трех риск переломов возрастал в 2 раза, а при большей частоте падений — в 18 раз [ОШ=2,5 (95% ДИ 0,5–12,4) и ОШ=18,3 (95% ДИ 1,5–217,7)] соответственно, по сравнению с лицами, у которых в течение года падений не отмечалось. Авторы сделали закономерный вывод, что при длительном течении заболевания и частых падениях пациенты, страдающие ПсА, нуждаются в профилактических мерах для предупреждения остеопоротических переломов.

В работе A. Del Puente и соавт. [21] распространенность переломов позвонков у пациентов с ПсА и в контрольной группе, по данным рентгенографии, была одинакова и составила 36%. Однако частота остальных остеопоротических переломов коррелировала с длительностью заболевания ($p=0,02$), возрастом ($p=0,03$) и снижением МПК в области шейки бедра ($p=0,04$). Напротив,

Таблица 2 Частота переломов у больных ПсА

Авторы, исследование	Число пациентов с ПсА	Частота переломов, %
Pedreira P.G. и соавт. [20]	45	33,3
Weijden M.A. и соавт. [18]	10	40
Riesco M. и соавт. [19]	91	14,3
Busquets N. и соавт. [9]	155	13
Kocijan R. и соавт. [26]	50	12

в исследовании В. Baskan и соавт. [22] при сравнении больных ПсА и здорового контроля частота деформаций позвонков была выше в первой группе (19,2 и 7,7% соответственно).

В 2017 г. опубликованы результаты крупного популяционного исследования, основанного на данных, полученных в период с 1994 по 2014 г., в которое вошли 9788 пациентов с ПсА, 158 323 — с псориазом и 821 834 лиц контрольной группы. Для каждого пациента с ПсА или псориазом в возрасте от 18 до 89 лет подбирали до пяти лиц из контрольной группы, в которую были включены больные ревматоидным артритом (РА) и здоровые лица. Оказалось, что у больных как с ПсА, так и с тяжелым псориазом достоверно повышен риск всех остеопоротических переломов — отношение рисков (ОР) 1,26 (95% ДИ 1,06–1,27) и 1,26 (95% ДИ 1,15–1,39) соответственно. Кроме того, у пациентов с тяжелым псориазом был значимо повышен риск переломов позвонков — ОР=2,23 (95% ДИ 1,54–3,22). В то же время пациенты с нетяжелым псориазом имели также повышенный риск всех остеопоротических переломов, включая вертебральные и переломы шейки бедра: ОР=1,07 (95% ДИ 1,05–1,10); ОР=1,17 (95% ДИ 1,03–1,33) и ОР=1,13 (95% ДИ 1,04–1,22) соответственно [23].

Результаты обследования больных ПсА с помощью периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения (пККТ) зачастую не совпадали с результатами DXA. Так, в работе Т.У. Zhu и соавт. [24] значимых различий в значениях МПК, полученных с помощью DXA, у пациентов с ПсА и контрольной группы не было выявлено. Однако пККТ продемонстрировала, что показатели, связанные с качеством кортикальной кости, ее микроархитектурой, у пациентов с ПсА в значительной мере хуже, чем в группе контроля. При этом показатели дефицита качества кортикальной кости были связаны с активностью заболевания, а также были более выражены у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. R. Kosićan и соавт. [25] оценили костную микроструктуру (объем трабекулярной кости, количество трабекул, неоднородность трабекулярной сети, толщину кортикальной кости, кортикальные поры) и объемную МПК у пациентов с ПсА и псориазом. Контрольную группу составили здоровые добровольцы. Оказалось, что практически все показатели микроструктуры лучевой кости (как трабекулярной, так и кортикальной) в ультрадистальной области у пациентов с ПсА были значимо хуже по сравнению с контрольной группой, а костная микроархитектоника у пациентов с псориазом без ПсА и здоровых лиц была сходной. Еще в одной работе этой же научной группы [26] исследованы различия в структуре трабекулярной и кортикальной кости пациентов с РА и ПсА. Группы больных были сопоставимы по демографическим показателям, длительности и активности артрита, состоянию околосуставной кости (оценивалось наличие эрозий) и проводимому противоревматическому лечению. Не найдено существенных различий в значениях общей, трабекулярной и кортикальной МПК при сравнении пациентов с РА и ПсА. В то же время у больных серопозитивным РА отмечены более значительное снижение трабекулярной МПК ($p=0,007$), объема трабекулярной кости ($p=0,007$) и количества трабекул ($p=0,044$), а также выраженная тенденция к более

высокой неоднородности трабекул по сравнению с результатами, полученными у больных ПсА и серонегативным РА. Авторы пришли к выводу о том, что для ПсА и серонегативного РА характерны менее выраженные изменения трабекулярной кости, чем для серопозитивного РА.

Внимание специалистов привлекают результаты изучения влияния различных методов лечения ревматических заболеваний, в том числе и ПсА, на костную ткань. Так, V.K. Kawai и соавт. [27] было проведено ретроспективное когортное исследование для сравнения влияния ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) на риск остеопоротических переломов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Были сформированы три группы: пациенты с РА, с воспалительными заболеваниями кишечника и смешанная группа, в которую были включены пациенты с псориазом, ПсА и анкилозирующим спондилитом. Авторы показали, что риск перелома шейки бедра, предплечья, плеча и костей таза не различался на фоне терапии ингибиторами ФНО α и БПВП при любом из исследуемых заболеваний. Использование же преднизолона в суточной дозе >10 мг повышало риск любых остеопоротических переломов.

В другой работе [28] показано, что под влиянием ингибиторов ФНО α МПК не изменилась в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья, а в области проксимального отдела бедра она несколько увеличилась. Исследование итальянских авторов продемонстрировало отсутствие связи между наличием ОП или остеопении у больных ПсА и псориазом и терапией метотрексатом (МТ), инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом. В то же время 16% пациентов со сниженной МПК получали циклоспорин А [7].

В целом, проблема влияния ингибиторов ФНО α на костную ткань при ПсА изучена недостаточно. Так, в 2015 г. авторы, ставившие своей целью сравнить влияние различных препаратов на МПК при РА, анкилозирующем спондилите, ПсА и псориазе, не смогли найти достаточное количество контролируемых рандомизированных исследований при ПсА и псориазе для проведения качественного метаанализа [29].

Одним из наиболее широко применяемых в ревматологии препаратов является МТ. А.В. Cranney и соавт. [30] оценивали эффект низких доз МТ у пациентов с ПсА и РА. Оказалось, что независимо от диагноза низкие дозы МТ, применяемые в ревматологии, не вызывают снижения МПК, в отличие от высоких доз МТ, применяемых в онкологической практике. В работе С.Г. Касимовой [31] было показано, что на фоне терапии МТ в течение 1 года у пациентов с ПсА состояние МПК не ухудшилось и даже была отмечена тенденция к некоторому его улучшению.

В настоящее время большое внимание уделяется витамину D, что связано с его важной ролью как в системе фосфорно-кальциевого обмена, так и во многих других процессах жизнедеятельности человека, например в регуляции иммунной системы. Исследования, связанные с витамином D, проводятся среди пациентов с самыми разными патологическими состояниями — онкологическими заболеваниями, хроническими инфекциями, кардиоваскулярной патологией, аутоиммунными болезнями. Имеется боль-

шое количество работ, показавших, что дефицит витамина D повышает риск таких заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка и РА. Однако работы по изучению содержания витамина D у пациентов с ПсА немногочисленны. Результаты этих исследований свидетельствуют о более низком уровне витамина D у таких больных по сравнению со здоровыми лицами [22, 32–34]. Так, например, работа, представленная испанскими авторами [34], продемонстрировала одинаковую частоту дефицита витамина D у больных РА, анкилозирующим спондилитом и ПсА (40,5; 39,7 и 40,9% соответственно), которая была достоверно выше, чем у лиц без хронических воспалительных ревматических заболеваний (26,7%). Бивариантный анализ показал, что больные ПсА с дефицитом витамина D достоверно меньше времени проводили на солнце и реже дополнительно принимали препараты витамина D и кальция, а также чаще страдали ожирением [34].

Данные о связи активности ПсА с гиповитаминозом D противоречивы. Так, в работе G. Kincse и соавт. [13] показана достоверная ассоциация недостаточности витамина D с высокой активностью ПсА, в то же время в работе B. Baskan и соавт. [22] корреляция уровня витамина D с качеством жизни (PSAQoL), числом болезненных суставов, показателями HAQ-S, MASES и BASDAI у больных ПсА была статистически незначимой.

Ассоциация низкого уровня витамина D и сниженной МПК представлена в работе S. D'Epiro и соавт. [7], в которой было установлено, что 30% пациентов с псориазом или ПсА и низкой МПК имели дефицит витамина D, а среди больных с нормальной МПК его частота составляла лишь 7%. В исследовании турецких авторов [22] было обнаружено, что пациенты с ПсА и деформациями позвонков имели более высокий уровень витамина D (25(OH)D) в крови по сравнению с лицами без переломов, хотя и у тех, и у других его средний уровень со-

ответствовал дефициту и был достоверно ниже, чем в контроле.

Таким образом, анализ представленных работ выявил существенную неоднозначность в оценке частоты снижения МПК у пациентов с ПсА. Наряду с исследованиями, в которых не выявлено ее увеличения при этом заболевании, имеются работы, показавшие значительное превышение частоты ОП и остеопении над популяционными значениями. В целом, неоднородность результатов может быть связана с тем, что в большинстве исследований число участников было недостаточным для полноценного статистического анализа. Кроме того, в исследования включались как молодые пациенты, так и лица пожилого возраста, что не позволяло при проведении диагностики ОП опираться только на критерии ВОЗ, разработанные для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, и требовало использования различных критериев диагностики по DXA (Z- и T-критерии с соответствующими для них значениями. Реалии сегодняшней медицины, требующей разработки стандартов профилактики и лечения любого заболевания, диктуют необходимость проведения комплексного исследования, в котором была бы проведена оценка состояния МПК и ее динамики, выявлены возможные факторы риска остеопоротических переломов, определено влияние самого заболевания и применения современных лекарственных препаратов на состояние костной ткани у больных ПсА.

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. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9 [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: Classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
3. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol*. 2009; Suppl 83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218
4. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2000;287:785-95.
5. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody GM. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. *Clin Rheumatol*. 2004;23:89. doi: 10.1007/s10067-003-0818-y
6. Borman P, Babaoglu S, Gur G, et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:443-7. doi: 10.1007/s10067-007-0725-8
7. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, et al. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. *J Dermatol*. 2014 Sep;41(9):783-7. doi: 10.1111/1346-8138.12546
8. Hofbauer LC, Schoppert M, Christ M. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2006;45:1218-22. doi: 10.1093/rheumatology/kei108
9. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):89-93. doi: 10.1016/j.reuma.2013.07.006
10. Teichmann J, Voglau MJ, Lange U. Antibodies to human tissue transglutaminase and alterations of vitamin D metabolism in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1559-63. doi: 10.1007/s00296-009-1186-y
11. Grazio S, Cvijetic S, Vlak T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Dec;123(23-24):743-50. doi: 10.1007/s00508-011-0095-8
12. Aldei A, Chandran S, Li S, et al. Osteoporosis in Psoriatic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10.
13. Kincse G, Bhattoa PH, Heredi E, et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2015 Jul;42(7):679-84. doi: 10.1111/1346-8138.12876

14. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:138-43.
15. Ovcharov P, Loginova E, Korotaeva T, et al. Bone mineral density in early psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):98, P-309.
16. Гладкова ЕН, Кожемякина ЕВ, Евстигнеева ЛП и др. Остеопороз и ассоциированные с ним переломы у пациентов старшего возраста с воспалительными ревматическими заболеваниями. Остеопороз и остеопатии. 2015;(2):9-14 [Gladkova EN, Kozhemyakina EV, Evstigneeva LP, et al. Osteoporosis and associated fractures in older patients with inflammatory rheumatic diseases. *Osteoporoz i Osteopatii*. 2015;(2):9-14 (In Russ.)].
17. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):174-82. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.05.005
18. Van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int*. 2012;23:1683-90. doi: 10.1007/s00198-011-1766-z
19. Riesco M, Manzano F, Font P, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: an assessment of densitometry and fragility fractures. *Clin Rheumatol*. 2013 Dec;32(12):1799-804. doi: 10.1007/s10067-013-2322-3
20. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Feb 7;13(1):R16. doi: 10.1186/ar3240
21. Del Puente A, Esposito A, Costa L, et al. Fragility fractures in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;93:36-9. doi: 10.3899/jrheum.150633
22. Baskan B, Oten E, Sivas F, et al. The relationship between vitamin D, vertebral deformity and quality of life in psoriatic arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2016 Oct-Dec;41(4):350-8.
23. Ogdie A, Harter L, Shin D, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210441
24. Zhu TY, Griffith JF, Qin L, et al. Density, structure, and strength of the distal radius in patients with psoriatic arthritis: the role of inflammation and cardiovascular risk factors. *Osteoporos Int*. 2015 Jan;26(1):261-72. doi: 10.1007/s00198-014-2858-3
25. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and qualitative changes of bone in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *J Bone Miner Res*. 2015 Oct;30(10):1775-83. doi: 10.1002/jbmr.2521
26. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, et al. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):2022-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203791
27. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, et al. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jul;65(7):1085-94. doi: 10.1002/acr.21937
28. Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):653-62. doi: 10.3899/jrheum.120397
29. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res*. 2015;67(6):754-64. doi: 10.1002/acr.22519
30. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol*. 2001 Nov; 28(11):2395-9.
31. Касимова СГ. Коррекция костно-метаболических нарушений у больных псориатическим артритом. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2011 [Kasimova SG. *Korreksiya kostno-metabolicheskikh narushenii u bol'nykh psoriaticheskim artritom*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Correction of bone metabolic disorders in patients with psoriatic arthritis. Authorys abstract. diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2011].
32. Petho Z, Kulcsar-Jakab E, Kalina E, et al. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):1965-70. doi: 10.1007/s00198-015-3069-2
33. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone mineral density, 25-OH vitamin D and inflammation in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 May;32(3):153-60. doi: 10.1111/phpp.12239
34. Urruticoechea-Arana A, Martin-Martinez MA, Castaneda S, et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 14;17:211. doi: 10.1186/s13075-015-0704-4

Новая редакция T2T (лечение до достижения цели) при спондилоартритах

Эрдес Ш.Ф.

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: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact:
Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 06.09.17

В сообщении коротко представлена обновленная версия рекомендаций по лечению до достижения цели (Treat to Target – T2T) для спондилоартритов.

Ключевые слова: спондилоартриты; лечение до достижения цели; T2T; рекомендации.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Новая редакция T2T (лечение до достижения цели) при спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):572–575.

THE NEW VERSION OF T2T (TREAT-TO-TARGET) FOR SPONDYLOARTHRITIDES
Erdes Sh.F.

The communication briefly presents the updated version of treat-to-target (T2T) recommendations for spondyloarthritides.

Key words: spondyloarthritides; treat-to-target (T2T); recommendations.

For reference: Erdes Sh.F. The new version of T2T (treat-to-target) for spondyloarthritides. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):572–575 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-572-575>

Стратегия T2T при спондилоартритах (СпА) начала разрабатываться в 2011 г., была окончательно сформулирована к концу 2012 г., представлена ревматологам в 2013 г. на Конгрессе EULAR и опубликована в 2014 г. [1]. Однако в то время разработчики концепции опирались в основном на мнение экспертов, так как практически не имели качественного фактического материала со значимой доказательной базой [2]. Это было подчеркнуто и в новой редакции данного документа, впервые опубликованного онлайн в июле этого года [3]. Учитывая слабо доказанный характер первоначально разработанной стратегии, было предложено сосредоточиться на улучшении определения целей лечения и валидации соответствующих инструментов, а также подчеркивалась важность сбора данных из целенаправленных стратегических клинических исследований. Поэтому в публикации первой редакции рекомендаций по T2T при СпА было оговорено, что они будут подвергнуты ревизии через 4–5 лет.

Пересмотр рекомендаций начался в августе 2016 г. и завершен к лету 2017 г. В таблице представлена первая редакция рекомендаций в сравнении с последней.

Как видим, в обновленном варианте T2T основополагающие принципы стратегии остались прежними либо претерпели незначительные изменения. Первый основополагающий принцип не претерпел никаких изменений и был оставлен в прежней редакции. В то же время эксперты попытались придать больший вес принципу динамического наблюдения за пациентом со своевременной коррекцией лечения, переставив его с последнего на второе место.

Интересно отметить, что определенная дискуссия развернулась по поводу термина «extra-articular» (внесуставной), относящегося к манифестации заболевания. В итоге договорились, что их будут использовать для всех не-мышечно-скелетных (non-musculoskeletal) проявлений болезни, таких как поражения кожи и глаз. В то же время, ради семантической согласованности, авторы договорились называть аксиальное поражение, дактилит и энтезит несуставными мышечно-скелетными проявлениями (non-articular musculoskeletal manifestations) болезни.

Некоторые структурные изменения коснулись самих рекомендаций. В первой версии, помимо общих рекомендаций для всех спондилоартритов, 10-й и 11-й пункты носили специфический характер для аксиального варианта болезни и для периферического. Это разногласие в последней версии было убрано, и в конечном итоге T2T для СпА состоит из 5 основополагающих принципов и 11 пунктов рекомендаций, которые относятся ко всем формам этого заболевания.

Схематично T2T для СпА представлено на рисунке. Следует отметить, что как основная цель (ремиссия), так и альтернативная (минимальная активность болезни) должны постоянно мониторироваться для своевременной коррекции терапии.

К сожалению, до настоящего момента не все пункты рекомендаций имеют научное обоснование, что требует проведения дальнейших исследований, программа которых представлена в данной публикации.

Сравнение рекомендаций T2T для СпА

Рекомендации 2013 г.	Новая редакция
Главные принципы	
A. Цель лечения должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога B. СпА и ПсА часто являются сложными системными заболеваниями; по мере необходимости ревматологу следует согласовывать тактику лечения скелетно-мышечных и внескелетных проявлений с другими специалистами (например, дерматологом, гастроэнтерологом, офтальмологом) C. Основной целью лечения СпА и/или ПсА является обеспечение максимально длительного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, профилактики структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации сопутствующих заболеваний D. Подавление воспаления, предположительно, важно для достижения этих целей E. Лечение до достижения цели с корректировкой терапии в соответствии с результатами оценки активности заболевания способствует оптимизации ближайших и/или отдаленных исходов	A. Цель лечения должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога B. Лечение до достижения цели с помощью измерения активности заболевания и соответствующей коррекцией лечения улучшает результаты C. СпА и ПсА являются многогранными системными заболеваниями; ведение скелетно-мышечных и внескелетных проявлений должно быть согласовано, при необходимости, между ревматологом и другими специалистами (такими как дерматолог, гастроэнтеролог, офтальмолог) D. Целью лечения СпА или ПсА является оптимизация длительного сохранения качества жизни больного, связанного со здоровьем, и социального участия пациента посредством контроля симптоматики болезни, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения неблагоприятных реакций и минимизации коморбидных заболеваний E. Подавление воспаления важно для достижения этих целей
Рекомендации	
Общие положения для всех форм спондилоартритов	
1. Основной целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия воспалительной активности патологии опорно-двигательного аппарата (артрита, энтезита, дактилита, аксиального поражения), принимая во внимание и внескелетные проявления 2. Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с имеющимися на момент осмотра клиническими проявлениями заболевания 3. Клиническая ремиссия/отсутствие активности болезни определяется как отсутствие клинических и лабораторных показателей, отражающих значимую воспалительную активность заболевания 4. Низкая/минимальная активность заболевания может быть альтернативной целью лечения 5. Активность болезни должна быть определена на основании клинических признаков и острофазовых показателей воспаления 6. Выбор метода определения активности заболевания и уровня целевого значения может зависеть от имеющихся сопутствующих заболеваний, факторов, определяемых пациентом, и риска, связанного с лекарственной терапией 7. Как только цель будет достигнута, она, в идеале, должна поддерживаться на протяжении всей болезни 8. Пациент должен быть надлежащим образом информирован и участвовать в обсуждении целей лечения, знать о рисках и выгоде стратегии, планируемой для достижения цели 9. Структурные изменения, функциональные нарушения, внескелетные проявления, коморбидность и риски лечения должны быть учтены при принятии клинических решений, в дополнение к оценке показателей активности заболевания	1. Целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия активности патологии опорно-двигательного аппарата (артрита, энтезита, дактилита, аксиального поражения) и внескелетных проявлений 2. Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с имеющимися на момент осмотра клиническими проявлениями заболевания; метод лечения следует определить, когда будет определено время, необходимое для достижения цели 3. Клиническая ремиссия/неактивное заболевание определяется как отсутствие клинических и лабораторных доказательств значимой активности болезни 4. Низкая/минимальная активность заболевания может быть альтернативной целью лечения 5. Активность болезни должна быть определена на основании клинических признаков и острофазовых показателей воспаления 6. Проверенные методы определения активности и оценки кожных и/или других значимых внескелетных проявлений должны использоваться в клинической практике для определения цели лечения и ее стратегии; частота измерений зависит от активности болезни 7. При аксСпА ASDAS является предпочтительным методом, а при ПсА DAPSA или MDA должен использоваться для определения цели терапии 8. Следует учитывать, помимо выбора цели и измерения активности болезни, также сопутствующие заболевания, особенности пациента и связанные с лекарствами риски 9. Дополнительно к клиническим и лабораторным оценкам, результаты визуализационных методов могут учитываться при ведении пациента 10. Как только цель достигнута, она, в идеале, должна быть сохранена на протяжении всего заболевания 11. Пациент должен быть надлежащим образом информирован, и с ним необходимо обсудить цели лечения, возможные риски и пользу планируемой стратегии достижения цели

Специфические элементы для отдельных видов спондилоартритов

Аксиальные спондилоартриты (включая анкилозирующий спондилит)

10. Валидированные (проверенные) показатели активности заболевания, такие как BASDAI, плюс острофазовые показатели или счет активности анкилозирующего спондилита (ASDAS), в сочетании с определением функции при помощи BASFI или без него, должны регулярно оцениваться и документироваться в рутинной клинической практике в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания
11. Другие факторы, такие как воспаление в аксиальном скелете по данным МРТ, прогрессирование рентгенологических изменений, внеаксиальное поражение опорно-двигательного аппарата и внескелетные проявления, а также сопутствующие заболевания, также могут быть учтены при формировании клинических решений

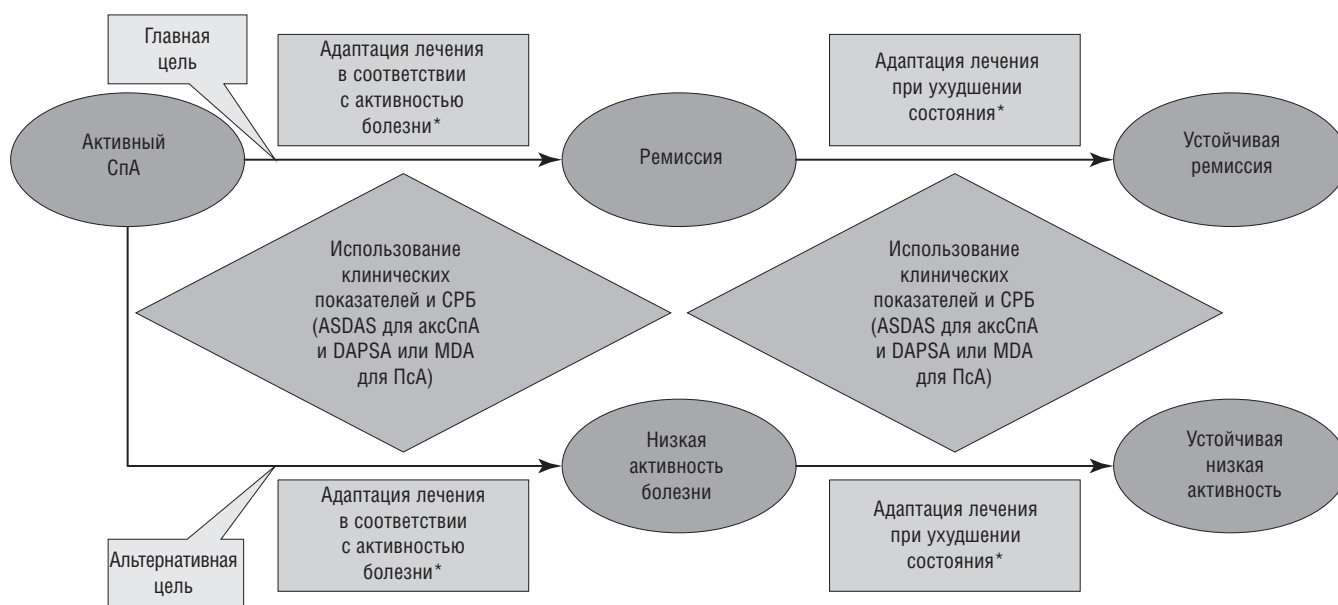
Периферические спондилоартриты

10. Количественно определяемые показатели активности заболевания, которые отдельно отражают периферические внеаксиальные проявления (артрит, дактилит, энтезит), должны регулярно измеряться и документироваться в рутинной клинической практике в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания; кожные проявления должны также приниматься во внимание
11. Другие факторы, такие как аксиальные и внескелетные проявления, результаты методов визуализации, изменения функции или качества жизни, а также сопутствующие заболевания, могут также повлиять на принимаемые решения

Псориатический артрит

10. Валидированные показатели оценки активности поражения опорно-двигательного аппарата (артрита, дактилита, энтезита, аксиальных изменений) в рутинной клинической практике должны регулярно определяться и документироваться в соответствии с рекомендациями по лечению; частота измерений зависит от уровня активности заболевания; кожные проявления должны также приниматься во внимание
11. Другие факторы, такие как аксиальные и внескелетные проявления, результаты методов визуализации, изменения функции или качества жизни, а также сопутствующие заболевания, могут быть учтены при принятии решений

Примечание. ПсА – псориатический артрит, аксСпА – аксиальный спондилоартрит, МРТ – магнитно-резонансная томография.



Алгоритм, основанный на новом пересмотре T2T при СпА. СРБ – С-реактивный белок, DAPSA – индекс активности ПсА, MDA – минимальная активность болезни. * – учитываются также внескелетные проявления, коморбидность, другие важные для пациента факторы и риски, связанные с лечением

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
2. Эрдес ШФ. Стратегия «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):251-3 [Erdes ShF. «Treat-to-target» (T2T) strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251-3 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-251-253
3. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 06 July 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734

Ответы на вопросы к статье
М.И. Каледы, И.П. Никишиной
«Системная красная волчанка
с ювенильным дебютом:
особенности клинической картины
и современные подходы к диагностике»

(с. 535):

1 - Б

2 - А

3 - Д

4 - В

5 - Г

6 - Г

7 - В

8 - А

9 - Д

10 - А

11 - Г

12 - А

Ответ критикам «ТОЧНОСТИ»

Каратеев А.Е.

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: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 06.09.17

Для ссылки Каратеев А.Е. Ответ критикам «ТОЧНОСТИ». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):576-579.

A RESPONSE TO «PRECISION» CRITICS

Karateev A.E.

For reference: Karateev A.E. A response to «PRECISION» critics. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):576-579 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-576-579>

Исследование PRECISION — несомненно, очень яркое событие для всей мировой науки. Масштабная, тщательно продуманная и блестяще выполненная работа, посвященная одной из наиболее актуальных и давно обсуждаемых проблем современной медицины, не могла не вызвать широкого резонанса у практикующих врачей, ученых и организаторов здравоохранения. И конечно, оценка результатов PRECISION, как и любого большого явления, вызвала полярные мнения и острую дискуссию. В том числе были высказаны серьезные критические замечания, четко и последовательно изложенные в статьях G. FitzGerald «Неточность: ограничения в интерпретации масштабного рандомизированного клинического испытания» [1] и С. Patrono и С. Baigent «Коксиды, традиционные НПВП и сердечно-сосудистая безопасность: что мы думали, что знаем, тогда и что мы думаем, что знаем, сейчас» [2].

Продолжением этой дискуссии стали две статьи, опубликованные в журнале «Научно-практическая ревматология». Среди них следует выделить скрупулезный анализ гипотетических недостатков PRECISION, проведенный профессором Ю.В. Муравьевым [3]. Статья Ю.А. Олюнина во многом дублирует первую публикацию, в ней высказываются практически те же самые замечания по организации PRECISION в более упрощенном виде.

Критика авторов обсуждаемого исследования и тех российских ученых, которые дали этой работе высокую оценку, сводится к ряду положений.

1. Этическая сторона дискуссии. Это наиболее неприятная часть критики, связанная с обвинением авторов PRECISION, давших полученным данным благоприятную оценку, в финансовой заинтересованности. Так, Ю.В. Муравьев пишет: «Спонсируемая компанией Pfizer убежденность исследователей в надежности результатов проведенной работы способствовала возникновению у российских читателей впечатления, что целекоксиб имеет очевидное преимущество...».

Чем можно ответить на это подозрение? Конечно же, фактами. Компания — производитель оригинального целекоксиба за последние 15 лет *спонсировала* огромное число клинических исследований в самых разных отраслях медицины. Часть из этих работ показала отрицательный результат, очевидно невыгодный *спонсору*. Таковы, например, работы, демонстрирующие повышение кардиоваскулярного риска при использовании целекоксиба для лечения полипоза или его неэффективность при болезни Альцгеймера. Но, тем не менее, эти исследования были опубликованы и широко известны медицинской общественности. Значит, не всегда можно «спонсировать убежденность?» И ученые, проводившие PRECISION, не были прямо заинтересованы в положительном результате. Следует также помнить, что PRECISION всегда находилось под жестким контролем регулирующих органов, поэтому его авторы при всем желании не смогли бы манипулировать полученными данными, представляя их в слишком выгодном свете.

2. «Низкий сосудистый риск». Одна из наиболее частых претензий, которую предъявляют организаторам PRECISION, заключается в том, что реальный риск кардиоваскулярных осложнений у больных был невысок. Ю.В. Муравьев пишет: «Большинство вошедших в него больных страдали ОА с низким сердечно-сосудистым риском — показатель сердечных событий ориентировочно не превышал 1% в год».

Это странное замечание. Больше 22% больных имели серьезную патологию сердечно-сосудистой системы («вторичная профилактика»), более 1/3 — сахарный диабет, более 2/3 — артериальную гипертензию и более 60% — дислипидемию. Свыше 45% больных получали аспирин и более 53% — статины. Очевидно, что врачи, назначавшие эти препараты, имели для этого серьезные основания [4].

Конечно, с точки зрения критиков PRECISION, от кардиоваскулярных причин умерло *слишком мало* больных, чтобы говорить о высоком риске: за 30 мес исследования

«всего лишь» 68 (0,8%) при приеме целекоксиба, 86 (1,1%) — напроксена и 80 (1,0%) — ибупрофена. Критикам хотелось бы больше! Действительно, если для расчета риска сердечно-сосудистых осложнений взять известную шкалу SCORE, то его высокий уровень соответствует значению >5%. Это значит, что за 10 лет следует прогнозировать гибель от сердечно-сосудистых осложнений 5 из 100 больных. Очевидно, что за 30 мес для удовлетворения критерия высокого сердечно-сосудистого риска по SCORE должно было погибнуть 1,25% больных.

Но ведь врачи, участвовавшие в PRECISION, не хотели выполнения этого «статистического плана». Они понимали, что имеют дело с больными, имеющими серьезную патологию, наблюдали их и лечили. Очевидно, что клиническое исследование отличается от реальной практики тем, что уровень контроля больных в первом случае гораздо выше. Именно поэтому расчетный высокий риск сердечно-сосудистых осложнений не реализовался в конкретных осложнениях во многих случаях.

3. Доза целекоксиба. Действительно, это самое дискуссионное место исследования PRECISION. Многие критики указывают, что средняя доза целекоксиба, которую принимали больные, была «маленькой» (209 ± 37 мг), в сравнении с напроксеном (852 ± 103 мг) и ибупрофеном (2045 ± 246 мг). И это могло повлиять на полученный результат, поскольку есть зависимость между дозой нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и риском сердечно-сосудистых осложнений.

Но является ли эта доза «маленькой»? На самом деле это обычная, «рабочая» доза целекоксиба, которая рекомендована для длительного лечения остеоартрита (ОА), и именно в этой дозе он применялся и показал себя вполне эффективным средством во многих клинических исследованиях. Кстати, ведь наиболее интересной частью PRECISION было сравнение целекоксиба с напроксеном, а последний также использовался не в максимальной дозе — менее 1 г/сут.

Вообще зависимость частоты сердечно-сосудистых осложнений от дозы целекоксиба — спорный вопрос. Дело в том, что обычно в качестве доказательства этого факта приводят исследование APC (профилактика полипоза), в ходе которого 683 больных получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут, 669 — в дозе 800 мг/сут, а 676 — плацебо. Через 36 мес частота сердечно-сосудистых осложнений составила 2,3; 3,4 и 1,0% соответственно, т. е. их было отчетливо больше при лечении целекоксибом. При этом целе-

коксиб в дозе 800 мг достоверно чаще вызывал сердечно-сосудистые осложнения, чем в дозе 400 мг [5]. Но в этой работе целекоксиб использовался не как анальгетический препарат, поэтому полученные данные целесообразно рассматривать отдельно от других. Кстати, в более масштабном трехлетнем исследовании с аналогичным планом PreSAP (тоже посвященном профилактике полипов), где целекоксиб 400 мг ($n=933$) сравнивался с плацебо ($n=628$), частота сердечно-сосудистых осложнений оказалась близкой: 2,5 и 1,9% [6].

Гораздо важнее посмотреть, как влияла доза целекоксиба на развитие сердечно-сосудистых осложнений по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где этот препарат использовался по прямым показаниям — для лечения больных ОА и ревматоидным артритом (РА).

Есть четыре больших исследования, по данным которых можно оценить безопасность разных доз целекоксиба [7–11] (см. таблицу).

Суммарная частота осложнений при лечении разными дозами представлена на рисунке. Как видно, число сердечно-сосудистых осложнений было небольшим, при этом очевидно, что явной зависимости частоты этих осложнений от дозы нет. В частности, число эпизодов инфаркта при использовании целекоксиба в дозе 400 мг/сут самое низкое.

Следует отметить, что целекоксиб в дозе 800 мг/сут (РКИ CLASS) вызывал осложнения не чаще, чем препараты контроля: диклофенак 150 мг/сут и ибупрофен 2400 мг/сут. Так, при использовании целекоксиба и препаратов контроля инфаркт миокарда был отмечен у 10 (0,3%) и 11 (0,3%) пациентов, цереброваскулярные нарушения — у 5 (0,1%) и 10 (0,1%), эпизоды стенокардии — у 24 (0,6%) и 22 (0,6%) больных [8].

По данным известного метаанализа 25 популяционных исследований С. Varas-Lorenzo и соавт. [12], риск развития инфаркта миокарда при использовании низких и высоких доз целекоксиба не различается: отношение шансов (ОШ) 1,14 (95% доверительный интервал — ДИ — 0,99–1,31) и 1,24 (95% ДИ 0,99–1,57) соответственно ($p=0,53$).

Как видно, нет четких доказательств того факта, что целекоксиб в дозе 400 мг/сут у больных ОА более опасен, чем в дозе 200 мг/сут.

4. Эффективность целекоксиба. Критики PRECISION утверждают, что целекоксиб был менее эффективен, чем препараты контроля,

что было связано с применением «маленькой» дозы. Формально это может соответствовать действительности. Но каково было различие в лечебном действии исследуемых НПВП? Уменьшение боли (в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) при приеме целекоксиба, напроксена и ибупрофена составило $-9,32 \pm 0,26$, $-9,54 \pm 0,26$ и $-10,20 \pm 0,26$ мм соответственно. Число больных, выбывших из-за неэффективности лечения, составило 764 из 8072 (9,5%), 676 из 8040 (8,4%) и 661 из 7969 (8,2%). Различия были досто-

Число тромботических осложнений при приеме различных доз целекоксиба по данным РКИ при ОА и РА (данные контрольных групп не приведены) [7–11]

РКИ, длительность	Доза, мг	Число больных	Инфаркт миокарда	Инсульт/ТИА*	Иные серьезные сосудистые осложнения
CLASS, 6 мес	800	3987	10	5	24**
SUCCESS-1, 3 мес	200	4393	8	1	1
	400	4407	2	4	2
CONDOR, 6 мес	400	2238	2	5	6
CEASAR, 12 мес	200	458	4	1	3
Итого...		15 483	26	16	36

Примечание. * ТИА — транзиторная ишемическая атака; ** — в исследовании CLASS к этому разряду отнесены эпизоды стенокардии (без развития инфаркта миокарда), возникшие у 24 (0,6%) больных. В контрольных группах (прием диклофенака или ибупрофена) стенокардия отмечена у 22 (0,6%) больных.

верным с точки зрения статистики (только потому, что размеры исследуемых групп были очень велики), но на самом деле очевидно, что оно было клинически ничтожным.

Следует еще раз напомнить, что 200 мг/сут — не низкая, а оптимальная средняя терапевтическая доза целекоксиба, что подтверждено серией масштабных РКИ и их метаанализом [13]. Именно в этой дозе целекоксиб показал преимущество над парацетамолом в дозе 4 г/сут (PACES-a и PACES-b) [14], значительное уменьшение числа рецидивов ОА при постоянном применении в течение 6 мес в исследовании V. Strand и соавт. [15] и замедление рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита в классическом двухлетнем исследовании A. Wanders и соавт. [16].

5. Влияние приема аспирина и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Высказывается мнение, что число кардиоваскулярных осложнений в группах ибупрофена и напроксена могло быть выше из-за того, что антитромботическое действие аспирина, который получали больные, могло быть подавлено этими препаратами. Но развитие кардиоваскулярных осложнений НПВП связано со многими факторами, и одним из них как раз может быть неблагоприятное фармакологическое взаимодействие с антитромботическими и антигипертензивными средствами. И если целекоксиб не имеет такого негативного взаимодействия, так это еще одно достоинство этого препарата.

Очевидно, что многие пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы получают аспирин. И как, по мнению критиков, должны были поступить организаторы PRECISION в отношении этого контингента больных? Не включать их в исследование — но тогда из него были бы исключены многие пациенты с очень высоким кардиоваскулярным риском (вся «вторичная профилактика»). Отменить аспирин? Но это спровоцировало бы повышение частоты угрожающих тромботических осложнений. Наверное, с точки зрения критиков, это сделало бы результаты исследования более наглядными, но ведь речь идет о жизни людей.

Следует отметить еще один важный аспект. Хотя о негативном фармакологическом взаимодействии аспирина, ибупрофена и напроксена хорошо известно, тем не менее на Западе в реальной практике их сочетают достаточно часто. Так, в масштабных исследованиях последних лет, где изучалась безопасность комбинированных препаратов ибупрофен+фамотидин и напроксен+эзомепразол, около 15–20% больных получали аспирин вместе с этими препаратами [17, 18].

Критики почему-то забывают, что в PRECISION был проведен subgroup-анализ частоты кардиоваскулярных осложнений у принимавших и не принимавших аспирин. Он показал отсутствие разницы в результатах. Так, ОШ для целекоксиба vs напроксен без аспирина составило 0,83 (95% ДИ 0,61–1,11), с аспирином — 1,03 (95% ДИ 0,79–1,35; $p=0,29$). ОШ для целекоксиба vs ибупрофен составило без аспирина 0,78

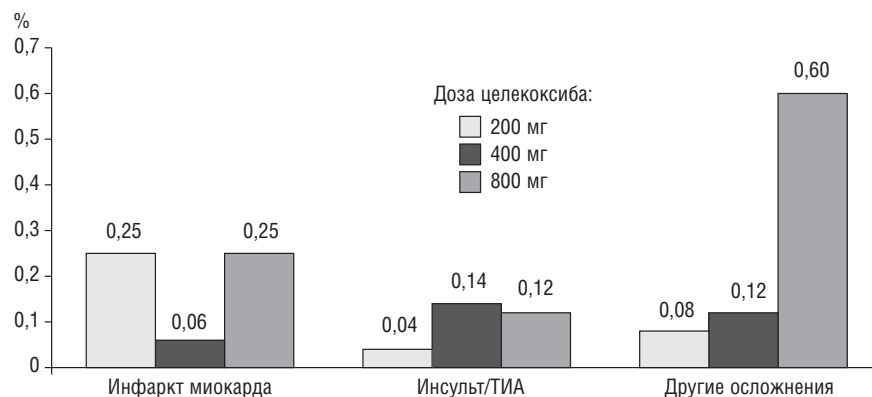
(95% ДИ 0,58–1,04), с аспирином — 0,93 (95% ДИ 0,71–1,20; $p=0,4$).

То же самое касается назначения ИПП. Вероятно, длительный прием ИПП и в самом деле может в определенной степени повышать риск кардиоваскулярных осложнений. Но поскольку ИПП получали все больные, то все исследуемые группы находились в равных условиях.

Кстати, следует отметить, что если бы ИПП не использовались, то целекоксиб получил бы в PRECISION гораздо большее преимущество в отношении низкой частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Но опять же, речь идет о жизни людей. Поэтому ставить такой «эксперимент» — назначать пациентам более чем на два года неселективные НПВП (напроксен и ибупрофен), особенно на фоне приема аспирина, без эффективной профилактики ЖКТ-осложнений — никто бы не решился.

И самое главное. PRECISION — очень важное, но не единственное доказательство того факта, что риск кардиоваскулярных осложнений при использовании целекоксиба не превышает аналогичный риск для «традиционных» НПВП. Этих доказательств много: классический метаанализ РКИ, выполненный S. Trelle и соавт. [19], метаанализы популяционных исследований, выполненные P. McGettigan и D. Henry [20], а также C. Varas-Lorenzo и соавт. [12], недавний метаанализ B. Gunter и соавт. [21].

Обращая внимание на недостатки PRECISION, критики не хотят видеть главный результат этого исследования. Для практикующего врача важны не отдельные аспекты безопасности того или иного препарата, а ее комплексный уровень. Целекоксиб превосходил препараты контроля именно по этому параметру — *сочетанию кардиоваскулярной и ЖКТ-безопасности*. Очевидно, что большинство больных ОА (основной контингент в популяции, нуждающийся в длительном применении НПВП) имеют факторы риска осложнений со стороны как ССС, так и ЖКТ. И целекоксиб 200 мг — именно тот инструмент, который на сегодняшний день представляется наиболее удачным в данной ситуации. А решением проблемы повышения эффективности может быть кратковременное использование препарата в дозе 400 мг/сут в период обострения (по официально зарегистрированному показанию «лечение болевого синдрома») с последующим переходом на дозу 200 мг/сут после стабилизации ситуации.



Частота тромботических осложнений при использовании разных доз целекоксиба (по данным, приведенным в [7–11]), %. * — см. примечание к таблице

И следует полностью согласиться с мнением глубокого уважаемого Ю.В. Муравьева в отношении PRECISION, обозначенным в названии его статьи. Действительно, для понимания ключевых вопросов безопасности НПВП это исследование является не только не последним, а одним из первых.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to interpretation of a large randomized clinical trial. *Circulation*. 2017;135(2):113-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324
2. Patrono C, Baigent C, Coxibs, traditional NSAIDs, and cardiovascular safety Post-PRECISION: What we thought we knew then and what we think we know now. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(2):238-45. doi: 10.1002/cpt.696
3. Муравьев ЮВ. Почему исследование комплексной безопасности цекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):324-6 [Muravyev YuV. Why is the study of the complex safety of celecoxib for arthritis, which is called PRECISION, last but not least? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):324-6 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2017-324-326
4. Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 13. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
5. Bertagnoli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Apr;2(4):310-21. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0206. Epub 2009 Mar 31.
6. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31;355(9):885-95. doi: 10.1056/NEJMoa061652
7. Fabule J, Adebajo A. Comparative evaluation of cardiovascular outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis on recommended doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014 Aug;6(4):111-30. doi: 10.1177/1759720X14541668
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
9. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):255-66. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054
10. Chan FK, Lan A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
11. Dahlberg LE, Holme I, Hoyer K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;38(2):133-43. doi: 10.1080/03009740802419065
12. 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 Saf*. 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437. Pub. online 25 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
13. Xu C, Gu K, Yassen 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
14. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313. Epub 2004 Apr 13.
15. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
16. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
17. Laine L, Kivitz A, Belo A, et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:379-86. doi: 10.1038/ajg.2011.443
18. Goldstein J, Hochberg M, Fort J, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):401-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04378.x
19. 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
20. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
21. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.

Дискуссионные представления о двусмысленности медицины

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 клиника», 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, Moscow Region, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 19.06.17

Обсуждаются дискуссионные представления о возможных причинах неопределенности в медицине, возникшей в эпоху цифровых технологий и информационного наводнения.

Ключевые слова: цифровые технологии; рандомизированные клинические испытания; неблагоприятные реакции; олигополия; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные представления о двусмысленности медицины. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):580–581.

DISCUSSION IDEAS ABOUT MEDICINE AMBIGUITIES

Muravyev Yu.V.¹, Muravyev L.A.²

The paper considers discussion ideas about the possible causes of medicine uncertainty that arose in the era of digital technologies and information flooding.

Key words: digital technologies; randomized clinical trials; adverse events; oligopoly; biological agents.

For reference: Muravyev YuV, Muravyev LA. Discussion ideas about medicine ambiguities. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):580–581 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-580-581>

В настоящее время цифровые технологии вынуждают медицинских работников читать слишком много, но узнавать очень мало. Детализация современной системы знаний способствует акцентированию на сложных вопросах, лишенных перспектив [1]. Научная литература стала не только чрезвычайно обширной, но и безнадежно фрагментарной, а информационное наводнение смыло фокус поиска, увлекая читателя в туман оптимистических сообщений, сконструированных инвестированными интересами, что значительно затрудняет поиск истинных представлений о здоровье. Резюмируя, можно напомнить весьма актуальные слова С.П. Капицы: «Не компьютер может довести человека, а интернет». Замечательный русский психолог Алексей Леонтьев сказал в 1965 г.: «Избыток информации ведет к оскудению души». Поэтому можно согласиться с лауреатом Нобелевской премии по литературе Т.С. Элиотом, еще в 1934 г. задавшим фундаментальный вопрос: «Where is the knowledge we have lost in information?» («Где знания, которые мы потеряли в информации?»).

Следует отметить, что попытка пропаганды новых знаний трансформировалась в скучные приоритеты, заменившие индивидуальное стремление и внутреннюю способность к творчеству, а привлекательность денег затушила остроту творческой гениальности. Несдерживаемый, взрывной рост клинических данных открыл простор множеству разнонаправленных интерпретаций. Наибольшую пользу от этой чехарды получили фармацевтические компании, которые без труда могут объяснить эти данные в доходных публикациях, используя вводящие в заблуждение статистические инструменты, в частности та-

кие, как «уменьшение относительного риска». Секрет Полишинеля, что клинические испытания, спонсируемые крупными фармацевтическими компаниями, игнорируют сообщения о возникших неблагоприятных реакциях. Недавняя работа, содержащая анализ 15 баз данных (по состоянию на июль 2016 г.), показала, что сообщения о неблагоприятных реакциях встречались в опубликованных данных гораздо реже (46%), чем в неопубликованных (95%). Авторы сделали заключение о том, что опубликованные материалы исключили 43–100% неблагоприятных реакций (в среднем – 64%) [2]. Что касается информации о неэффективности изучаемых препаратов, очень волнующей больных, то зачастую ее и днем с огнем не найдешь. Доказательством является метаанализ, охвативший 48 статей и показавший, что спонсируемые производителем исследования намного чаще имеют благоприятные результаты, касающиеся эффективности, относительного риска и выводов, по сравнению с не спонсируемыми исследованиями [3].

Результаты исследования ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid-Lowering Trial), откликнувшиеся победными научными релизиями в 2002 г. [4], в 2017 г. оказались лопнувшим мыльным пузырем. За несколько десятилетий использования статинов не было опубликовано действительно объективных доказательств того, что они нужны людям. Специалистам Нью-Йоркского университета даже не потребовалось проводить исследование, посвященное эффективности этой группы препаратов, достаточно было выполнить правильный анализ полученных ранее ре-

зультатов клинического исследования [5]. Не обнаружено преимуществ статинов по сравнению с плацебо, более того — наблюдалось некоторое увеличение смертности от всех причин среди больных в возрасте 75 лет и старше. Один из статинов, аторвастатин (крупнейший лидер продаж, предположительно принесший своей компании 125 млрд долларов прибыли за 15 лет), выпущен на рынок в 1997 г., а адресованная непосредственно потребителю реклама позволила назначить его более чем 29 млн американцев. Несмотря на такое большое число больных, регулярно и долго принимавших аторвастатин, только в 2012 г., когда закончился срок действия патента препарата, т. е. спустя более десяти лет, опубликованы данные, предупреждающие больных о диабете, повреждении печени и мышц, ухудшении памяти, связанных с применением аторвастатина. Добавлением к несообразным данным относительно вызывающей сомнение ценности статинов является неопределенность опасности холестерина. Исследование 70 тыс. больных не установило четкой связи между высоким уровнем липопротеидов низкой плотности, смертностью пожилых больных и преждевременной смертностью от сердечно-сосудистых болезней: 92% больных с высоким уровнем холестерина в крови жили дольше [6]. После публикации в *British Medical Journal (BMJ)* этой статьи, по сути похоронившей статины, через некоторое время в журнале *Lancet* появилась статья о том, что польза длительного приема статинов значительно превышает риск возникновения неблагоприятных реакций, а редкие случаи мышечных симптомов быстро проходят после отмены препарата, но инсульты или инфаркты могут быть разрушительными [7]. Возникшая дискуссия показала, что даже такие элитные журналы, как *BMJ* и *Lancet*, не свободны от публикационной предвзятости [7, 8].

Обращает на себя внимание, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) на больших популяциях очень затратны и поэтому проведение их невозможно без спонсора, от активного участия которого в значительной степени зависит клинический успех лекарственного препарата. Более того, ни у кого не возни-

кает сомнений, что проведенные клинические исследования — инициатива, управляющаяся олигополией участников, доминирующих в соответствующем разделе медицины. Так, треть РКИ антидиабетических препаратов, проведенных с 1993 по 2013 г., были опубликованы 110 авторами, осуществившими 991 РКИ (в среднем 20 исследований на одного автора), из которых 91% коммерчески спонсировались [9]. Тем не менее проблема сахарного диабета весьма далека от решения. Более того, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на 2010 г. число больных диабетом в мире составило более 284,6 млн человек — это 6% населения в возрасте от 20 до 79 лет. К 2030 г. общее число больных сахарным диабетом достигнет 438,4 млн человек. Следует также отметить, что большая часть информации об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов также получена из РКИ, однако строгие критерии включения больных и обычно короткий период наблюдения весьма ограничили полученные выводы [10]. Совсем недавно проведенное специальное исследование показало, что лишь малая часть больных ревматоидным артритом пригодна, согласно критериям, для включения в РКИ, поэтому эффект (efficacy) ингибиторов фактора некроза опухоли α , оцененный у них, невозможно в полном объеме ожидать в обычной клинической практике [11].

Все вышеизложенное позволяет согласиться еще с одним гениальным высказыванием С.П. Капицы, весьма актуальным для современной медицины: «Если же всё подчинять деньгам, то деньгами всё и останется, не превратятся они ни в шедевр, ни в открытие».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Unnikrishnan MK. Eminence or Evidence? The Volatility, Uncertainty, Complexity, and Ambiguity in Healthcare. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(1):1-2. doi: 10.4103/jpp.JPP_12_17
- Golder S, Loke YK, Wright K, Norman G. Reporting of adverse events in published and unpublished studies of health care interventions: A systematic review. *PLoS Med*. 2016;13:e1002127.
- Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;12: MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub2
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998-3007. doi: 10.1001/jama.288.23.2998
- Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017 May 22. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1442 [Epub ahead of print].
- Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347:f6123. doi: 10.1136/bmj.f6123
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
- Heath I, Evans S, Furberg C, et al. Report of the independent panel considering the retraction of two articles in the BMJ. *BMJ*. 2014;349:g5176. doi: 10.1136/bmj.g5176
- Holleman F, Uijldert M, Donswijk LF, Gale EA. Productivity of authors in the field of diabetes: Bibliographic analysis of trial publications. *BMJ*. 2015;351:h2638. doi: 10.1136/bmj.h2638
- Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3399-407. doi: 10.1002/art.22193
- Aaltonen KJ, Ylikylä S, Tuulikki Joensuu J, et al. Efficacy and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in randomized controlled trials and routine clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):725-35. doi: 10.1093/rheumatology/kew467

Европейский конгресс ревматологов, Мадрид (14–17 июня 2017 г.) – проблемы ревматоидного артрита

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 20.09.17

Для ссылки: Авдеева АС. Европейский конгресс ревматологов, Мадрид (14–17 июня 2017 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):582–584.

EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, MADRID (14–17 JUNE 2017): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS Avdeeva A.S.

For reference: Avdeeva AS. European Congress of Rheumatology, Madrid (14–17 June 2017): Problems of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):582–284 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-582-584>

С 14 по 17 июня 2017 г. в Мадриде проходил 18-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. Прошедший конгресс был юбилейным и совпал с 70-летием Европейской антиревматической лиги (EULAR). Как и предыдущие конгрессы, 18-й конгресс EULAR прошел с большим успехом, в его работе приняли участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4850 тезисов, 48% из них были отобраны для докладов и 26% для публикаций, 347 — представлены в виде устных презентаций. Научная программа включала 180 сессий с участием более 355 лекторов, было представлено 2336 постеров, 461 из которых был включен в 45 постерных туров по различным тематикам с 10 выбранными постерами на каждом туре.

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонифицированной терапии и многое другое. Более подробно хотелось бы остановиться на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Большое внимание уделяется проблемам раннего РА. Современные принципы лечения данного заболевания основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии, а возможно, и безлекарственной ремиссии заболевания. На конгрессе были представлены новые результаты исследования CARERA (OP0226, FRI0726). Это проспективное двухлетнее мно-

гоцентровое клиническое исследование, включающее 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и не получавших терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Пациенты были рандомизированы на три группы: COBRA Classic (n=98): метотрексат, сульфасалазин и 60 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 7,5 мг/сут к 7-й неделе; COBRA Slim (n=98): метотрексат и 30 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе; COBRA Avant-Garde (n=93): метотрексат, лефлуномид и 30 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе. Пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) в указанной дозе до 28-й недели с полной отменой к 34-й неделе от начала исследования и продолжали терапию БПВП. В первый год терапии основной целью лечения являлось достижение низкой активности заболевания, а также максимальное уменьшение числа используемых БПВП. Во второй год наблюдения стратегия терапии выбиралась по усмотрению лечащего врача, с ее пересмотром по необходимости каждые 3 мес с учетом активности заболевания. Все три режима терапии были крайне эффективны и приводили к индукции ремиссии у большого процента пациентов: так, ремиссия заболевания по DAS28-СРБ через 2 года терапии была достигнута у 65,3; 73,5 и 73,1% пациентов соответственно (p=0,84). Число больных, достигших хорошего ответа по критериям EULAR, также не различалось между группами. В общей сложности 60,2% пациентов в группе COBRA Slim находились в состоянии ремиссии через год, а 67,8% из них оставались в состоянии ремиссии в течение последующего года. Кроме того, меньшее число пациентов в этой группе нуждалось в инициации терапии ГИБП, как в целом (n=11), так и в первый год наблюдения (n=2), по сравнению с другими двумя режимами. В группе COBRA Classic

65,3% больных находились в состоянии ремиссии в первый год, и 54,7% этих пациентов поддерживали ее на протяжении всего второго года, в группе COBRA Avant-Garde эти показатели составляли 61,3 и 70,2%. В общей сложности 18 пациентам из группы COBRA Classic инициировали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе 10 — в первый год, по сравнению с 15 в группе COBRA Avant-Garde, 7 из которых — в первый год.

Общее число пациентов, сообщивших о нежелательных реакциях (НР), было ниже при использовании схемы COBRA Slim ($n=164$), чем при использовании COBRA Classic ($n=209$) и COBRA Avant-Garde ($n=208$). Меньшему числу пациентов из группы COBRA Slim также пришлось прекратить лечение (5 против 9 в группе COBRA Classic и 12 — COBRA Avant-Garde) или прервали лечение (12 против 17 и 19 соответственно) из-за НР. Таким образом, по мнению авторов, COBRA Slim может рассматриваться в качестве идеальной стратегии индукции ремиссии для всех пациентов с ранним РА, независимо от наличия прогностических факторов. Данная стратегия имеет меньше НР в связи с применением меньших доз ГК и отсутствием комбинации БПВП. Хотя для ряда больных более предпочтительными могут быть стратегии, использующие комбинацию БПВП и меньшие дозы ГК, однако в настоящий момент отсутствуют биомаркеры, позволяющие персонализированно назначить терапию; таким образом, стратегия COBRA Slim имеет наиболее оптимальное соотношение риск—польза и может быть использована для индукции ремиссии у всех групп пациентов с ранним РА.

Интерес представляют данные T. Brunekreef и соавт. (OP0227), сравнивших трехлетнюю эффективность различных стратегий терапии раннего РА. Авторы изучили две исторические когорты пациентов с РА: первую из них составили 296 пациентов с дебютом заболевания между 2006 и 2011 гг., получавших монотерапию метотрексатом (МТ) ≥ 15 –20 мг/нед; вторую — 157 больных, получавших комбинированную терапию МТ ≥ 20 мг/нед, гидроксихлорохином 400 мг/сут и однократное внутримышечное введение триамцинолона 80–120 мг, которую при необходимости было возможно повторить через 4 нед. Средний возраст включенных пациентов составил 59,5 и 58,9 года, 60,5 и 65% соответственно составляли женщины, большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 62,2 и 72,3%; 64,5 и 72,1% соответственно. Часть больных были исключены из исследования по различным причинам, и трехлетнее наблюдение завершили 273 и 124 больных соответственно. Ремиссия заболевания через год терапии была достигнута у 88,2% пациентов с группе комбинированной терапии и у 72,2% больных из группы монотерапии, на второй год эти показатели составили 86,5 и 82,0% соответственно. При отсутствии ремиссии в первые 6 мес терапии к лечению были добавлены ГИБП, и их число в первый год наблюдения в обеих группах составило 10,8%. В целом в течение трех лет 20,6% пациентов из группы монотерапии и 14,1% больных из группы комбинированной терапии в схему лечения были включены ГИБП. Таким образом, авторы сделали вывод, что комбинированная терапия приводит к большему числу ремиссий в первый год лечения; во второй и третий годы доли ремиссии в двух группах терапии были практически сходны между собой. В целом, сочетание МТ с гидроксихлорохином и триамцинолоном приводит к более устойчивой ремиссии заболевания.

Большое внимание по-прежнему уделяется подбору начальной дозы МТ. R. Davies и соавт. (OP0225) проанализировали 6-месячные исходы терапии в двух группах пациентов, у которых терапия МТ была инициирована с дозы $\leq 7,5$ мг/нед ($n=171$) и ≥ 15 мг/нед ($n=639$). После проведения статистического анализа авторы убедительно продемонстрировали, что инициация терапии с высокой дозы МТ увеличивает вероятность хорошего ответа и не влияет на частоту умеренного эффекта / отсутствия эффекта препарата через 24 нед лечения. Таким образом, инициация терапии с более высоких доз МТ увеличивает вероятность хорошего эффекта лечения. Иные результаты были получены S. Bergstra и соавт. (OP0224), проанализировавшими данные наблюдательной международной когорты METEOR. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа монотерапии МТ ($n=449$), МТ + синтетические БПВП ($n=265$), МТ + ГИБП ($n=11$), МТ + ГК ($n=485$); доза МТ была расценена как низкая (≤ 10 мг/нед) и высокая (≥ 15 мг/нед). Группа МТ + ГИБП была исключена из анализа в связи с малой численностью больных. Пациенты, получавшие монотерапию МТ, имели исходно более низкую активность заболевания, по остальным параметрам группы были сопоставимы. После анализа данных авторы установили, что доза МТ не влияет на эффективность терапии как в группе монотерапии МТ, так и в группе комбинированной терапии в краткосрочном наблюдении. Полученные данные противоречат общепринятым взглядам и требуют дальнейшего уточнения и более тщательной оценки.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами

Большое внимание было уделено проблемам безопасности терапии ГИБП. S. Mohan и соавт. (OP0105) представили обновленные данные о безопасности применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при РА. В анализ были включены 7647 пациентов (81,6% женщин, средний возраст — $52 \pm 12,6$ года) из 12 завершенных клинических исследований, также были использованы данные реальной клинической практики на основе глобальной базы данных по безопасности, содержащей информацию обо всех спонтанно зарегистрированных случаях и программах; средняя длительность наблюдения составила 2,93 года, максимальный срок наблюдения — 7 лет. Оценивались такие НР, как инфекции, злокачественные новообразования, анафилаксия, кровотечения, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные перфорации, инсульты, печеночные события и демиелинизация. Авторы не выявили каких-либо отклонений от представленного ранее профиля безопасности препарата, а также не было установлено нарастания частоты НР при длительной терапии. H. Wadström и соавт. (OP0100) оценили риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии различными классами ГИБП. Авторы проанализировали данные шведских национальных регистров РА и онкологических заболеваний в периоды с 2006 по 2014 г. В исследование были включены пациенты с РА, которым впервые инициировалась терапия ТЦЗ, инфликсимабом (ИНФ), ритуксимабом (РТМ), абатацептом (АБЦ), отдельно были выделены пациенты, получающие второй ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α), группу сравнения составили больные, находящиеся на терапии синтетическими БПВП. Пациенты с предшествующим онкологическим заболеванием из исследования были исключены. Авторами не было получено статистически достоверной разницы в риске развития злокачественных новообразований как между различными классами ГИБП, так и между группами биологиче-

ских и синтетических БПВП. Однако авторы отметили, что нельзя исключить повышенный риск развития злокачественных новообразований, связанный с индивидуальными особенностями или в более отдаленной перспективе. Интерес представляют данные T. Simon и соавт. (OP0101), оценивших риск развития оппортунистических инфекций (ОИ) у пациентов с РА на фоне терапии АБЦ. Были проанализированы данные 16 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ), включающие в общей сложности 7044 пациента. Исследователи установили, что частота ОИ была на 64% ниже в группе АБЦ, по сравнению с группой плацебо; после учета гетерогенности исследований и соответствующей корректировки частота ОИ также оставалась ниже в группе АБЦ (0,15%; 95% ДИ 0,06–0,42%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,48%; 95% ДИ 0,22–1,04%). Таким образом, терапию АБЦ можно считать безопасной в плане риска развития ОИ у пациентов с РА.

Новое в терапии ревматоидного артрита

На конгрессе были представлены результаты II фазы исследований эффективности и безопасности препарата DEKAVIL в сочетании с МТ у больных с активным РА, не имеющих опыта применения ГИБП (OP0099). DEKAVIL является полностью человеческим иммуноцитокенином, состоящим из таргетного антитела F8, слитого с интерлейкином 10 (ИЛ10). Целенаправленное поступление цитокина в место воспаления может значительно повысить эффективность терапии и минимизировать развитие побочных эффектов. Целью исследования II фазы была оценка терапевтической активности препарата в комбинации с МТ, иммуногенности и профиля безопасности. Пациенты, включенные в протокол, были рандомизированы на три группы: DEKAVIL в дозе 30 или 160 мг + МТ и группа плацебо. Препарат вводился один раз в неделю, максимум в течение 8 нед. После 4 циклов лечения 48% больных ответили на терапию, после 8 циклов число ответивших увеличилось до 57,7%. Наиболее частыми НР были локальные изменения в месте введения, которые регистрировались у 62% больных, также было отмечено два случая анемии; серьезных НР или летальных исходов среди пациентов, леченных данным препаратом, не регистрировалось. Также были представлены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности vobarilizumab — антител к рецептору ИЛ6 и домена антител к человеческому сывороточному альбумину (OP0098) при активном РА. Интерес вызывают данные исследования MONARCH (OP0102), целью которого было сравнение эффективности и безопасности сарилумаба (человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ6; n=184) и адалимумаба (n=185) в монотерапии у пациентов с активным РА и отсутствием эффекта от проводимого лечения МТ. Через 24 нед терапии было достоверно достигнуто более выраженное снижение активности заболевания, а также улучшение показателей качества жизни в группе сарилумаба, по сравнению с пациентами, получавшими адалимумаб (p<0,05). Таким образом, сарилумаб может применяться в виде монотерапии РА с достаточно высокой эффективностью. Также обсуждались вопросы клеточной терапии РА. S. Kafaja и соавт. (FR10220) представили результаты II фазы клинических исследований эффективности и безопасности применения предшественников мезенхимальных стволовых клеток в терапии резистентных форм РА. В исследование были включены пациенты с активным РА и неэффективностью терапии одним ГИБП. Больные были рандомизированы на три группы: внутривенное введение 1 млн клеток на 1 кг массы тела

(n=16), 2 млн клеток на 1 кг массы тела (n=16) и группа плацебо (n=16). Инфузии хорошо переносились, НР зафиксировано не было. Через 12 нед наблюдения показатели ACR50 и 70 составили: 31; 27; 19% и 27; 20; 0% соответственно (p=0,04); также отмечалось снижение боли по визуальной аналоговой шкале, улучшение функциональной активности в группах терапии. Таким образом, применение мезенхимальных стволовых клеток может оказаться перспективным направлением в терапии резистентных форм РА.

Факторы риска развития и прогрессирования ревматоидного артрита

Большое внимание в настоящее время уделяется поиску факторов прогнозирования развития РА, что может позволить начать эффективную терапию как можно раньше и, возможно, даже предотвратить развитие заболевания. Важная роль уделяется появлению у пациента артралгий. EULAR в 2017 г. были разработаны критерии артралгий для клинических исследований, которые необходимо учитывать при оценке риска развития РА: длительность симптомов менее 1 года; боль в пястно-фаланговых суставах; утренняя скованность, продолжающаяся час и более; ухудшение состояния по утрам; семейный анамнез РА; положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов и трудность при сжатии кисти в кулак. L.E. Burgers и соавт. (OP0073) оценили информативность использования данных критериев в прогнозировании развития РА. Авторы проспективно оценили 241 пациента с вероятным РА, а также дополнительно включили в исследование еще 113 больных с недавно развившимися артралгиями мелких суставов кистей, которые не были осмотрены экспертом. В группе вероятного РА присутствие >3 из 7 критериев ассоциировалось с повышенным риском развития заболевания (OR=2,1; 95% ДИ 0,9–4,7) с чувствительностью 84%. Среди пациентов, не осмотренных экспертом, наличие данных факторов не являлось чувствительным (10%). Таким образом, по мнению авторов, использование данных критериев в реальной клинической практике возможно совместно с другими параметрами, в первую очередь с результатами лабораторных методов исследования. Поиск наиболее информативной комбинации маркеров требует дальнейших исследований. Также немаловажным является выделение группы пациентов с потенциально более агрессивным течением заболевания и быстрым рентгенологическим прогрессированием. В последние годы был предложен ряд матричных моделей, позволяющих оценить риск неблагоприятного прогноза, которые, к сожалению, имели ряд существенных недостатков. A. Vanier и соавт. (OP0247) объединили несколько баз данных различных клинических исследований (ESPOIR и Leuven BeSt, SWEFOT и ASPIRE), получив данные на 1306 пациентов с целью разработки прогностической модели. После проведения статистического анализа для составления матрицы были отобраны следующие факторы: серопозитивность по РФ, эрозивное поражение по данным рентгенографии, число припухших суставов >10 и уровень СРБ >30 мг/л. Модель представляет собой оценочную вероятность для 36 комбинаций базовых характеристик; ее вероятность варьирует от пациентов с риском 4,1 до 0,05; средний риск составляет 2,3.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптимизировать терапию, более эффективно оценивать активность болезни, а также прогнозировать исходы такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Дорогие коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе
ежегодной Научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
«Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика»,
которая будет проводиться 22–24 ноября 2017 г. в Москве.

Конференция проводится Федеральным государственным бюджетным научным учреждением
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» при поддержке
Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»
в рамках Программы непрерывного последипломного медицинского образования
по специальности «Ревматология».

За участие в конференции для врачей предусматривается начисление 12 баллов НМО.

Место проведения конференции:

Москва, ул. Новый Арбат, 36/9, здание Правительства г. Москвы.

Программа включает симпозиумы, лекции, научные сессии и пленарные заседания
с интерактивным голосованием слушателей, выставку фармакологических фирм.

Участниками конференции могут стать ревматологи, терапевты, неврологи
и другие специалисты практического здравоохранения вне зависимости от возраста
и стажа работы, ординаторы и аспиранты, научные сотрудники.

С уважением, оргкомитет конференции