

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2017; 55(6)

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:

Бялик В.Е.,
Макаров С.А.,
Алексеева Л.И.,
Бялик Е.И.,
Архипов С.В.,
Глухова С.И.
«Высокая тиббиальная ос-
теотомия при лечении ос-
теоартроза. Ближайшие
результаты и факторы,
влияющие на результат».
Больной Т., 57 лет, пра-
восторонний гонартроз
III стадии. Варусная
деформация правого КС

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://rsp.ima-press.net>

Научно-практическая ревматология,
2017;55(6):586–704
© 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 «Роспечатать»
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

- Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды 590
Насонов Е.Л., Лиля А.М.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям 600
Елисеев М.С.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА) 610
Логинова Е.Ю., Коротаяева Т.В., Смирнов А.В., Колтакова А.Д., Насонов Е.Л.
- Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области 616
Вайсман Д.Ш., Сороцкая В.Н., Никитина Е.С.
- Проект мобильного приложения «ASpine» для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом 621
Румянцев Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.
- Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом 628
Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Круглый Л.Б., Фомичева О.А., Карпов Ю.А., Насонов Е.Л.
- Влияние клинко-иммунологических параметров на частоту и степень распространенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом 634
Гадиева Ш.Ф., Мусаев С.К.
- Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом 637
Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А.
- Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин 641
Васильева А.О., Шестерня П.А., Петрова М.М.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах 647
Алексеев Д.Л., Никишина И.П.

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные 655
Авдеева А.С.

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

- Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом 662
Каледа М.И., Никишина И.П., Шаповаленко А.Н., Костарева О.М., Федоров Е.С.

РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Высокая тиббиальная остеотомия при лечении больных со II–III стадией гонартроза. Ближайшие результаты и факторы, влияющие на результат 668
Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И., Архипов С.В., Глухова С.И.

ОБЗОРЫ

- Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика 675
Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., Чернецов В.А.
- Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований 685
Бекетова Т.В., Селифанова Е.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике 690
Башкова И.Б., Николаев Н.С., Безлюдная Н.В., Кичигин В.А.

ДИСКУССИЯ

- Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA? 698
Эрдес Ш.Ф.

ИНФОРМАЦИЯ

- Резолюция II Общероссийского форума пациентов с болезнью Бехтерева (Москва, 16 сентября 2017 г.) 701

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes 590
Nasonov E.L., Lila A.M.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items 600
Eliseev M.S.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis
one year after initiation of treatment in «Treat to target» strategy (preliminary results of the REMARKA study) 610
Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Smirnov A.V., Koltakova A.D., Nasonov E.L.
- Analysis of mortality from musculoskeletal diseases as underlying and multiple causes in the residents of the Tula Region 616
Vaysman D.Sh., Sorotskaya V.N., Nikitina E.S.
- Draft «ASpine» mobile application for patients with early axial spondyloarthritis 621
Rumiantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.
- Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis 628
Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., Kruglyi L.B., Fomicheva O.A., Karpov Yu.A., Nasonov E.L.
- Impact of clinical and immunological parameters on the frequency and prevalence
of *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis 634
Gadieva Sh.F., Musaev S.K.
- A relationship between arterial stiffness, cytokine levels, and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis 637
Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V., Aksenova T.A.
- Association between anxiety-depressive spectrum disorders and joint disease in women. 641
Vasilyeva A.O., Shesternya P.A., Petrova M.M.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Ultrasound examination of the locomotor system in the diagnosis and monitoring of disease activity in juvenile arthritis 647
Alekseev D.L., Nikishina I.P.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data 655
Avdeeva A.S.

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- The phenomenon of neutropenia during tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis 662
Kaleda M.I., Nikishina I.P., Shapovalenko A.N., Kostareva O.M., Fedorov E.S.

ORTHOPEDIC RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION

- High tibial osteotomy in the treatment of patients with Stage II–III of knee osteoarthritis.
Immediate results and factors influencing the outcome 668
Byalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Byalik E.I., Arkhipov S.V., Glukhova S.I.

REVIEWS

- Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention 675
Moroz E.V., Karateev A.E., Kryukov E.V., Chernetsov V.A.
- Periodontal diseases and systemic vasculitis: a view through the prism of interdisciplinary studies 685
Beketova T.V., Selifanova E.I.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice 690
Bashkova I.B., Nikolaev N.S., Bezlyudnaya N.V., Kichigin V.A.

DISCUSSION

- A new concept of spondyloarthritis: a compromise between ASAS and GRAPPA? 698
Erdes Sh.F.

INFORMATION

- Resolution of the Second All-Russian Forum on Patients with Bekhterev's Disease (Moscow, 16 September 2017) 701

Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды

Насонов Е.Л.^{1,2}, Лиля А.М.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 30.10.17

В спектре цитокинов, принимающих участие в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), большое внимание в последние годы уделяется изучению интерлейкина 6 (ИЛ6). Внедрение в 2010 г. в клиническую практику моноклональных антител, ингибирующих активность ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ), является крупнейшим достижением в лечении ИВРЗ в начале XXI в. В настоящее время ингибция ИЛ6 рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении ревматоидного артрита (РА), многих других воспалительных заболеваний, а также злокачественных новообразований. Данные, полученные в международных исследованиях, подтверждаются обширным российским опытом применения ТЦЗ при РА в рамках исследования ЛОРНЕТ, в котором установлены быстрый и стойкий клинический эффект, улучшение качества жизни пациентов, замедление прогрессирования деструкции суставов, положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления, иммунологических биомаркеров активности воспалительного процесса, выявлены иммуногенетические и иммунологические «предикторы» эффективности препарата. Недавно были получены данные о высокой эффективности ТЦЗ для лечения васкулитов крупных артерий – гигантоклеточного артериита в сочетании с ревматической полимиалгией и артериита Такаясу. Следует отметить достижения российских ученых (компания БИОКАД), разработавших препарат BCD-089, который представляет собой человеческие моноклональные антитела к ИЛ6Р. Ингибция ИЛ6 относится к числу наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии ИВРЗ человека. Дальнейшая расшифровка механизмов, определяющих физиологические и патологические эффекты ИЛ6, наряду с созданием новых препаратов, блокирующих эффекты этого цитокина, имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-599.

INHIBITION OF INTERLEUKIN 6 IN IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: ACHIEVEMENTS, PROSPECTS, AND HOPES Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.¹

Much attention has been recently paid to the study of interleukin 6 (IL-6) among the cytokines involved in the development of immune inflammatory rheumatic diseases (IIRDs). The introduction of monoclonal antibodies that inhibit the activity of IL-6 (tocilizumab, TCZ) in clinical practice in 2010 is one of the biggest advances in IIRD treatment in the early 21st century. IL-6 inhibition is now regarded as one of the most promising areas in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), many other inflammatory diseases, and malignant neoplasms. The data obtained in international studies are confirmed by extensive Russian experience with TCZ used to treat RA in the LORNET study that has established the rapid and steady-state clinical effect of the drug, better quality of life in the patients, slower progression of joint destruction, positive changes in the ultrasound signs of articular inflammation and in the immunological biomarkers of inflammatory activity and identified the immunological and immunogenetic predictors for the efficiency of the drug. There is recent evidence that TCZ is highly effective in treating large-vessel vasculitis – giant cell arteritis concurrent with polymyalgia rheumatica and Takayasu's arteritis. Noteworthy are the achievements by the Russian scientists (BIOCAD) who have designed BCD-089 that is a human anti-IL-6 receptor monoclonal antibody. IL-6 inhibition is one of the most rapidly developing areas of pharmacotherapy for human IIRDs. Further deciphering the mechanisms determining the physiological and pathological effects of IL-6 along with the design of novel drugs that block the effects of this cytokine is of considerable importance for the progress of rheumatology and many other branches of modern medicine.

Keywords: rheumatoid arthritis; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):590-599 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>

Центральное место в развитии хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1, ИЛ17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимули-

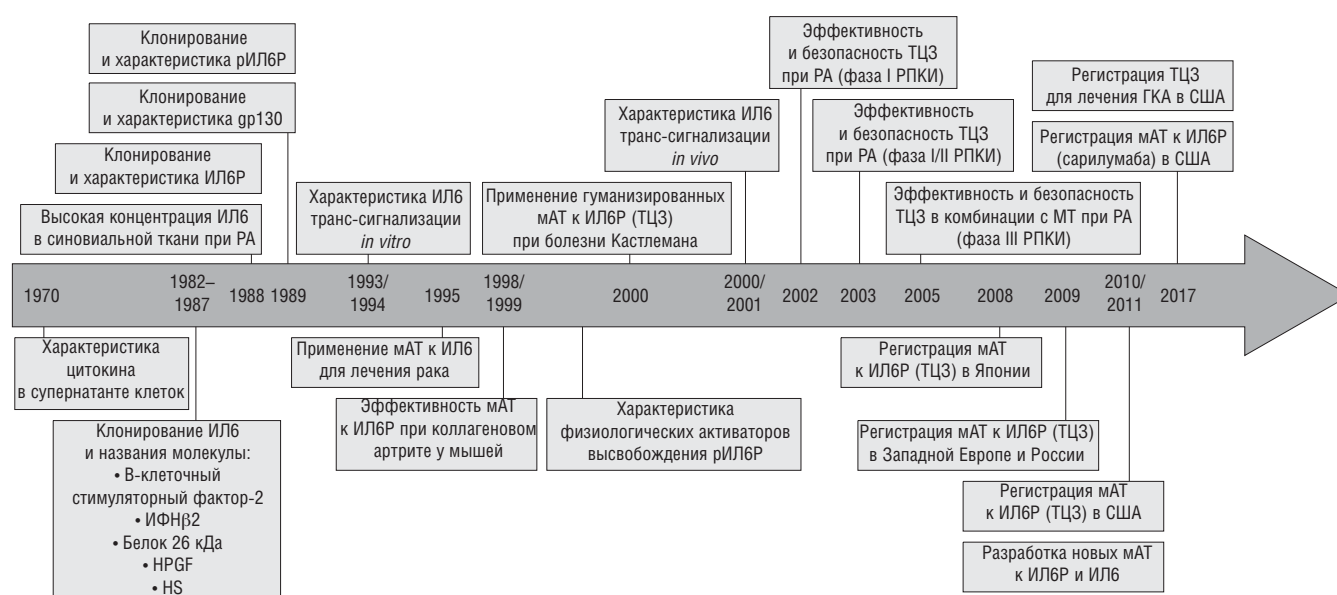
рующий фактор (ГМ-КСФ) и др., подавление активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации которых, с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или низкомолекулярных «таргетных» препаратов, рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [1–4].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ, большое внимание уделяется изучению роли ИЛ6 [5–7]. Внедрение в 2010 г. в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность этого цитокина (тоцилизумаб – ТЦЗ), наряду с применением ингибиторов ФНО α , относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. [6–8] (рис. 1).

Материалы, касающиеся биологических эффектов ИЛ6, недавно суммированы в обзорах ряда авторов [1, 5–7]. Напомним, что ИЛ6 – мультифункциональный (плейотропный) цитокин, который синтезируется иммунными и стромальными клетками в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов, опосредованную «молекулярными паттернами», связанными с патогенами и повреждением (pathogen-associated molecular patterns и damage-associated molecular patterns). В рамках «цитокинов сети» индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , интерфероны (ИФН) и колониестимулирующие факторы, а ингибиторами – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. Биологическая активность ИЛ6 определяется его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию клеток. ИЛ6 функционирует как аутокринный, паракринный и «гормоноподобный» регулятор разнообразных «нормальных» и «патологических» биологических процессов, которые условно можно подразделить на «иммуновоспалительные» и системные (табл. 1). К «иммуновоспалительным» эффектам относят следующие: регуляция острофазового ответа (синтез белков острой фазы воспаления, лихорадка); дифференцировка «иммунных» клеток, участвующих в антиинфекционном иммунитете (в том числе защите от туберкулезной инфекции); «переключение» с «врожденного» на «приобретенный» тип иммунного ответа [активация Т-хелперных 17 (Th17) клеток и Т-фолликулярных Th-клеток, подавление образования Т-регуляторных клеток]; синтез антител В-клетками (в комбинации с ИЛ21), стимуляция гемопоэза (созревание миелоидных предше-

ственников и мегакариоцитов, ведущее к нейтрофилии и тромбоцитозу); неоангиогенез; остеокласт-опосредованное ремоделирование костной ткани. «Системное» действие ИЛ6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенеза, миогенеза, регенерации клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Кроме того, гиперпродукция ИЛ6 играет роль в туморогенезе, метастазировании, раковой кахексии, резистентности к противораковой терапии.

Плейотропные биологические эффекты ИЛ6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ6-рецепторы (Р) и «нисходящие» (downstream) сигнальные молекулы (рис. 2). ИЛ6Р состоит из двух цепей: ИЛ6-связывающая цепь (ИЛ6Р α) и трансмембранный белок gp130 (130 кДа гликопротеин; ИЛ6Р β), который является сигнальным рецептором. ИЛ6Р α экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (ИЛ6Р β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного ИЛ6, начинается после связывания комплекса ИЛ6–ИЛ6Р α с gp130, который, подвергаясь димеризации, приводит к активации Янус-киназ (Janus kinases; JAK) 1 и 2 за счет фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического участка gp130. При этом проксимальный тирозиновый остаток gp130 является «стыковочным» участком для фосфатазы SHP2 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11), которая стимулирует MAPK (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase) сигнальные пути. Фосфорилирование других тирозиновых остатков приводит к «рекрутированию» STAT (signal trans-



Liu X, et al. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:152-60, в модификации

Рис. 1. История изучения ИЛ6 и создания лекарственных препаратов, ингибирующих ИЛ6 для лечения РА. РПКИ – рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, МТ – метотрексат, ГКА – гигантоклеточный артериит

Таблица 1 Биологические эффекты ИЛ6

Органы (или клетки), синтезирующие ИЛ6	Активность	Влияние на синтез белков или клеточные реакции	Биологические эффекты	Возможное клиническое значение
Гепатоциты	Стимуляция	СРБ SAA Гепсидин α 1-Антитрипсин Фибриноген Гаптоглобин ZIP14	Дисфункция эндотелия Формирование и отложение амилоидных фибрилл Гиперкоагуляция Снижение уровня железа в сыворотке Усиление импорта цинка	Атеротромбоз А-амилоидоз Болезнь Альцгеймера Анемия хронического воспаления
	Ингибция	Фибронектин Альбумин Трансферрин	Клеточная адгезия и миграция Гипоальбуминемия Снижение транспорта железа	Гипоцинкемия, связанная с хроническим воспалением Нарушение заживления ран Туморогенез Отеки Анемия хронического воспаления
Костный мозг	Стимуляция	Созревание мегакариоцитов	Тромбоцитоз	Тромбоцитоз, связанный с воспалением
Иммунная система	«	Дифференцировка CD4 Т-клеток в Th17-клетки Дифференцировка фолликулярных CD4 Т-клеток Дифференцировка CD8 Т-клеток в цитотоксические Т-клетки Дифференцировка В-клеток в плазматические клетки	Синтез ИЛ17 Синтез ИЛ21 Синтез аутоантител	ИБЗ Аутоиммунные заболевания IgG4-ассоциированные заболевания Гипергаммаглобулинемия Развитие множественной миеломы
	Ингибция	Дифференцировка CD4 Т-клеток в Th1-клетки Дифференцировка Т-регуляторных клеток, зависимая от ТФР β	Нарушение баланса в сторону Th2-типа иммунного ответа Подавление формирования Т-регуляторных клеток	ИБЗ
Синовиальные фибробласты	Стимуляция	RANKL VEGF	Активация остеокластов Усиление ангиогенеза и сосудистой проницаемости	Костная резорбция Остеопороз Отеки Неоваскуляризация
Кератиноциты	«	Пролиферация кератиноцитов	Усиление кератоза	Псориаз
Фибробласты кожи	«	Пролиферация фибробластов кожи	Усиление синтеза коллагена	ССД

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, SAA – сывороточный амилоид А, ТФР β – трансформирующий фактор роста β , RANKL – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора κ B, VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста, ССД – системная склеродермия.

ducers and activators of transcription) 1 и 3, которые подвергаются фосфорилированию, димеризации и переносятся в ядро клеток, где стимулирует транскрипцию генов-мишеней. Комплекс gp130–JAK–STAT, в свою очередь, вызывает активацию белка SOCS3 (suppressor of cytokine signaling), который действует как негативный регулятор ИЛ6-сигналикации.

Как уже отмечалось, большинство клеток организма человека не экспрессируют мИЛ6Р, а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам ИЛ6. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая (р) форма ИЛ6Р α , которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn^{2+} металлопротеиназой ADAM (a disintegrin and metalloproteinase domain) 10 и 17, и, в меньшей степени, альтернативного сплайсинга информационной (и) РНК. Следует напомнить, что образование растворимых цитокиновых рецепторов, которые могут выступать в роли как агонистов, так и антагонистов «цитокиновой» сигнализации, – важный компонент обратной регуляции «цитокиновой сети». Например, растворимые рецепторы ФНО α и ИЛ1 блокируют эффекты этих цитокинов. Напротив, рИЛ6Р α предохраняет ИЛ6 от ферментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с ИЛ6 обладают способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют мИЛ6Р α . Этот процесс получил название «транс-сигнали-

зация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием ИЛ6 с мИЛ6Р α , определяется как «классическая» сигнализация (или цис-сигнализация). При этом ADAM10 способствует медленному (конститутивному) отщеплению ИЛ6Р α с клеточной мембраны, в то время как ADAM17 под влиянием потенциальных «провоспалительных» стимулов (в том числе ИЛ1 β , ФНО α) вызывает быстрое высвобождение рИЛ6Р в кровяное русло и играет центральную роль в ИЛ6-зависимой транс-сигналикации. Полагают, что «транс-сигнализация» в большей степени определяет «патогенные» эффекты ИЛ6, чем «классическая» сигнализация [9]. В то же время «классическая» сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании «патогенных» Th17- и Th22-клеток и подавлении Т-регуляторных клеток. Таким образом, «транс-сигнализация» и классическая «сигнализация» могут вносить разнонаправленный вклад в развитие иммунопатологического процесса при ИВРЗ в процессе прогрессирования болезни.

В настоящее время гиперпродукция ИЛ6 рассматривается как доказанный (или предполагаемый) компонент иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека (табл. 2). Это послужило основанием для планирования многочисленных РПКИ, направленных на оценку эффективности блокирования функциональной активности ИЛ6 при этих заболеваниях (табл. 3) с использованием МАТ (см. рис. 2).

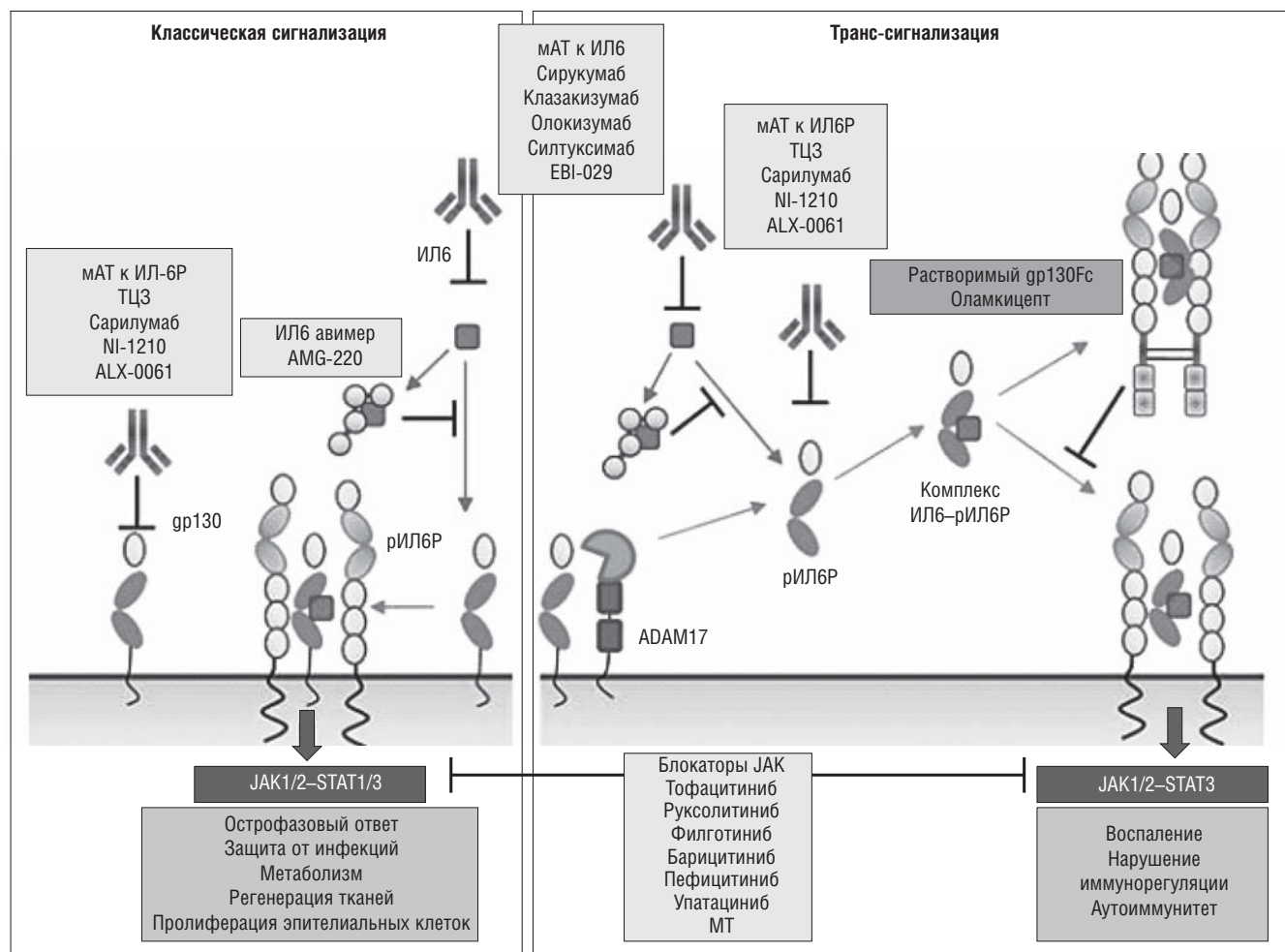


Рис. 2. Сигнализация и подходы к ингибции ИЛ6

ТЦЗ (Tocilizumab, Актемпа, Roche), который является первым ингибитором ИЛ6, зарегистрированным для лечения РА (и системного варианта ювенильного идиопатического артрита), представляет собой гуманизированные мАТ (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, ингибируют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [1]. При различных клинических субтипах РА (в том числе при раннем РА) ТЦЗ (в комбинации с МТ) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим ГИБП, его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО α [10, 11]. К достоинствам ТЦЗ следует отнести более высокую эффективность при монотерапии, по сравнению с другими ГИБП, по крайней мере ингибиторами ФНО α [12], а также у пациентов с тяжелым течением болезни Стилла взрослых [1, 13]. Все это вместе взятое в перспективе может иметь значение для персонализации терапии РА, повышения приверженности пациентов лечению. Следует подчеркнуть, что в программах международных клинических исследований ТЦЗ (TOWARD) принимали активное участие российские ревматологи [14].

Согласно российским рекомендациям [15], при РА назначение ТЦЗ в качестве «первого» ГИБП особенно целесообразно у пациентов с выраженными конституциональными проявлениями (генерализованные интенсивные боли, длительная утренняя скованность, слабость, быстрое

похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторными нарушениями: значительное увеличение концентрации СРБ (>100 мг/л), гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, развитие А-амилоидоза. Поскольку ТЦЗ снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для «острофазового» ответа (лихорадка, повышение СОЭ и уровня СРБ), необходимо тщательно оценивать риск инфекционных осложнений (могут протекать малосимптомно), особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств. Учитывая, что на фоне лечения ТЦЗ (и другими ингибиторами ИЛ6) наблюдается развитие гиперлипидемии, необходим тщательный мониторинг риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Данные, полученные в международных исследованиях, подтверждаются обширным российским опытом применения ТЦЗ в рамках программы ЛОРНЕТ (Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на БПВП при добавлении к терапии Тоцилизумаба). В процессе этого исследования установлены быстрый и стойкий клинический эффект терапии ТЦЗ [16–19], улучшение качества жизни пациентов [20], замедление прогрессирования деструкции суставов [21], положительная динамика ультразвуковых признаков суставного воспаления [22–24], иммунологических биомаркеров актив-

ности воспалительного процесса [25–28], выявлены иммуногенетические предикторы «ответа» на терапию [29], получены данные о сравнительной эффективности и иммунных эффектах ТЦЗ и анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [30, 31].

Совсем недавно была продемонстрирована высокая эффективность ТЦЗ при васкулитах крупных артерий — ГКА (в сочетании с ревматической полимиалгией) и артериите Такаясу, в развитии которых фундамен-

тальную роль играет гиперпродукция ИЛ6 [32–34]. Особый интерес представляют данные исследования GiACTA [35], которые послужили основанием для официальной регистрации ТЦЗ для лечения ГКА в США и Европе. Установлена высокая эффективность ТЦЗ в отношении частоты развития стойкой ремиссии и снижения кумулятивной дозы ГК (табл. 4). Сформулированы предварительные показания для назначения ТЦЗ при ГКА [36]:

- в качестве препарата «первой линии» в комбинации с ГК у пациентов с тяжелыми коморбидными заболеваниями с целью быстрого снижения дозы ГК;
- в качестве препарата «второй линии» у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии для достижения «ГК-сберегающего» эффекта, или являются рефрактерными к МТ, или плохо переносят его и имеют риск НР на фоне лечения этим препаратом;
- в качестве препарата «второй линии» при ГКА и ревматической полимиалгии при частом обострении иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГК.

Учитывая многочисленные данные о важной роли ИЛ6 в иммунопатогенезе ССД [37, 38], большой интерес представляют результаты РПКИ, свидетельствующие об определенной эффективности ТЦЗ при этом заболевании, в первую очередь в отношении прогрессирования фиброза кожи, легких и улучшения общего состояния пациентов [39, 40].

Наряду с ТЦЗ, активно разрабатываются другие типы МАТ, блокирующих эффекты ИЛ6, которые распознают разные эпитопы ИЛ6 и блокируют связывание ИЛ6 с ИЛ6Р (сирукумаб, клазакизумаб) или взаимодействие комплекса ИЛ6–ИЛ6Р с gp130 (олокизумаб). Сарилумаб (САР; Sarilumab, Kevzara) — человеческие МАТ к α -субъединице ИЛ6Р для подкожного введения — уже зарегистрирован для лечения РА [41, 42]. Завершаются исследования человеческих МАТ к ИЛ6 сирукумаба (СРК; Sirukumab) при РА [43]. Предварительные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности гуманизированных МАТ к ИЛ6 — олокизумаба [44], который, связываясь с сайтом 3 ИЛ6, обладает способностью блокировать сигнальные пути на этапе сборки гексамерного комплекса ИЛ6, ИЛ6Р, gp130. Олокизумаб разрабатывается российской компанией «Р-ФАРМ» в рамках лицензионного соглашения с фармацевтической компанией UCB Pharma. В настоящее время в России и других странах проводится серия международных исследований фазы III CREDO (рис. 3), целью которых является оценка эффективности и безопасности олокизумаба (в комбинации с МТ) у пациентов с РА, резистентных к монотерапии МТ и/или ингибиторам ФНО α .

В этих исследованиях активное участие принимают российские ревматологи, производство препарата планируется разместить в России. Российская компания БИОКАД разработала препарат BCD-089, который представляет собой человеческие МАТ к ИЛ6Р [49]. Предполагается, что BCD-089 может обладать рядом преимуществ перед ТЦЗ в связи с более низкой иммуногенностью, менее выраженной способностью индуцировать антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитоток-

Таблица 2 Заболевания, патогенетически связанные с гиперпродукцией ИЛ6

ИВРЗ:

- ревматоидный артрит
- ювенильный идиопатический артрит
- ССД
- системные васкулиты с поражением крупных сосудов:
 - ГКА/ревматическая полимиалгия
 - артериит Такаясу
- воспалительные миопатии
- системная красная волчанка
- АНЦА-ассоциированные системные васкулиты
- болезнь Бехчета
- синдром Когана
- эозинофильный фасциит
- рецидивирующий полихондрит
- анкилозирующий спондилит
- псориатический артрит

Другие иммуновоспалительные заболевания:

- воспалительные заболевания кишечника
- заболевания почек (IgA-нефропатия, диабетическая нефропатия, волчаночный нефрит и др.)
- аутоиммунная гемолитическая анемия
- приобретенная гемофилия А
- сахарный диабет
- диффузный токсический зоб (болезнь Graves)
- IgG4-ассоциированные заболевания
- рассеянный склероз
- нейромиеелит оптического нерва
- неинфекционный увеит
- саркоидоз

Аутовоспалительные заболевания:

- периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецепторами
- синдром CINCA
- синдром Blau

Злокачественные новообразования:

- сердечная миксома
- болезнь Кастлемана
- множественная миелома
- рак прямой кишки
- рак предстательной железы
- рак молочной железы

Инфекционные заболевания:

- ВИЧ
- HTLV-1
- церебральная малярия
- хориоретинит, связанный с токсоплазмозом

Другие заболевания:

- болезнь Альцгеймера
- атеротромбоз сосудов
- диабетическая ретинопатия
- синдром Фогта–Коянаги–Харада
- шизофрения
- синдром высвобождения цитокинов
- «ревматические НР на фоне ингибции «иммунных контрольных точек» при злокачественных новообразованиях

Примечание. АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НР — нежелательные реакции.

Таблица 3 Клинические испытания ингибиторов ИЛ6

Препарат	Структура	Мишень	Путь введения	Заболевания	Фаза РПКИ
ТЦЗ	Гуманизированные	ИЛ6Р	В/в	Боковой амиотрофический склероз	II
			В/в	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	II
			В/в	В-клеточный хронический лимфолейкоз	I
			В/в	Инфекция ВИЧ	I
			В/в	Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	II
			В/в	Шизофрения	I и IV
			В/в	Острая болезнь «трансплантат против хозяина», резистентная к ГК	I/II
			В/в	Предотвращение болезни «трансплантат против хозяина»	II
			В/в	Воспаление почечного трансплантата	II
			В/в	Сахарный диабет 1-го типа	II
			В/в	Мультицентричная болезнь Кастлемана	II
			В/в	Фиброзная дисплазия костей	II
			В/в	Остеоартрит кистей	III
			В/в	Рефрактерный дерматомиозит и полимиозит	II
			В/в	Артериит Такаясу	III
			В/в	Первичный синдром Шегрена	II
			В/в	Увеит	I/II
			В/в	Офтальмопатия Грейвса	III
			В/в	Отек сетчатки при сахарном диабете	II
			В/в	Шизофрения	I
Сарилумаб	Полностью человеческие	ИЛ6Р α	В/в	Болезнь Эрдгейма–Честера	II
			П/к	ССД	II
			П/к	Поражение сердечно-сосудистой системы при РА (по сравнению с этанерцептом)	IV
			П/к	Болезнь Бехчета	II
			П/к	РА	III (MOBILITY, TARGET, MONARCH, SARIL-RA-HARUKA, SARIL-RA-KAKENASI, RA-COMPARE)
			П/к	Увеит	II
			П/к	РА	III (SIRROUND-D, -H, -T, -M, -LTE)
			П/к	ГКА	III (SIRRESTRA)
			П/к	Большое депрессивное расстройство	II
			В/в	Системная красная волчанка	II
Олокизумаб	Гуманизированные	ИЛ6	П/к	РА	II–III
Силтуксимаб	Химерные	ИЛ6	В/в	Мультицентричная болезнь Кастлемана	II
			В/в	Рак почки с метастазами	I/II
			В/в	Солидные опухоли	I/II
			В/в	Множественная миелома	II
			В/в	Сахарный диабет 1-го типа	II

Примечание. В/в – внутривенно, п/к – подкожно, ГК – глюкокортикоиды.

сичность, большей продолжительностью полужизни в кровяном русле. Планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности BCD-089 в ходе клинических исследований у пациентов с РА.

Учитывая фундаментальную роль JAK2 в сигнализации, индуцированной ИЛ6, привлекает внимание группа низкомолекулярных «таргетных» препаратов – ингибиторов JAK (тофацитиниб, барицитиниб и др.), блокирующих активность этого фермента [3, 50, 51]. Очевидно, что

их клиническая эффективность при РА и некоторых других заболеваниях, потенциально связанных с гиперпродукцией ИЛ6, с одной стороны, и развитие НР (гиперлипидемия и др.) – с другой, может быть обусловлена блокированием физиологических и патологических эффектов ИЛ6 [52]. Учитывая многообразное влияние ингибиторов JAK на синтез не только ИЛ6, но и других цитокинов, эту группу препаратов условно можно рассматривать как пероральные «неселективные» ингибиторы ИЛ6. Приме-

Таблица 4 Эффективность и безопасность ТЦЗ при ГКА (исследование GiACTA) через 52 нед

Группы пациентов	Стойкая ремиссия, %	Кумулятивная доза преднизолона, мг	Обострение ГКА, %	Необходимость назначения ГК, %	Отмена из-за НР, %	Тяжелые инфекции, %
ТЦЗ (1 раз в неделю; n=100)	56*	1862	23	23	6	7
ТЦЗ (1 раз в 2 нед; n=100)	53*	1862	26	33	6	4
ПЛ (снижение дозы ГК через 26 нед; n=50)	14	3296	68	74	4	4
ПЛ (снижение дозы ГК через 52 нед; n=51)	18	3818	49	55	0	12

Примечание. ПЛ – плацебо. * p<0,0001 между группами ТЦЗ и ПЛ.

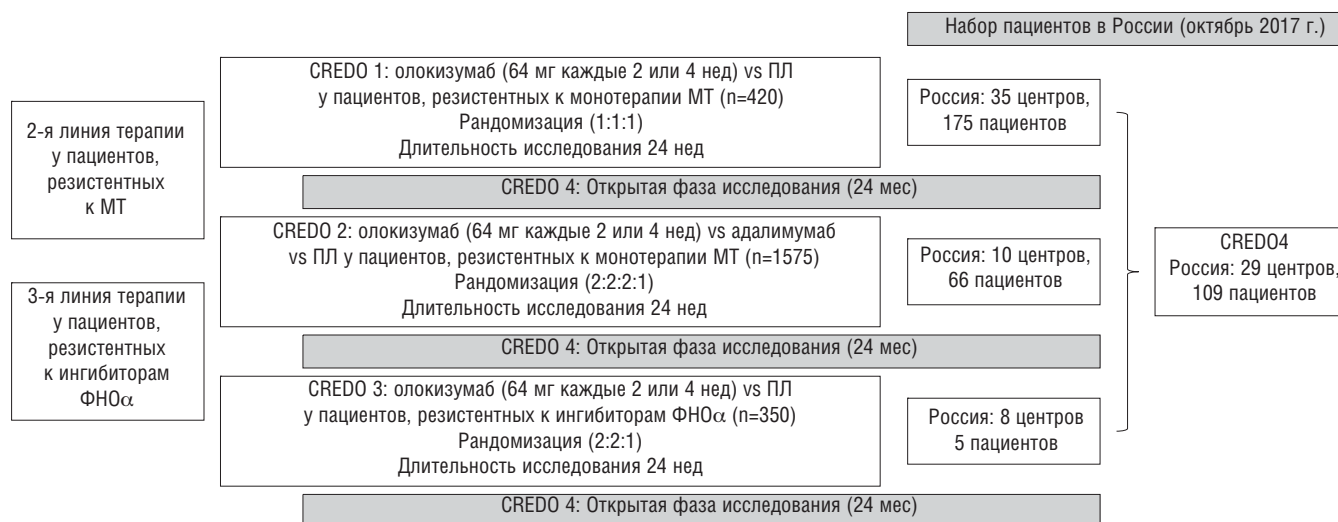


Рис. 3. Клиническая программа исследования (CREDO) препарата олокизумаб у пациентов с РА

чательно, что МТ также обладает способностью блокировать сигнальный путь JAK1/2–STAT [53]. При этом его клиническая эффективность и способность подавлять деструкцию суставов при РА коррелируют со снижением концентрации ИЛ6 (но не ФНО α) в сыворотках пациентов [54]. Эти данные свидетельствуют о частично перекрывающихся механизмах действия ингибиторов ИЛ6, ингибиторов JAK и МТ. Этим можно частично объяснить более высокую эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ6 (а также ингибиторами JAK), чем ГИБП с другими механизмами действия.

Новое направление применения ТЦЗ (а возможно, и других ингибиторов ИЛ6) в медицине связано с их эффективностью при некоторых критических состояниях, таких как «синдром цитокинового шторма» (Cytokine Storm Syndrome), в первую очередь при его субтипе – «синдроме высвобождения цитокинов» (Cytokine Release Syndrome) [55]. Этот синдром является потенциально смертельным осложнением клеточной терапии с использованием генно-модифицированных Т-лимфоцитов (так называемая терапия CAR T cell – chimeric antigen receptor gene-modified T cells), которая в последние годы широко применяется для лечения злокачественных новообразований, в первую очередь гематологических [56, 57]. Интересно, что блокада ИЛ6 малоэффективна при другом субтипе «синдрома цитокинового шторма» – синдроме активации макрофагов, тяжелом осложнении системного варианта ювенильного идиопатического артрита. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ТЦЗ в отношении НР (артрита) [58], возникающих на фоне иммунотерапии злокачественных новообразований, связанных с ингибированием «иммунных контрольных точек» (immune check-points) с использованием МАТ к CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4) и PD-1 (programmed death protein-1) [59].

Наряду с расширением спектра (и показаний для применения) МАТ к ИЛ6Р и ИЛ6, блокирующих оба пути сигнализации ИЛ6, интенсивно изучаются возможности селективной ингибиции только «транс-сигнализации», которая, как уже отмечалось, в большей степени участвует в реализации «провоспалительного» потенциала ИЛ6, чем «классическая» сигнализация, регулирующая многие го-

меостатические эффекты ИЛ6. В связи с этим привлекает внимание роль растворимой формы gp130, который присутствует в кровяном русле в высокой концентрации (>400 нг/мл) и, образуя комплекс с ИЛ6–ИЛ6Р, в норме препятствует активации клеток (буферный эффект), экспрессирующих gp130. Однако на фоне воспаления «буферная» активность растворимого gp130 становится недостаточной для подавления патологических эффектов ИЛ6. Это послужило стимулом для создания препарата, представляющего собой белок, состоящий из растворимого gp130, конъюгированного (fusion) с Fc-фрагментом IgG1, который обладает способностью селективно блокировать «транс-сигнализацию», опосредованную ИЛ6 [60]. Полагают, применение этого препарата позволит избежать НР, связанных с глобальным подавлением обоих путей сигнализации ИЛ6. Эффективность растворимого gp130-Fc подтверждена на экспериментальных моделях ИВЗ, включая РА (антиген-индуцированный и коллагеновый артрит), воспаление кишечника, атеросклероз (гиперхолестеринемия у мышей, лишенных рецепторов липопротеидов низкой плотности), аллергическая астма, воспаление, связанное с ожирением, эмфизема легких (спонтанная и индуцированная курением).

Таким образом, ингибиция ИЛ6 относится к числу наиболее активно развивающихся направлений фармакотерапии ИВЗ человека. Дальнейшая расшифровка механизмов, определяющих физиологические и патологические эффекты ИЛ6, наряду с созданием новых ингибиторов ИЛ6, блокирующих функцию этого цитокина, имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [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. P. 549].
2. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
3. Baker KF, 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 Aug 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
4. 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
5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
6. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:152-60. doi: 10.1097/BOR.0000000000000255
7. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:720-7. doi: 10.1038/nrrheum.2014.127
8. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
9. Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(5):787-97. doi: 10.1016/j.beem.2015.07.001
10. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012
11. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591
12. Tarp S, Furst DE, Dossing A, et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):699-708. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.003
13. Masui-Ito A, Okamoto R, Ikejiri K, et al. Tocilizumab for uncontrollable systemic inflammatory response syndrome complicating adult-onset Still disease: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(29):e7596. doi: 10.1097/MD.00000000000007596
14. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80. doi: 10.1002/art.23940
15. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
16. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):11-6 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, et al. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):11-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55
17. Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):20-4 [Avdeyeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
18. Насонов ЕЛ, Панасюк ЕЮ, Булдаков СГ и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):21-9 [Nasonov EL, Panasyuk EYu, Buldakov SG, et al. The efficiency and safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis (intermediate results of a Russian multicenter study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):21-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1412
19. Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104-10 [Panasyuk EYu, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):104-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635
20. Старкова АС, Амирджанова ВН, Авдеева АС и др. Влияние терапии тоцилизумабом на усталость у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):33-7 [Starkova AS, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, et al. Impact of tocilizumab therapy on fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-706
21. Авдеева АС, Смирнов АВ, Панасюк ЕЮ и др. Влияние терапии тоцилизумабом на прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):25-9 [Avdeeva AS, Smirnov AV, Panasyuk EYu, et al. Impact of tocilizumab therapy on structural joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):25-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4

22. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Значение ультразвуковых индексов для оценки активности ревматоидного артрита и эффективности терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):383-6 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Value of ultrasound indices for the assessment of rheumatoid arthritis activity and tocilizumab therapy efficiency. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):383-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1248
23. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка эффективности терапии тоцилизумабом у пациентов с ревматоидным артритом по данным ультразвукового исследования и рентгенографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):38-43 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the efficiency of tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound and X-ray data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):38-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1199
24. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка ультразвуковых критериев ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):500-6 [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of ultrasound remission criteria in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):500-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1540
25. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Impact of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-705
26. Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ, Авдеева АС и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2011;49(3):14-9 [Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, Avdeeva AS, et al. Time course of changes in laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):14-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-567
27. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Взаимосвязь клинической эффективности терапии тоцилизумабом с уровнем матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2013;(5):24-9 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The relationship between the clinical efficacy of tocilizumab therapy and the level of matrix metalloproteinase-3 in serum in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;(5):24-9 (In Russ.)].
28. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The value of cytokine profile in evaluating the effectiveness of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):28-34 (In Russ.)].
29. Гусева ИА, Панасюк ЕЮ, Сорока НЕ и др. Ассоциативная взаимосвязь генетических маркеров с эффективностью лечения ревматоидного артрита тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):377-82 [Guseva IA, Panasyuk EYu, Soroka NE, et al. Association of genetic markers with the efficiency of tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):377-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1247
30. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ и др. Сравнительная оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом и ритуксимабом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(4):49-56 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab versus rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):49-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1112
31. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Сравнение влияния терапии ритуксимабом и тоцилизумабом на активность и лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. Клиническая фармакология и терапия. 2014;(1):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Comparison of the effect of rituximab and tocilizumab on activity and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014;(1):25-32 (In Russ.)].
32. Сатыбалдыев АМ, Сатыбалдыева МА, Насонов ЕЛ. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2017;26(1):47-53 [Satybalдыеv AM, Satybalдыеva MA, Nasonov EL. Tocilizumab in the treatment of rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2017;26(1):47-53 (In Russ.)].
33. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536-48 [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):536-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
34. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:2111-217. doi: 10.1097/BOR.0000000000000265
35. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
36. Toussiot E, Regent A, Devauchelle-Pensec V, et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD Open*. 2016;2(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305
37. Ананьева ЛП. Перспективы применения тоцилизумаба при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):632-40 [Ananyeva LP. Prospects for using tocilizumab in systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):632-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-632-640
38. Sakkas LI. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2723-8. doi: 10.2147/DDDT.S99696
39. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4

40. Khanna D, Denton CP, Lin CJ, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct 24. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211682
41. Raimondo MG, Biggoggero M, Crotti C, et al. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593-603. doi: 10.2147/DDDT.S100302
42. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(10):1303-9. doi: 10.1080/14712598.2016.1217988
43. Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Sirukumab: a promising therapy for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):755-763. doi: 10.1080/14712598.2017.1315099
44. 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;73:1595-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205002
45. Taylor PC, Schiff M, Wang Q, et al. Efficacy and safety of monotherapy with sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, compared with adalimumab monotherapy in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis: results of a global, randomized, double-blind, parallel-group, phase 3 study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:abstr 3222.
46. Peterson S, Pacou M, Belhadi D, et al. Network meta-analysis to assess the relative efficacy of sirukumab, an anti-IL-6 cytokine monoclonal antibody, in combination therapy for patients with active rheumatoid arthritis despite conventional dmards [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016; 68 Suppl 10.
47. Emery P, van Hoogstraten H, Jayawardena S, et al. Efficacy of Sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received Sarilumab or Tocilizumab [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017;69 Suppl 10.
48. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
49. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
50. O'Shea JJ, Laurence A, McInnes IB. Back to the future: oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:173-82. doi: 10.1038/nrrheum.2013.7
51. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
52. Aringer M. Janus kinase inhibitors clear to land. *Rheumatology*. 2017. doi: 10.1093/rheumatology/kex217
53. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, et al. Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130078. doi: 10.1371/journal.pone.0130078
54. Nishina N, Kameda H, Kaneko Y, et al. Interleukin-6 as a biomarker for the clinical and radiological effectiveness of methotrexate in rheumatoid arthritis. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting, November 9–14, 2012 Washington, DC; abstr 2119.
55. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135-43. doi: 10.1002/art.40071
56. Павлова АА, Масчан МА, Пономарев ВБ. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология. 2017;12(1):17 [Pavlova AA, Maschan MA, Ponomarev VB. Adoptive immunotherapy with genetically modified T-lymphocytes expressing chimeric antigenic receptors. *Onkogematologiya*. 2017;12(1):17 (In Russ.)]. doi: 10.1765-.1818-8346-2017-12-1-17-32.
57. Rossig C. CAR T cell immunotherapy in hematology and beyond. *Clin Immunol*. 2017. Available online 17 Sept 2017; doi: 10.1016/j.clim.2017.09.016
58. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211560
59. Van der Vliet M, Kuball J, Radstake TR, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):593-604. doi: 10.1038/nrrheum.2016.131
60. Rose-John S. The soluble interleukin 6 receptor: advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):591-8. doi: 10.1002/cpt.782

Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям

Елисеев М.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: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Contact: Maksim Eliseev; elicmax@rambler.ru

Поступила 06.09.17

В 2016 г., по истечении 10 лет после публикации, впервые были обновлены международные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры. Заключительный вариант обновленных рекомендаций, включающий три базовых постулата и 11 позиций, оговаривающих принципы проведения симптоматической терапии острого приступа артрита и, что более важно, стратегии урат-снижающей терапии, направлен на возможность их практического использования; однако некоторые, не лишённые неоднозначных суждений, положения требуют обсуждения и пояснения, в том числе исходя из российских реалий.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; урат-снижающая терапия; аллопуринол; фебуксостат.

Для ссылки: Елисеев МС. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-609.

UPDATED EULAR GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF GOUT. COMMENTS ON CERTAIN ITEMS

Eliseev M.S.

In 2016, after 10 years since publication, the international guidelines of the European Antirheumatic League (EULAR) for the management of gout were updated for the first time. The final version of the updated guidelines includes three overarching postulates and 11 key recommendations evaluating principles of the symptomatic therapy of an acute attack of arthritis and, more importantly, strategies of urate-lowering therapy. The aim of the above-mentioned guidelines is the possibility of their practical use. However, some statements, which contain controversial judgments, require further discussion and clarification, also in the context of Russian realities.

Keywords: gout; uric acid; urate-lowering therapy; allopurinol; febuxostat.

For reference: Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):600-609 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609>

С момента выхода рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению подагры прошло более 10 лет, и необходимость пересмотра некоторых ключевых позиций наконец была ликвидирована: около года назад была опубликована их обновленная версия [1].

Среди причин, которые послужили основанием для обновления рекомендаций, — появление в течение последнего десятилетия новых лекарственных средств, используемых в терапии подагры, как для лечения острого приступа артрита (ингибиторы интерлейкина 1 — ИЛ1), так и урат-снижающих препаратов (новые ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты уриказы); множества публикаций, содержащих данные об уже имеющихся препаратах, например аллопуриноле, колхицине, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП); сведений о взаимосвязи подагры и гиперурикемии с коморбидными заболеваниями и возможностях медикаментозной и немедикаментозной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска, в том числе в отношении уровня урикемии.

Разработка рекомендаций происходила по стандартным правилам, согласно требованиям EULAR [2, 3]. Сначала, с одобрения исполнительного комитета EULAR и при уча-

стии руководителя и двух соучредителей рабочей группы по созданию рекомендаций по лечению подагры 2006 г., эпидемиолога и ведущего ревматолога, была организована координационная группа по их обновлению. Координационная группа сформулировала приоритетные вопросы, требующие конкретных ответов по предложенной ею же методологии в рамках создаваемых рекомендаций, и сформировала рабочую группу. В нее вошли 15 ревматологов, рентгенолог, приоритетно специализирующийся на поражениях опорно-двигательного аппарата, два врача общей практики, научный сотрудник, два пациента и три эксперта в области эпидемиологии и методологии, представляющие в совокупности 12 стран Европы. Результатом деятельности рабочей группы и стали итоговые позиции, изложенные в 11 отдельных пунктах рекомендаций (исходно, в рабочей версии, таких пунктов было 14), принятые после двухдневного заседания; финальный вариант был принят в результате реализованного заочно, по e-mail, трехраундового дельфийского метода. Детально процесс изложен в опубликованной финальной версии обновленных рекомендаций [1]. Уменьшение числа пунктов в новой версии рекомендаций (их на один меньше, чем в рекомендациях EULAR по лечению подагры 2006 г.) не случайно, поскольку слишком боль-

шое их количество могло привести к потере фокуса на основополагающих принципах терапии. Так, если в предыдущей версии три пункта были посвящены «общим» вопросам и немедикаментозным методам лечения, то в новой все они уложились в один-единственный пункт [1, 4].

С другой стороны, отдельно были вынесены три ключевых постулата (см. таблицу), глобально отличающие модифицированные рекомендации 2016 г. от версии 2006 г.

Важно, что **постулат А** начинается с упоминания о необходимости максимального информирования пациента о причинах возникновения и о принципах лечения подагры, как симптоматического, так и основного, к которому следует отнести урат-снижающую терапию. Интересно, что этот постулат имел максимальный уровень согласия экспертов, в сравнении со всеми другими пунктами рекомендаций. Действительно, именно незнание пациентов с подагрой о возможности полностью справиться с болезнью является основной причиной низкой приверженности урат-снижающей терапии и, как следствие, формирования тяжелой хронической тофусной подагры [5, 6]. В случае же целенаправленного проведения обучающих школ для пациентов (например, специально подготовленной медицинской сестрой) вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) возрастает втрое, достигая 92%, что сопровождается не только отсутствием приступов артрита, но и быстрым рассасыванием тофусов в случае их наличия [7]. Это показательно в сравнении с популяционными данными S.P. Juraschek и соавт. [8], согласно которым в США лишь половина пациентов, получающих урат-снижающие препараты, имеют сывороточный уровень МК ниже 360 мкмоль/л; у пациентов с подагрой в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) II–IV стадии сывороточный уровень МК выше указанного в 69% случаев, а при наличии нефролитиаза — в 70% случаев. Примечательно, что задачей исследования была оценка соответствия результатов терапии национальным рекомендациям по лечению подагры Американской коллегии ревматологов (ACR) [9]. Аналогичным образом, на основании довольно большой выборки, к подобным результатам пришли и испанские специалисты, проанализировав практическое применение рекомендаций по лечению подагры EULAR 2006 г. в реальной врачебной практике и установив, что медикаментозная терапия гиперурикемии проводится чуть более чем 50% пациентов с подагрой из числа тех, которым она показана, но даже в этом случае средний сывороточный уровень МК превышал целевой (6 мг/дл, или 357 мкмоль/л), составив 6,8 мг/дл (405 мкмоль/л) [10]. Прием урат-снижающей терапии способствовал достижению нормативного показателя МК сыворотки лишь у 42,7% пациентов, в 84,2% случаев требовалась коррекция урат-снижающей терапии, у большей части таких пациентов регистрировались приступы артрита на протяжении последнего года перед визитом к врачу.

Постулат В представлен в обновленных рекомендациях в качестве основополагающего (в версии 2006 г. положения, касающиеся диеты, образа жизни, были одним из пунктов рекомендаций), что как бы подчеркивает их важность. Не подвергая сомнению изложенные в нем позиции, хотелось, тем не менее, заметить, что они никак не могут быть конкурентными лекарственной терапии, а доказательная база здесь не столь велика, так как большинство исследований, касающихся различных продуктов питания, были проведены не у пациентов с подагрой, основаны

на анализе пищевых пристрастий, изученных путем анкетирования, и зачастую демонстрируют довольно противоречивые либо весьма скромные результаты в отношении влияния на сывороточный уровень МК, а единственным рандомизированным клиническим исследованием у пациентов с подагрой остается уже довольно давно проведенная работа, показавшая благоприятное влияние обогащенного сухого молока на уровень урикемии и вероятность развития приступа артрита [11–15].

Постулат С также трансформировался из одного из пунктов версии 2006 г. Помимо упоминаемых в ней сердечно-сосудистых заболеваний и обменных нарушений, этот перечень пополнился ХБП, наличие и выраженность которой являются определяющими для выбора оптимальной тактики терапии, как симптоматической, так и урат-снижающей. При этом чем выше уровень урикемии, тем больший риск наличия у пациента данной проблемы: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мг/дл (II стадии ХБП и выше) выявляется у 86% пациентов с подагрой при максимально высоком уровне МК в крови (≥ 10 мг/дл). Выявлена и обратная корреляция СКФ с показателями, отражающими тяжесть заболевания (число пораженных суставов, наличие и количество тофусов, сывороточный уровень С-реактивного белка) [16–18]. Помимо этого, как будет показано далее, мониторинг СКФ необходим для выбора терапии. Наконец, необходимость строжайшего контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы, артериальным давлением (АД), обменными нарушениями (дислипидемия, нарушения углеводного обмена, ожирение) после 2006 г. была подтверждена данными популяционных работ, являющихся основой для выдвижения гипотезы о влиянии гиперурикемии и подагры на риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД); кроме того, были накоплены результаты ретроспективных исследований, проведенных непосредственно у пациентов с подагрой, безапелляционно подтверждающие эту гипотезу и постулирующие высокую вероятность у них неблагоприятного исхода (смерти), связанного именно с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в случае тяжелой тофусной подагры [19–26]. Спорным

Общие принципы терапии подагры согласно обновленным рекомендациям EULAR 2016 г. [1]

- А.** Каждый пациент с подагрой должен быть полностью информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого уровня
- В.** Каждый страдающий подагрой пациент, должен получать рекомендации относительно образа жизни: снижение массы тела при необходимости, отказ от приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, исключение переизбытка, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения
- С.** Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включая почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, гипертензию, диабет и курение, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры

представляется отнесение к данной категории курения, так как известно, что курение, безусловно являясь доказанным фактором сердечно-сосудистого риска, позитивно влияет на сывороточный уровень МК и профилактирует развитие подагры, имея при этом эффект обратимости — т. е. после прекращения курения снижение риска очень быстро нивелируется [27–29]. Хотя, безусловно, это не может быть основанием для одобрения курения, тем более что у женщин такой закономерности не отслеживается [30].

Остальные 11 пунктов основной части рекомендаций изложены ниже.

1. Лечение острого приступа артрита при подагре должно начинаться как можно раньше. Полностью информированные пациенты должны быть обучены самостоятельному назначению терапии при появлении первых симптомов. Выбор препарата должен быть основан на анализе имеющихся противопоказаний, предшествующего опыта терапии у пациента, времени инициации терапии после начала приступа, числа и типа пораженного(ых) сустава(ов).

Причина, по которой не стоит ждать максимально-го развития клинических признаков артрита для принятия решения о назначении лекарственной терапии острого приступа, проста: чем раньше от начала приступа артрита назначается лечение, тем лучше ожидается результат — симптомы не достигают пика проявлений и купируются быстрее, что было продемонстрировано на примере применения колхицина [31]. Очевидно, что ожидание визита к врачу для получения конкретных рекомендаций при каждом обострении не оправдано и решение о начале лечения может быть возложено на самого пациента, который может принимать участие в выборе препарата, исходя из собственного опыта и приверженности конкретному лекарственному средству. Предложить пациенту «держать таблетку в кармане», как предлагают авторы рекомендаций, представляется правильным шагом, хотя данная рекомендация основана исключительно на мнении экспертов.

Наиболее сложным является выбор препарата, осуществляемый исходя из анализа противопоказаний. Например, по данным J.J. Saseen [32], частота абсолютных или относительных противопоказаний к назначению НПВП в зависимости от частоты приступов артрита (чем она выше, тем вероятнее наличие противопоказаний) у пациентов с подагрой колеблется от 78,7 до 91,5%, колхицина — от 46,5 до 47,1%, глюкокортикоидов (ГК) — от 87,3 до 96,4%.

2. Рекомендуемыми препаратами первой линии терапии острого приступа артрита являются колхицин (в течение 12 ч от начала приступа) в нагрузочной дозе 1 мг с последующим приемом через 1 ч 0,5 мг в первый день и/или НПВП (с ингибиторами протонной помпы, если необходимо), ГК внутрь (в дозе, эквивалентной 30–35 мг/сут преднизолона, в течение 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с последующим введением ГК. Применения колхицина и НПВП необходимо избегать у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Колхицин не должен назначаться пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.

Этот пункт, объединяющий целых три отдельных в рекомендациях 2006 г., не содержит новых препаратов и не расставляет приоритеты при назначении какой-либо группы (НПВП, колхицин, ГК), так как сравнительных

исследований эффективности слишком мало, однако предлагает возможность их комбинирования пациентам с тяжелым артритом. Подобные случаи — не редкость [33], но и вероятность неблагоприятных реакций (НР) при комбинированной терапии, как можно предположить, особенно учитывая высокую частоту противопоказаний к такому лечению, будет много выше.

Следует еще раз уточнить причину необходимости как можно более скорого назначения колхицина (в течение 12 ч от начала приступа). Именно при раннем назначении низкие дозы препарата не уступают по эффективности высоким, но в первом случае вероятность развития НР невелика и сопоставима с плацебо, во втором — достигает 100% [34]. Кроме того, отличительной чертой колхицина является отсутствие прямого анальгетического действия, и ментального уменьшения боли ожидать не следует.

Преднизолон в дозе 30–35 мг/сут хотя и эффективен, но не превосходит по анальгетическому действию и безопасности напроксен и индометацин [35–37]. Пока прием ГК при купировании острого приступа артрита при подагре не получил широкого распространения, по крайней мере, в нашей стране, хотя это могло бы расширить возможности терапии в некоторых случаях.

По данным недавнего исследования, внутримышечная инъекция 7 мг бетаметазона эффективнее диклофенака натрия 75 мг 2 раза в сутки, что подтверждает возможность применения инъекционных форм ГК; тем не менее опасность огульного использования инъекций ГК недооценивается [38, 39].

Нередко игнорируются и правила контроля за безопасностью назначения колхицина, совместный прием которого с сильными ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4 (циклоспорин, кларитромицин, верапамил, кетоконазол), а также при выраженном снижении СКФ приводит к увеличению концентрации препарата в плазме, что сопряжено с риском развития ряда тяжелых, к счастью, не частых, осложнений, среди которых — различные цитопении, нейро- и миопатии [40, 41].

3. У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (внутрь и инъекционно) следует рассмотреть возможность использования для лечения приступа ингибиторов ИЛ1. Текущая инфекция является противопоказанием к их назначению. Урат-снижающая терапия должна быть отрегулирована до достижения целевого сывороточного уровня урикемии во время терапии приступа ингибиторами ИЛ1.

Появление данной группы препаратов если и не стало прорывом в лечении приступов артрита, то глобально изменило возможности симптоматического лечения наиболее тяжелых пациентов, с резистентностью и/или наличием абсолютных противопоказаний к любой стандартной, в том числе комбинированной, терапии. Применение ингибиторов ИЛ1 пока не слишком распространено из-за их высокой стоимости, но более эффективно, чем назначение инъекционных ГК и колхицина [42, 43]. В Российской Федерации зарегистрирован препарат канакинумаб, ингибитор ИЛ1 β , опыт применения которого у нас в стране показал его великолепные возможности в купировании боли, иных признаков артрита и улучшении качества жизни у пациентов с подагрой, резистентных к любой другой, в том числе комбинированной, противовоспалительной терапии [44, 45]. Использование его для длительной профилактики артрита благодаря продолжительному периоду полувыве-

дения позволяет подобрать адекватную терапию и уменьшить вероятность обострений артрита уже в первые месяцы ее проведения [45, 46].

Предварительные сообщения о применении канакинумаба с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в рамках исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), проводимого для проверки воспалительной теории атеросклероза, результаты других исследований предполагают благоприятное влияние препарата на исходы, связанные с атеросклерозом, что принципиально важно для пациентов с подагрой [47, 48].

4. Необходимость профилактики новых приступов артрита должна быть объяснена пациенту и обсуждена с ним. Профилактика рекомендуется на протяжении первых 6 мес от начала урат-снижающей терапии. Рекомендуется профилактическое лечение колхицином по 0,5–1 мг/сут, доза должна быть снижена у пациентов с почечной недостаточностью. В случаях почечной недостаточности или терапии статинами пациенты и врачи должны принимать во внимание потенциальную нейро- и/или мышечную токсичность во время проведения профилактического лечения колхицином. Совместного назначения колхицина с сильными ингибиторами гликопротеина-Р и/или изофермента CYP3A4 следует избегать. Если имеется непереносимость или противопоказания к терапии колхицином, должна быть рассмотрена профилактика НПВП в низких дозах, при отсутствии противопоказаний к их назначению.

Необходимость профилактики приступов артрита была внесена еще в рекомендации EULAR 2006 г., однако в нашей стране это практически не выполняется и при анализе соответствия назначений рекомендациям 2006 г. этот пункт даже не рассматривался, что подчеркивает низкую осведомленность врачей относительно основных принципов терапии подагры [49]. Необходимость медикаментозной профилактики обусловлена увеличением частоты приступов артрита после назначения любой урат-снижающей терапии, что способствует плохой приверженности лечению. Возникновение таких приступов связано с дисперсией кристаллов моноурата натрия в начальной фазе их растворения [50]. Изменение коснулось длительности профилактики, которую в новом варианте рекомендовано проводить в течение 6 мес вместо «в течение первых месяцев», так как эффективность метода была выше в случае длительного приема препаратов (6 мес вместо 8 нед) при сопоставимой частоте НР [51]. НПВП (напроксен 250 мг 2 раза в сутки) и колхицин (0,6 мг/сут) продемонстрировали при этом схожую эффективность, а решение о назначении конкретного препарата принимал врач-исследователь. При длительном применении колхицина требуется максимальная осторожность при совместном применении его с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), но в противовес этому — потенциальная польза колхицина, связанная с профилактикой сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой [52, 53], СД [54] и в общей популяции [55]. В последнем случае 4-летний прием препарата ассоциировался с трехкратным снижением риска возникновения острого коронарного синдрома.

Рекомендации ACR предполагают назначение низких доз ГК, хотя данные литературы о возможности такой терапии ограничиваются ретроспективным анализом, показавшим преимущества колхицина (средняя суточная доза — $0,53 \pm 0,15$ мг) перед ГК (средняя суточная доза в пере-

счете на преднизолон — $7,55 \pm 1,30$ мг) по влиянию на частоту приступов, хотя применение преднизолона также достоверно снижало вероятность их возникновения [56]. В среднем профилактическая терапия проводилась чуть более полугода.

Авторы рекомендаций EULAR не пришли к согласию по вопросу профилактического назначения ингибиторов ИЛ1 (канакинумаба и рилонацепта), несмотря на наличие данных об их эффективности при назначении аллопуринола [46, 57–60]. Однако возможность такой терапии может быть обсуждена по рекомендациям Ассоциации ревматологов России, например в случае абсолютных противопоказаний для других препаратов, особенно при наличии анамнестических указаний на развитие обострений артрита при назначении урат-снижающей терапии [61].

Настаивать на проведении столь длительной терапии неправильно, так как учащение приступов происходит далеко не всегда, особенно при соблюдении правил титрования дозы аллопуринола [7].

5. Урат-снижающая терапия должна быть рассмотрена и обсуждена с каждым пациентом с установленным диагнозом подагры после первых проявлений заболевания. Урат-снижающая терапия показана всем пациентам с рецидивами приступов артрита (два и более приступов в год), тофусами, уратной артропатией и/или камнями в почках. Начинать урат-снижающую терапию сразу после установления диагноза рекомендуется у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК ($>8,0$ мг/дл или 480 мкмоль/л) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца — ИБС, сердечная недостаточность — СН). Пациенты с подагрой должны получить полную информацию и быть полностью вовлеченными в процесс принятия решений, касающихся проведения урат-снижающей терапии.

Данный пункт можно назвать одним из самых приоритетных, так как он касается прямых показаний к основной терапии подагры, хотя в большей степени основан на экспертном мнении, чем на объективных данных. Именно он претерпел радикальные изменения, сводящиеся к существенному расширению критериев для назначения урат-снижающей терапии, что следует безапелляционно признать правильным решением.

Итак, если ранее предполагалось инициировать лекарственную терапию гиперурикемии при подагре пациентам с рецидивирующими приступами и наиболее тяжелым пациентам — с наличием тофусов, подагрической артропатии или рентгенологических изменений, то ныне мы вправе назначить такое лечение сразу после первой в жизни атаки подагрического артрита пациентам с ранним дебютом заболевания (моложе 40 лет), при выраженной гиперурикемии ($>8,0$ мг/дл, или 480 мкмоль/л), наличии перечисленных выше сопутствующих заболеваний. Если учесть, что заболеваемость подагрой увеличивается, в том числе в молодом возрасте, и болезнь протекает при этом тяжелее, средний уровень урикемии у пациентов с подагрой, по данным большинства исследований, сопоставим с указанным или выше него, частота сопутствующих заболеваний намного превышает популяционные показатели, а сочетание подагры с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД утяжеляет проявления заболевания, то очевидно, что подавляющее большинство пациентов будут соответствовать указанным критериям [12, 62–66].

Среди важнейших причин, побуждающих к расширению показаний для урат-снижающей терапии, — наличие крупных исследований, доказывающих, что подобная терапия уменьшает частоту приступов артрита, а в случае растворения имеющихся в организме кристаллов, в том числе тофусных отложений, при сохраняющейся нормоурикемии (целевом уровне МК сыворотки) — предотвращает возможность возникновения новых приступов и улучшает качество жизни [67–70]; уменьшает также негативное влияние гиперурикемии на риск сердечно-сосудистых заболеваний, функцию почек и смертность [23, 26, 71–77]. Например, популяционное исследование в Великобритании показало, что прием аллопуринола при подагре отождествлялся с 19% снижением риска смерти [78].

Аллопуринол в высоких дозах (600 мг/сут) у пациентов со стенокардией показал себя в качестве эффективно-го антиишемического средства, а у пациентов с СН те же высокие дозы препарата двукратно снижали смертность [79, 80].

Недавно было проведено международное многоцентровое исследование, одной из целей которого было установление критериев оценки пациентом результатов терапии подагры. Оказалось, что при постулируемой низкой комплаентности пациентов с подагрой их реальное пожелание, соответствующее «удовлетворительному контролю над заболеванием», — отсутствие или наличие не более одного приступа артрита в год [81]. Очевидно, что добиться этого без применения урат-снижающей терапии в большинстве случаев невозможно.

6. У пациентов, находящихся на урат-снижающей терапии, следует контролировать сывороточную концентрацию МК и поддерживать ее на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Более низкий целевой сывороточный уровень МК (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) рекомендуется для более быстрого растворения кристаллов у пациентов с тяжелой подагрой (тофусы, хроническая артропатия, частые приступы) вплоть до полного растворения кристаллов и излечения подагры. Сывороточный уровень МК <3 мг/дл не рекомендуется поддерживать в долгосрочной перспективе.

Этот пункт является основополагающим для достижения важнейшей цели лечения — полного контроля над подагрой — и отражает возможности урат-снижающей терапии. Изменения коснулись и этого пункта. Стратегия поддерживать сывороточный уровень МК ниже целевого уровня (<6 мг/дл; 360 мкмоль/л, точки насыщения, выше которой возникает вероятность кристаллизации, а ниже — кристаллы рассасываются) сохранилась [82]. Однако обновленный вариант рекомендаций предполагает снижение порогового значения МК сыворотки до более низкого (<5 мг/дл; 300 мкмоль/л) у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, так как в этом случае наблюдается почти линейная обратная зависимость между сывороточным уровнем МК и скоростью рассасывания тофусов [83, 84]. Примеров обратного развития болезни в таких случаях достаточно и в отечественных публикациях [85, 86]. В последующем, при полном рассасывании отложений кристаллов и при отсутствии приступов артрита (как правило, для получения такого эффекта требуется несколько лет), целевой уровень может быть изменен на «стандартный». Данное положение в этом отношении схоже с предлагаемыми рекомендациями ACR, но контрастирует с Британскими национальными рекомендациями, согласно которым целевой уровень МК <5 мг/дл (300 мкмоль/л) должен поддержи-

ваться вне зависимости от тяжести подагры [9, 87]. Необходимость поддержания сывороточного уровня МК на столь низком уровне кажется спорной, так как в физиологических концентрациях МК может реализовывать антиоксидантные и нейропротективные свойства, а при крайне низких значениях МК сыворотки возрастает риск нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, что позволило оговорить и нижний предел уровня МК (<3 мг/дл; 180 мкмоль/л), многолетнее поддержание которого нежелательно [88–96]. Подобные данные, косвенно подтверждающие нейропротективное действие МК, были продемонстрированы и у пациентов с подагрой при изучении риска развития у них болезни Альцгеймера [97].

Однако некоторые данные ставят это под сомнение. Так, недавний метаанализ, включивший 11 исследований, неожиданнейшим образом засвидетельствовал отсутствие различий в сывороточном уровне МК при болезни Альцгеймера в сравнении со здоровым контролем [98]. Один из фрагментов крупного исследования Rotterdam Scan Study нашел прямую корреляцию между сывороточным уровнем МК и атрофией белого вещества, а также худшими показателями по шкалам, оценивающим когнитивные функции у лиц с гиперурикемией [99].

7. Любая урат-снижающая терапия должна начинаться с низких доз и впоследствии титроваться путем повышения, пока целевой сывороточный уровень МК не будет достигнут. Сывороточный уровень МК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) должен поддерживаться на протяжении всей жизни.

Постепенное повышение дозы урат-снижающих препаратов преследует несколько задач: уменьшение частоты острых приступов артрита в первые месяцы после инициации такой терапии, обеспечение лучшей приверженности ей и возможности использования минимально эффективных доз, что, в свою очередь, снизит вероятность развития дозозависимых НР [7, 100, 101].

Причина необходимости пожизненного (!) контроля уровня МК сыворотки и поддержания его ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) — в высокой частоте рецидивов артрита после отмены урат-снижающей терапии даже после многолетнего соблюдения этого условия и даже в случае более низких значений сывороточного уровня МК [102, 103]. Кроме того, хроническое течение подагры, возможность формирования кристаллов уратов, развитие латентного воспаления в клинически интактных суставах во внеприступный период и, нередко, у пациентов с асимптоматической гиперурикемией также говорят в пользу пожизненной урат-снижающей терапии [33, 34, 104].

8. У пациентов с нормальной почечной функцией в качестве первой линии терапии рекомендуется аллопуринол, который назначают начиная с низких доз (100 мг/сут) и увеличивая, при необходимости, на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого сывороточного уровня МК. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, аллопуринол должен быть заменен на фебуксостат или урикозурик либо комбинацию с урикозуриком. Фебуксостат или урикозурики также показаны при непереносимости аллопуринола.

Как и в 2006 г., несмотря на появление новых урат-снижающих препаратов, в качестве препарата первой линии урат-снижающей терапии при нормальной функции почек предлагается аллопуринол. Среди важнейших причин этого решения: доказанная эффективность, хороший

профиль безопасности, экономическая целесообразность эскалации дозы при использовании в качестве препарата первой линии терапии. Аллопуринол эффективнее плацебо даже в низких дозах (300 мг/сут), эскалация дозы до 600–800 мг/сут приводит к достижению целевого уровня МК у 75–85% пациентов [7, 45, 105]. Следует помнить, что максимальная доза препарата — 900 мг/сут. Но даже низкие его дозы (300 мг/сут) могут быть эффективны в 30–50% случаев [7, 12, 106, 107]. Метаанализ свидетельствует о схожей частоте НР и высоком профиле безопасности применения различных урат-снижающих препаратов [108]. Эскалация дозы аллопуринола необходима не только для уменьшения частоты обострений, которые в этом случае развиваются реже, но и для снижения риска развития кожных реакций [7, 109].

Сравнение пяти схем урат-снижающей терапии показало, что именно схема аллопуринол–фебуксостат наиболее экономически выгодна, т. е. целесообразно титрование дозы аллопуринола, и, если результат не достигнут, следующим шагом будет замена на другой ингибитор ксантиноксидазы (фебуксостат) [110]. Фебуксостат метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками, что позволяет использовать его при неэффективности терапии аллопуринолом, при непереносимости аллопуринола, в том числе из-за аллергических реакций, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В Российской Федерации, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг, последняя — максимальная суточная доза, возможность достижения целевого уровня МК при применении которой превышает 80% [108].

Большой проблемой является отсутствие в нашей стране зарегистрированных урикозуриков без перспективы их появления в ближайшее время. В большинстве случаев для адекватной терапии достаточно аллопуринола и фебуксостата, но для нескольких процентов пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ксантиноксидазы, урикозурические препараты — это едва ли не единственная возможность контролировать заболевание.

9. У пациентов с нарушенной функцией почек максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована исходя из клиренса креатинина. Если целевой сыывороточный уровень МК не может быть достигнут при этой дозе, пациента следует перевести на прием фебуксостата либо бензбромарона с аллопуринолом или без него, исключая пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин.

Этот пункт довольно противоречив, исходя из появления новых данных о применении ингибиторов ксантиноксидазы у пациентов с подагрой и со сниженной почечной функцией. Основанием для его выделения являются данные об увеличении риска развития тяжелых аллергических реакций в рамках синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу, вероятность которого увеличивается при сниженной почечной функции, что служит основанием для индивидуального вычисления допустимой дозы препарата в зависимости от СКФ [111–114]. Развитие таких реакций происходит редко, может быть связано с носительством гена *HLA B5801**, встречающегося преимущественно в популяциях стран Азии (Корея, Тайвань и др.), однако высокий уровень смертности при их развитии требует строгого контроля за применением препарата в случае наличия факторов риска [113–115]. Однако есть исследования, ставящие под сомнение необходимость лимитирования дозы аллопуринола при почечной недостаточности.

По данным L.K. Stamp и соавт. [116], которые продолжили титровать дозу аллопуринола выше максимально допустимой, исходя из клиренса креатинина у 90 пациентов с подагрой, не достигших целевого уровня МК сыыворотки. Уровень МК <360 мкмоль/л через год после начала терапии был достигнут в 69% случаев, тогда как в контрольной группе (93 пациента), с лимитированной дозой препарата, — лишь в 32%, но, что самое главное, частота НР не различалась, переносимость терапии была хорошей. Подобные выводы декларировали и более ранние исследования [117, 118]. Отчасти эти данные можно объяснить относительно небольшим числом участников исследований. Разрешают игнорировать предел для дозы аллопуринола у пациентов с легкой или умеренной стадией ХБП и рекомендации по лечению подагры ACR [9].

Препаратами выбора при ХБП являются фебуксостат и урикозурики. У пациентов с ХБП эффективность фебуксостата превышает таковую аллопуринола в случае применения последнего в низких дозах, рассчитанных исходя из клиренса креатинина [106, 119].

10. Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой, изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сыывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа.

Пеглотиказа, препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli* и катализирующий окисление мочевой кислоты в аллантоин, — последний шанс при рефрактерности к ингибиторам ксантиноксидазы, урикозурикам и их комбинации. Назначение препарата позволяет достичь целевого уровня МК у 42% пациентов, но широкое его применение ограничено из-за частых аллергических реакций и высокой стоимости [120, 121]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

11. При подагре у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, если возможно, диуретики заменяют; при гипертензии рассматривают лозартан и блокаторы кальциевых каналов, при гиперлипидемии — статины или фенофибрат.

Противопоказания к необоснованному назначению диуретиков переключались из рекомендаций EULAR 2006 г., и мнение о возможности их применения только по абсолютным показаниям, казалось бы, неизбежно и полностью обоснованно [4, 122]. Тем не менее недавно представленная работа, основанная на ретроспективном анализе когорты из 255 пациентов с подагрой, не нашла различий в эффективности урат-снижающей терапии при сравнении принимающих и не принимающих мочегонные препараты [123].

Некоторые изменения коснулись списка препаратов, рекомендованных для терапии коморбидных заболеваний. Помимо лозартана, использование которого при подагре также было одобрено еще в 2006 г., обновленные рекомендации включают блокаторы кальциевых каналов, основанием для этого явилось эпидемиологическое исследование, определившее меньший риск развития подагры при их использовании: относительный риск — 0,87 (95% доверительный интервал — 0,82–0,93), для лозартана — 0,81 (0,70–0,94) [124].

Подобным образом, при наличии нарушений липидного обмена использование фенофибрата и, в меньшей

степени, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, может приводить к умеренному снижению уровня МК сыворотки [125–128].

Нет сомнений, что данные рекомендации являются реальным подспорьем для практикующих врачей в достижении цели терапии подагры — полного контроля над заболеванием, — возможной в большинстве случаев и позволяющей считать подагру излечимым недугом.

ЛИТЕРАТУРА

- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1172–6. doi: 10.1136/ard.2004.023697
- Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:8–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312–24. doi: 10.1136/ard.2006.055269
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1490–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200801
- Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78:456–9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.010
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:826–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676
- Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):588–92. doi: 10.1002/acr.22469
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431–46. doi: 10.1002/acr.21772
- Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:349–5. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182314d40
- Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200156
- Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10–5 [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):10–5 (In Russ.)].
- Елисеев МС, Барскова ВГ. Диета при подагре. *Доктор.Ру*. 2011;(1):55–8 [Eliseev MS, Barskova VG. Diet for gout. *Doktor.Ru*. 2011;(1):55–8 (In Russ.)].
- Елисеев МС, Желябина ОВ. Влияние продуктов растительного происхождения на уровень мочевой кислоты: обзор литературы. *Терапия*. 2017;(4):52–8 [Eliseev MS, Zhelyabina OV. The influence of vegetable products on the level of uric acid: a review of literature. *Terapiya*. 2017;(4):52–8 (In Russ.)].
- Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J*. 2015;45(2):189–94. doi: 10.1111/imj.12661
- Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:134–46. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.021
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2011;125:679–87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Кудаева ФМ, Гордеев АВ, Барскова ВГ. Скорость клубочковой фильтрации у больных подагрой и факторы, на нее влияющие. *Современная ревматология*. 2007;1(1):42–6 [Kudaeva FM, Gordeev AV, Barskova VG. Glomerular filtration rate in patients with gout and factors influencing the rate. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):42–46. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-438
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2688–96. doi: 10.1002/art.22014
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116:894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1162–4. doi: 10.1136/ard.2009.122770
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012;2:e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282
- Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:177–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
- Liu SC, Xia L, Zhang J, et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE*. 2015;10:e0134088. doi: 10.1371/journal.pone.0134088
- Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:642–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252
- Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10–9 [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for the development of severe cardiovascular complications in men with gout: the results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):10–9 (In Russ.)].
- Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, et al. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. *Environ Health Prevent Med*. 2011;16(5):307–12. doi: 10.1007/s12199-010-0198-2
- Hanna BE, Hamed JM, Touhala LM. Serum uric acid in smokers. *Oman Med J*. 2008;23(4):269–74.
- Gee Teng G, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Cigarette smoking and risk of incident gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1135–42. doi: 10.1002/acr.22821

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.

30. Wang W, Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):91-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu304
31. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006
32. Saseen JJ. Comparison of patient characteristics and gout-related health-care resource utilization and costs in patients with frequent versus infrequent gouty arthritis attacks. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2004-12. doi: 10.1093/rheumatology/kes183
33. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 May;40(2):193-206. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.003
34. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1060-8. doi: 10.1002/art.27327
35. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:464-71. doi: 10.7326/M14-2070
36. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0
37. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, et al. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute gout-like arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007;49:670-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.11.014
38. Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout. *Int J Clin Pract*. 2014;68(5):633-8. doi: 10.1111/ijcp.12359
39. Федорова АА, Барскова ВГ, Якунина ИА, Насонова ВА. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III — частота развития нежелательных реакций. Научно-практическая ревматология. 2009;47(2):38-42 [Fedorova AA, Barskova VG, Yakunina IA, Nasonova VA. Short term administration of glucocorticoids in patients with protracted and chronic gout arthritis. Part III — frequency of adverse events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(2):38-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-457
40. Richette P, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:2933-8. doi: 10.1517/14656566.2010.529432
41. Алекберова ЗС, Барскова ВГ. Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010;4(2):25-9 [Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):25-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-598
42. Sivera F, Wechalekar MD, Andres M, et al. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 1;(9):CD009993. doi: 10.1002/14651858.CD009993.pub2
43. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab Vs Triamcinolone Acetonide in Patients with Gouty Arthritis Unable to Use Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs and Colchicine, and On Stable Urate Lowering Therapy (ULT) or Unable to Use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10 Suppl):S811-2.
44. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99-101 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99-101 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-99-101
45. Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 β канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16-22 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Mukagova MV, Nasonov EL. Clinical experience with the interleukin-1 β blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-16-22
46. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063
47. 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, placebocontrolled trial. *Circulation*. 2012;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
48. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ 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
49. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3-9 [Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. An elderly patient with gout, treatment with a therapist. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2015;21(5-6):3-9 (In Russ.)].
50. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:585-91. doi: 10.1080/15257770802136032
51. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, et al. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32:2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
52. Crittenden DB, Kimmel JN, Pike VC, et al. Colchicine and risk of acute cardiovascular (CV) events among gout patients: the New York Department of veterans affairs retrospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11 Suppl.):S65.
53. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
54. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, et al. Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1679-85. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055
55. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *JACC*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
56. Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2017 May 9. doi: 10.1080/14397595.2017.1318467. [Epub ahead of print].
57. Schumacher HR Jr, Sundry JS, Terkeltaub R, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:876-84. doi: 10.1002/art.33412
58. Mitha E, Schumacher HR, Fouche L, et al. Rilonacept for gout flare prevention during initiation of uric acid-lowering therapy: results from the PRESURGE-2 international, phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket114

59. Schumacher HR Jr, Evans RR, Saag KG, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, confirmatory efficacy study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1462-70. doi: 10.1002/acr.21690
60. Sundy JS, Schumacher HR, Kivitz A, et al. Rilonacept for gout flare prevention in patients receiving uric acid-lowering therapy: results of RESURGE, a phase III, international safety study. *J Rheumatol*. 2014;41:1703-11. doi: 10.3899/jrheum.131226
61. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Клинические российские рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64 [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rossijskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Russian recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64].
62. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
63. Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;1(1):31-6 [Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):31-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-436
64. Барскова ВГ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2007;1(1):19-23 [Barskova VG, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. The effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the level of uric acid and the course of arthritis in patients with gout with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2007;1(1):19-23 (In Russ.)].
65. Pillinger MH, Bangalore S, Klein AB, et al. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):677-83. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.677
66. Yamanaka H. Gout and hyperuricemia in young people. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):156-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283432d35
67. Becker MA, Schumacher H Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61. doi: 10.1056/NEJMoa050373
68. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1540-8. doi: 10.1002/art.24209
69. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*. 2009;48:188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457
70. Strand V, Khanna D, Singh JA, et al. Improved health-related quality of life and physical function in patients with refractory chronic gout following treatment with pegloticase: evidence from phase III randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2012;39:1450-7. doi: 10.3899/jrheum.111375
71. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS ONE*. 2012;7:e50046. doi: 10.1371/journal.pone.0050046
72. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210
73. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):316-20. doi: 10.4103/1319-2442.128520
74. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x
75. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:435-42. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
76. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378
77. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z
78. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1368-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205269
79. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
80. Wei L, Fahey T, Struthers AD, MacDonald TM. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1327-33. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x
81. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, et al. Patient Perception of Gout Flares As a Measure of Outcome: Results from an International Study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10.
82. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine*. 2015;82:141-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.002
83. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007;57:1324-8. doi: 10.1002/art.23007
84. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JJ, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47:356-60. doi: 10.1002/art.10511
85. Елисеев МС, Мукагова МВ, Смирнов АН и др. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):586-9 [Eliseev MS, Mukagova MV, Smirnov AV, et al. Atypical gout: spinal tophaceous injury. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):586-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1553
86. Барскова ВГ, Елисеев МС. Больная хронической подагрой: комментарии к течению болезни. Современная ревматология. 2010;4(1):32-8 [Barskova VG, Eliseev MS. Patient with chronic gout: comments on the course of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(1):32-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-584
87. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1372-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem056a
88. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. 2017;63(1):68-78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005. [Epub ahead of print].
89. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:453-60. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70054-7
90. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*. 2007;69:1418-23. doi: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1
91. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:344-8. doi: 10.1002/gps.1469

92. Du N, Xu D, Hou X, et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol Neurobiol.* 2016;53(4):2594-9. doi: 10.1007/s12035-015-9271-6
93. Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1064-9. doi: 10.1093/aje/kwp033
94. Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2007;166:561-7. doi: 10.1093/aje/kwm127
95. Wen M, Zhou B, Chen YH, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173731. doi: 10.1371/journal.pone.0173731
96. Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* 2014;261:1133-8. doi: 10.1007/s00415-014-7331-x
97. Lu N, Dubreuil M, Zhang Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):547-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206917. Epub 2015 Mar 4.
98. Chen X, Guo X, Huang R, et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94084. doi: 10.1371/journal.pone.0094084. eCollection 2014.
99. Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam Scan Study. *Neuroepidemiology.* 2013;41(1):29-34. doi: 10.1159/000346606
100. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R46. doi: 10.1186/ar2659
101. Solomon DH, Avorn J, Levin R, et al. Uric acid lowering therapy: prescribing patterns in a large cohort of older adults. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:609-13. doi: 10.1136/ard.2007.076182
102. 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
103. Chowalloor PV, Keen HI. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):638-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202301
104. Eliseev M, Zhelyabina O, Vladimirov S, et al. Ultrasonography signs of MSU urate deposition in patients with hyperuricemia and early diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:1183. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4166
105. Reinders MK, Haagsma C, Jansen T, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:892-7. doi: 10.1136/ard.2008.091462
106. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:51-6. doi: 10.1136/ard.2007.083071
107. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R63. doi: 10.1186/ar2978
108. Li S, Yang H, Guo Y, et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Scientific Reports.* 2016;6: Article number 33082. doi: 10.1038/srep33082
109. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529-36. doi: 10.1002/art.34488
110. Jutkowitz E, Alarid-Escudero F, Choi HK, et al. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 2014;161:617-26. doi: 10.7326/M14-0227
111. Ryu H, Song R, Kim H, et al. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:211-6. doi: 10.1177/0091270012439715
112. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheum.* 2016;12:235-42. doi: 10.1038/nrrheum.2015.132
113. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* 2013;36:953-80. doi: 10.1007/s40264-013-0084-0
114. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2157-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577
115. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:135-40. doi: 10.1007/s11926-009-0019-z
116. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872
117. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):412-21. doi: 10.1002/art.30119
118. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, et al. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006;33:1646-50.
119. Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015;96:90-8. doi: 10.1159/000434633
120. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2882-91. doi: 10.1002/art.23810
121. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, et al. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R60. doi: 10.1186/ar4497
122. Елисеев МС, Барскова ВГ, Якунина ИА. Диагноз подагра – противопоказание к назначению диуретиков. *Фарматека.* 2003;(5):67-70 [Eliseev MS, Barskova VG, Yakunina IA. Diagnosis of gout – contraindications to the appointment of diuretics. *Farmateka.* 2003;(5):67-70 (In Russ.)].
123. Ranieri L, Contero C, Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;6 Suppl 2:372. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3905
124. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
125. Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Pharmacol Res.* 2015;102:63-70. doi: 10.1016/j.phrs.2015.09.012
126. Ansquer JC, Dalton RN, Causse E, et al. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:904-13. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.014
127. Ogata N, Fujimori S, Oka Y, et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010;29:321-4. doi: 10.1080/15257771003741323
128. Takagi H, Umamoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2012;157:255-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.092

Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА)

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Смирнов А.В.¹, Колтакова А.Д.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; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522; ²8, Trubetskaya St., build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Contact: Yelena Loginova; eyloginova@mail.ru

Поступила 01.09.17

Достижение минимальной активности болезни (МАБ) является главной целью стратегии «Лечение до достижения цели» — Treat-to-target (T2T) при раннем псориатическом артрите (рПсА). Рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА в рамках стратегии T2T изучено недостаточно.

Цель исследования — изучить частоту достижения МАБ и рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА при использовании стратегии T2T через 1 год после начала лечения.

Материал и методы. Обследовано 40 пациентов (из них 22 женщины) с активным рПсА, соответствующих критериям CASPAR (средний возраст — $38,4 \pm 11,1$ года, медиана длительности ПсА — 7,0 [4,0; 18,0] мес, длительности псориаза — 38,0 [9,5; 114,0] мес, медиана DAS — 3,8 [3,2; 4,7]), включенных в исследование РЕМАРКА. На старте исследования всем пациентам назначался метотрексат (МТ) 20–25 мг/нед подкожно (п/к). При сохранении высокой или умеренной активности через 3–6 мес пациентов (n=21) переводили на комбинированную терапию МТ и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП). Остальные 19 пациентов продолжили монотерапию МТ. Исходно и через год оценивали критерии МАБ (число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли пациентом ≤ 15 мм ВАШ, оценка активности заболевания пациентом ≤ 20 мм ВАШ, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1) и выполняли цифровую рентгенографию кистей и стоп. Рентгенологическое прогрессирование оценивал независимый рентгенолог по модифицированному методу Sharp/van der Heijde: общий счет (ОС) = счет эрозий (СЭ) + счет сужения щелей (ССЩ).

Результаты и обсуждение. На момент включения в исследование 23 пациента (57%) с рПсА имели эрозии. Через год число больных с эрозиями возросло до 26 (65%). ОС значительно вырос, хотя его медиана не изменилась (до лечения — 91,5 [72; 108,5], через год — 91,5 [73,5; 111,5]; $p < 0,01$). При этом медиана СЭ возросла с 2 [0; 4,5] до 2,5 [0; 5] ($p < 0,05$), а медиана ССЩ — с 85 [69; 105] до 87 [71,5; 107] ($p < 0,01$). Через год не было выявлено существенных различий между пациентами, получавшими монотерапию МТ и МТ+ГИБП, по ОС ($p > 0,05$). У 29 из 40 пациентов (72,5%) не было выявлено рентгенологического прогрессирования ни по СЭ, ни по ССЩ; 13 из них (45%) получали МТ и 16 (55%) — МТ+ГИБП. У 11 из 40 (27,5%) больных отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика по СЭ (n=10) и по ССЩ (n=4), при этом трое больных имели прогрессирование по обоим показателям. В этой группе 6 пациентам (54,5%) проводилась монотерапия МТ и 5 (45,5%) получали МТ+ГИБП. Через 1 год 25 (62,5%) пациентов достигли МАБ. Среди пациентов, не достигших МАБ (n=15) через 1 год, СЭ был значимо выше в начале исследования по сравнению с теми, кто достиг МАБ: медиана 3 [2; 9] и 0 [0; 3] соответственно ($p < 0,05$). В группе пациентов, не достигших МАБ через год, рентгенологическое прогрессирование было более значительным.

Заключение. В российской когорте больных рПсА эрозии определялись более чем в половине случаев. Через год после начала лечения в рамках стратегии T2T у 72,5% больных рПсА не было выявлено рентгенологического прогрессирования, четверть больных (27,5%) имели отрицательную рентгенологическую динамику, независимо от характера терапии. Пациенты с рПсА, достигшие МАБ, через год имели меньшее рентгенологическое прогрессирование.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; стратегия T2T; рентгенологическое прогрессирование; минимальная активность болезни.

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориатическом артрите через год после начала лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):610–615.

ACHIEVEMENT OF MINIMAL DISEASE ACTIVITY AND PROGRESSION OF RADIOGRAPHIC CHANGES IN EARLY PSORIATIC ARTHRITIS ONE YEAR AFTER INITIATION OF TREATMENT IN «TREAT TO TARGET» STRATEGY (PRELIMINARY RESULTS OF THE REMARKA STUDY)

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Smirnov A.V.¹, Koltakova A.D.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Achievement of minimal disease activity (MDA) is the main goal of the Treat-to-target (T2T) strategy in early psoriatic arthritis (ePsA). Radiographic progression in patients with ePsA treated according to the T2T strategy has been studied insufficiently.

Objective: To study the frequency of achievement of MDA and X-ray progression in patients with early PsA treated according to the T2T strategy 1 year after initiation of treatment.

Subjects and methods. Forty patients (22 women) with active ePsA, who met the CASPAR criteria (mean age was $38,4 \pm 11,1$ years, the median duration of PsA – 7,0 [4,0; 18,0] months, the duration of psoriasis – 38,0 [9,5; 114,0] months, DAS – 3,8 [3,2; 4,7]), were included in the REMARKA study. At the start of the study all patients received subcutaneous methotrexate (MTX) in a dose of 20–25 mg/week. If high or moderate disease activity persisted after 3–6 months, patients ($n=21$) were transferred to combined therapy with MTX and a biological agent (BA). The remaining 19 patients continued MTX monotherapy. Initially and one year later, the MDA criteria were evaluated (tender joint count ≤ 1 , swollen joint count ≤ 1 , PASI ≤ 1 or BSA ≤ 3 , pain on visual analog scale (VAS) ≤ 15 mm, patient global assessment of activity on VAS ≤ 20 mm, HAQ $\leq 0,5$, tender enthesis count ≤ 1) and digital radiography of hands and feet was performed. Radiographic progression was assessed by an independent radiologist using the modified method of Sharp/van der Heijde: total score (TS) = erosion score (ES) + joint space narrowing score (JSNS).

Results and discussion. At the time of enrollment, 23 patients (57%) with ePsA had erosions. One year later the number of patients with erosions increased to 26 (65%). The TS has significantly increased, although its median has not changed (before treatment – 91,5 [72; 108,5], after one year – 91,5 [73,5; 111,5], $p < 0,01$). In this case, the median of the ES increased from 2 [0; 4,5] to 2,5 [0; 5], ($p < 0,05$), and the median of the JSNS – from 85 [69; 105] to 87 [71,5; 107], ($p < 0,01$). After one year, there was no significant difference between patients receiving MTX monotherapy and MTX + BA, according to TS ($p > 0,05$). In 29 out of 40 patients (72,5%), no radiographic progression was detected neither in the ES nor in the JSN; 13 out of 29 (45%) received MTX and 16 (55%) – MTX + BA. In 11 out of 40 (27,5%) patients, negative radiographic changes according to ES ($n=10$) and JSNS ($n=4$) were detected, with three patients having progression in both scores. In this group, 6 patients (54,5%) received MTX monotherapy and 5 (45,5%) – MTX + BA. After 1 year, 25 (62,5%) patients achieved MDA. Among patients who did not achieve MDA ($n=15$) after 1 year, the ES was significantly higher at the beginning of the study compared to those who achieved MDA: median 3 [2; 9] and 0 [0; 3], respectively ($p < 0,05$). In the group of patients who did not achieve MDA in a year, radiographic progression was more significant.

Conclusion. In Russian cohort more than half of patients with ePsA had erosions. After one year of follow up 72,5% of patients with ePsA treated according to the T2T strategy showed no radiographic progression, and a quarter of patients (27,5%) had negative radiographic changes, regardless of the type of the therapy. Patients with ePsA, who achieved MDA, had less prominent radiographic progression in a year.

Keywords: early psoriatic arthritis; treat to target strategy; radiographic progression; minimal disease activity.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «Treat to target» strategy (preliminary results of the REMARKA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):610-615 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-610-615>

Псориатический артрит (ПсА) – прогрессирующее заболевание костно-суставного аппарата, которое развивается в среднем у 0,05–1,2% населения и обнаруживается у 5–42% пациентов с псориазом [1]. ПсА относят к периферическим спондилоартритам (СПА), так как особенностью этого заболевания, помимо спондилита, служит воспаление периферических суставов и сухожилий, проявляющееся артритом, дактилитами и энтезитами.

Хроническое воспаление костно-суставных структур приводит к деструкции и нарушению функции суставов, что является причиной инвалидизации больных ПсА. Данные бельгийского регистра SPAR показали высокую потребность больных ПсА в хирургическом лечении в связи с деструктивным артритом крупных и мелких суставов [2]. Образование эрозий периферических суставов при ПсА возможно уже на ранней стадии болезни, о чем свидетельствуют данные D. Kane и соавт. [3], выявивших эрозивный артрит при рентгенографии кистей и стоп у 27% больных ПсА уже при первом обращении к врачу.

Наблюдательные исследования, которые проводились на когортах больных ПсА, свидетельствуют о преимуществах раннего назначения терапии и регулярного мониторингирования активности болезни, что приводит к лучшим клиническим и рентгенологическим исходам и улучшению прогноза заболевания в целом [4–7].

Для предотвращения развития необратимых изменений опорно-двигательного аппарата в настоящее время предложена активная стратегия ведения больных ПсА – «Лечение до достижения цели» («Treat to Target», T2T), целью которой является достижение ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ). Критерии ремиссии пока четко не определены, хотя ее наличие можно подтвердить по индексам DAS и DAS28. Критерии же МАБ, предложенные L. Coates и соавт. в 2010 г. [8] и валидированные в нескольких когортах больных ПсА [9, 10], напротив, показали высокую чувствительность и специфичность. Критерии МАБ оценивают различные области поражения (суставы, кожу, энтезисы) и учитывают мнение

пациента о боли в суставах, активности болезни и функциональных возможностях.

Впервые стратегия T2T у больных ранним ПсА (рПсА) была применена в Великобритании в контролируемом рандомизированном исследовании TICOPA [The TIGHT COnTrol in Psoriatic Arthritis] с целью оценить влияние активного лечения и строгого (ежемесячного) контроля по сравнению с традиционным ведением больных на клинические, рентгенологические и функциональные исходы болезни [11]. Полученные через год результаты показали эффективность стратегии T2T в плане улучшения клинического и функционального состояния пациентов. Однако убедительных данных о влиянии стратегии T2T на рентгенологическое прогрессирование у больных рПсА получено не было [12].

Цель исследования – оценить частоту достижения МАБ и прогрессирование рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп больных рПсА при использовании стратегии T2T через 1 год после начала лечения.

Материал и методы

В исследование включено 40 больных (18 мужчин и 22 женщины) ранним периферическим ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), подписавших информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах). Средний возраст больных составил $38,4 \pm 11,1$ года, длительность ПсА – $11,9 \pm 10,6$ мес, длительность псориаза – $73,8 \pm 84,6$ мес, 14 (35%) пациентов были позитивны по HLA-B27. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и локальную инъекционную терапию глюкокортикоидами (ГК).

Пациентов наблюдали в течение 12 мес. Их обследовали перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI. Проводили оценку выраженности боли в сус-

тавах пациентом (ОБП) и активности заболевания по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 100 мм). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren, мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексам DAS и DAS28. Для установления степени активности периферического артрита принимали следующие пороговые значения DAS: высокая активность — $DAS > 3,7$; умеренная — $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая — $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия — $DAS < 1,6$. Пороговые значения DAS28: высокая активность — $DAS28 > 5,1$; умеренная — $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая — $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия — $DAS28 < 2,6$.

Оценивали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , ОБП ≤ 15 мм, ОАЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев.

На старте исследования и через год выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп. Рентгенологическое прогрессирование оценивал независимый рентгенолог по количественному методу Шарпа, модифицированному для ПсА, — m-Sharp/van der Heijde [13]. Общий счет (ОС) m-Sharp/van der Heijde складывался из счета эрозий (СЭ) и счета сужения щелей (ССЩ).

Тяжесть и площадь псориаза определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%).

Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ; методджект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг в неделю. Оценивали количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ) и ремиссии по DAS или DAS28 и МАБ. При отсутствии НАБ или ремис-

сии по DAS28/DAS, а также МАБ через 3–6 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — адалимумабом по 40 мг 1 раз в 2 нед или устекинумабом 45 мг по схеме. Общая длительность терапии составила 12 мес.

При необходимости проводилось однократное локальное введение ГК (бетаметазон).

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0. При этом рассчитывали средние значения показателей (М) и стандартное отклонение (SD). При отклонении распределения от нормального рассчитывали медиану (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение количественных данных в динамике проводили с использованием критерия Вилкоксона. Достоверность межгрупповых различий оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 1 год от начала исследования наблюдалось значимое ($p < 0,05$) снижение всех оцениваемых показателей активности болезни, как клинических, так и лабораторных (табл. 1).

Через 12 мес значения DAS и DAS28 достоверно снизились (медианы уменьшились с 3,8 [3,2; 4,7] и 4,3 [3,7; 4,9] до 1,5 [0,8; 2,4] и 2,5 [1,5; 3,3] соответственно). У 52,5% больных, включенных в исследование, вначале наблюдалась высокая активность заболевания по DAS, у 45% — умеренная (рис. 1). Спустя год после проведенного лечения доля пациентов с умеренной активностью заболевания по DAS значимо снизилась до 15%, в то же время у 10% больных сохранялась высокая активность ПсА. Доля больных с ремиссией заболевания через год составила 55%. Аналогичным было изменение DAS28: ремиссия заболевания по этому параметру через 1 год после начала лечения наблюдалась у 52,5% пациентов, у 5% сохранялась высокая активность (рис. 2).

Через год 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR (ACR20/50/70) достигли соответственно 75/62,5/45% больных.

На момент включения в исследование у 23 (57%) пациентов с рПсА при рентгенологическом обследовании была обнаружена хотя бы одна эрозия в суставах кистей или стоп. Через год число больных с эрозиями возросло до 26 (65%), увеличившись на 13%.

Отрицательная рентгенологическая динамика, рассчитанная по модифицированному счету Шарпа с учетом СЭ и ССЩ, через год была выявлена у 11 из 40 больных (27,5%). Рост числа эрозий был отмечен у 10 пациентов (трое из них при первичном обследовании не имели эрозивных изменений), сужение щелей суставов — у 4 пациентов, при этом у троих отмечалось прогрессирование по обоим показателям. У 29 (72,5%) пациентов не отмечалось рентгенологического прогрессирования ни по эрозиям, ни по сужению суставной щели (рис. 3).

ОС m-Sharp/van der Heijde через год значимо вырос, хотя его медиана не изменилась (до лечения — 91,5 [72; 108,5], через год — 91,5 [73,5; 111,5]; $p < 0,01$), при этом медиана СЭ возросла с 2 [0; 4,5] до 2,5 [0; 5] ($p < 0,05$), а медиана ССЩ — с 85 [69; 105] до 87 [71,5; 107] ($p < 0,01$; табл. 2).

При анализе влияния терапии на рентгенологическое прогрессирование не было выявлено существенных

Таблица 1 Динамика клинико-лабораторных показателей активности рПсА на фоне лечения, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно	Через 1 год
ЧБС из 28	3,0 [1,5; 5,0]	0 [0; 2,0]*
ЧБС из 78	8,5 [5,0; 14,0]	1,0 [0; 4,0]*
ЧПС из 28	3,0 [1,5; 5,5]	0 [0; 2,0]*
ЧПС из 76	8,0 [6,0; 11,0]	1,0 [0; 3,5]*
ИР (боль)	13,5 [7,0; 24,0]	1,0 [0; 5,0]*
ИР (припухлость)	13,0 [9,0; 22,5]	1,0 [0; 4,5]*
ОАЗП	55,5 [50,0; 68,5]	13,0 [6,0; 25,5]*
ОБП	56,0 [49,0; 66,5]	9,5 [1,0; 20,5]*
ОАЗВ	58,5 [48,0; 71,0]	10,0 [4,5; 20,0]*
СОЭ (по Westergren), мм/ч	19,0 [13,0; 32,5]	10,0 [6,0; 22,0]**
СРБ, мг/л	16,6 [9,0; 36,4]	2,4 [1,1; 7,2]*
DAS28	4,3 [3,7; 4,9]	2,5 [1,5; 3,3]*
DAS	3,8 [3,2; 4,7]	1,5 [0,8; 2,4]*
HAQ	0,8 [0,6; 1,1]	0 [0; 0,7]*
PASI	0 [0; 5,8]	0 [0; 0]*
BSA	1,5 [0,5; 5,0]	0,2 [0; 1,0]*
Число энтезисов	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]*
Число пальцев с дактилитом	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]*

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$.

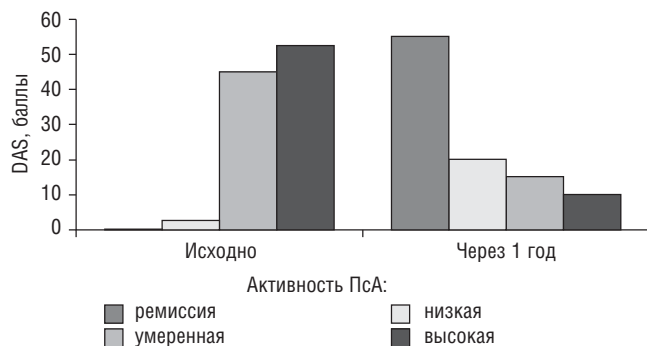


Рис. 1. Динамика активности ПсА по DAS через 1 год после начала терапии, %

различий через год по ОС m-Sharp/van der Heijde ($p>0,05$) между пациентами, получавшими монотерапию МТ ($n=19$) и МТ+ГИБП ($n=21$; табл. 3).

В группе без рентгенологического прогрессирования через год ($n=29$) сопоставимое количество пациентов получили монотерапию МТ – 45% ($n=13$) и МТ+ГИБП – 55% ($n=16$). Аналогичная картина отмечалась в группе с отрицательной рентгенологической динамикой ($n=11$): 54,5% ($n=6$) пациентов получали МТ, 45,5% ($n=5$) – МТ+ГИБП (табл. 4).

МАБ в течение года достигли 25 (62,5%) больных. Среди 15 (37,5%) пациентов, не достигших МАБ через год, рентгенологическое прогрессирование было более значительным по сравнению с достигшими МАБ (табл. 5). При этом в группе больных, не достигших МАБ, в начале исследования СЭ был значимо выше, чем у пациентов, достигших МАБ через 1 год: медиана 3 [2; 9] и 0 [0; 3] соответственно ($p<0,05$), т. е. больные, не достигшие МАБ, имели изначально большее число эрозий суставов.

Обсуждение

Данная работа является продолжением открытого наблюдательного исследования РЕМАРКА, включающего российскую когорту больных рПсА. В 2014 г. были опубликованы его предварительные результаты, касающиеся рПсА, которые показали, что использование стратегии Т2Т позволило за 6 мес получить 70% ответ по критериям ACR и добиться МАБ у половины (47,8%), а также ремиссии – у 1/3 (34,8%) больных рПсА [14]. Дальнейшее наблюдение за этой группой пациентов в течение года позволило подтвердить полученные ранее данные об эффективности этой стратегии: ACR20/50/70 достигнуто у 75/62,5/45%, а МАБ и ремиссия по DAS – у 62,5 и 55% больных соответственно.

Результаты нашего исследования согласуются с данными проводимого в Великобритании открытого рандомизированного контролируемого исследования TISCORA у больных рПсА, которое продемонстрировало эффективность стратегии интенсивного контроля за результатами лечения и пошагового усиления терапии в случае сохранения активности ПсА для достижения ремиссии, подавления прогрессирования болезни и улучшения функциональных способностей пациентов [12]. По данным TISCORA, МАБ к 12-й неделе достигли 24%, к 48-й неделе (1 год) – 72% больных, ACR20/50/70 – 62/51/38% соответственно, что совпадает с нашими результатами.

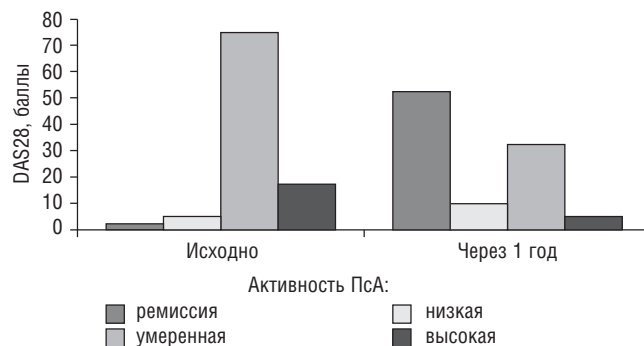


Рис. 2. Динамика активности ПсА по DAS28 через 1 год после начала терапии, %

В рамках настоящего исследования мы оценивали не только клинические, но и рентгенологические исходы лечения больных рПсА по принципам Т2Т.

В различных когортах больных рПсА количественная оценка рентгенологических изменений выявила высокий процент деструкции суставов кистей и стоп через 1 год от начала наблюдения: от 22% в Норфолкской когорте до 31% в шведской когорте и 47% – в Дублинской когорте после 2 лет наблюдения, несмотря на раннее применение БПВП [3, 15, 16].

В российской когорте больных рПсА эрозии, чаще единичные, определялись более чем в половине случаев (57%), что значительно чаще, чем в других когортах, и может объясняться субклиническим течением артрита или энтезита. По данным F. Faustini и соавт. [17], у 47% больных псориазом без признаков артрита отмечены артралгии, а также высокая распространенность субклинического воспаления по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): у 38% – синовит, у 11% – остейт, у 4% – теносиновит и периартрит. При этом риск развития ПсА в данной группе был на 60% выше, чем у пациентов без артралгий и изменений на МРТ. Анализ терапии в этой группе пациентов с псориазом

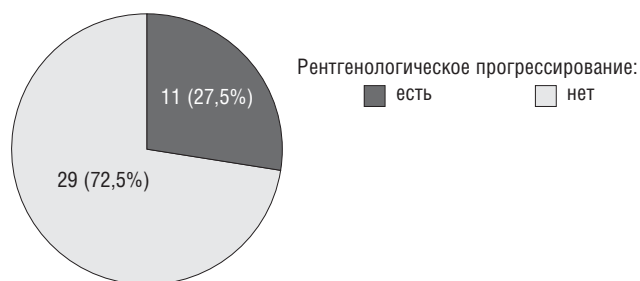


Рис. 3. Динамика рентгенологических изменений после года лечения по принципам стратегии Т2Т у пациентов с рПсА ($n=40$)

Таблица 2 Динамика рентгенологических изменений на фоне терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Исходно	Через 1 год
СЭ	2,0 [0; 4,5]	2,5 [0; 5,0]*
ССЩ	85,0 [69,0; 105,0]	87,0 [71,5; 107,0]**
ОС	91,5 [72,0; 108,5]	91,5 [73,5; 111,5]*

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через 1 год: * – $p<0,01$, ** – $p<0,05$.

показал, что лишь 16,4% получали системную терапию и МТ, 5,5% — лечились ингибиторами фактора некроза опухоли α и 1,8% — устекинумабом. По данным компьютерной томографии у 55 пациентов с псориазом было выявлено в целом 27 эрозий и 306 энтезофитов с преимущественной локализацией в головках пястно-фаланговых суставов.

В нашем исследовании через год число больных с эрозиями возросло с 23 (57%) до 26 (65%), увеличившись на 13%. В исследовании TISCORA исходно 49 (25%) больных рПсА имели хотя бы одну эрозию, через 48 нед доля пациентов с эрозиями увеличилась до 31% [12]. К сожалению, в цитируемой работе недостаточно сведений о численности групп, включенных в анализ рентгенологических изменений, поэтому более детально сравнить динамику эрозивных изменений не удалось.

Исследование D. Kane и соавт. [3] показало, что в среднем скорость развития рентгенологических изменений при рПсА невысока. В Дублинской когорте средний СЭ по методу Шарпа, включая дистальные межфаланговые суставы, через 2 года увеличился с 1,2 до 3. В итальянской когорте рПсА (длительностью <1 года) в группе из 50 пациентов в возрасте <60 лет среднее значение СЭ в кистях составило $2,2 \pm 2,2$ исходно и $2,7 \pm 2$ через 1 год. При этом скорость прогрессирования эрозий была выше в стопах, чем в кистях, и более выражена в группе пациентов с рПсА старше 60 лет: средний СЭ — $2,7 \pm 1,2$ в начале и $4,7 \pm 2,2$ в конце [18]. В исследовании TISCORA [12] ОС m-Sharp/van der Heijde на старте был низким — медиана 8 [2; 16], главным образом за счет ССШ. Через 48 нед возросло число больных с эрозиями, однако число больных с ССШ не изменилось. ОС Шарпа был одинаков в обеих группах: со строгим контролем и с традиционным ведением боль-

ных. Было также отмечено медленное рентгенологическое прогрессирование.

В нашем исследовании после года лечения в рамках стратегии Т2Т у 72,5% больных рПсА не было выявлено рентгенологического прогрессирования, четверть (27,5%) больных имели отрицательную рентгенологическую динамику независимо от характера терапии — монотерапия МТ или комбинированная терапия МТ+ГИБП.

Как и в работе L. Coates и соавт. [12], среди наших больных с рентгенологическим прогрессированием через год ОС Шарпа складывался преимущественно из ССШ, незначительную долю в нем составил СЭ, увеличившийся с 2 в начале исследования до 2,5 через год. По мнению британских исследователей, медленное прогрессирование рентгенологических изменений связано с несовершенством методов визуализации. Одним из направлений совершенствования ранней диагностики ПсА является использование МРТ кистей и стоп, которая позволяет эффективно выявлять характерную для ПсА патологию мягких тканей, а также деструктивные изменения суставов. Действительно, в работе С.О. Красненко и соавт. [19] было показано, что эрозивные изменения в суставах кистей и стоп у больных рПсА достоверно чаще выявляются при МРТ (24,4%), по сравнению с рентгенографией (20% случаев).

Достижение МАБ является одной из целей стратегии Т2Т при рПсА. Наше исследование выявило тесную связь между достижением МАБ и замедлением рентгенологического прогрессирования через год после начала наблюдения. Аналогичные данные о взаимосвязи ремиссии или МАБ и низкого рентгенологического счета были представлены в шведском регистре больных рПсА после 5 лет наблюдения [20], а также в исследованиях эффективности инфликсимаба — IMPACT 1 [9] и голиумаба при ПсА после 5 лет терапии [7].

Наше исследование показало, что ведение больных рПсА по принципам Т2Т — строгий контроль за активностью болезни и при необходимости коррекция терапии каждые 3 мес — является эффективной стратегией, позволяющей через 1 год достичь МАБ и ремиссии по DAS у большинства больных (62,5 и 55% соответственно).

Стратегия Т2Т позволяет своевременно выделить группу активных пациентов с рПсА, нуждающихся в усилении терапии.

В российской когорте больных рПсА при рентгенографии суставов кистей и стоп эрозивные изменения при первом обращении к ревматологу выявлялись довольно часто — более чем у половины пациентов (57%), что свидетельствует о раннем развитии деструктивного процесса при активном течении ПсА. Ведение пациентов с активным рПсА в рамках стратегии Т2Т в течение 1 года в большинстве случаев (72,5%) позволяет избежать рентгенологического прогрессирования, только у четверти (27,5%) паци-

Таблица 3 Связь рентгенологического прогрессирования с характером терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Индекс Sharp	Подгруппа 1 – МТ (n=19)		Подгруппа 2 – МТ+ГИБП (n=21)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СЭ	2,0 [0; 3,0]	2,0 [0; 5,0]*	2,0 [0; 5,0]	3,0 [0; 5,0]
ССШ	75,0 [68,0; 98,0]	79,0 [68,0; 103,0]	93,0 [84,0; 109,0]	101,0 [84,0; 109,0]
ОС	83,0 [72,0; 106,0]	84,0 [72,0; 106,0]*	96,0 [84,0; 110,0]	108,0 [84,0; 115,0]*

Примечание. Достоверность различий между показателями на старте и через год: * – $p < 0,05$.

Таблица 4 Динамика индекса Шарпа в зависимости от характера терапии, n (%)

Характер терапии	Без отрицательной динамики (n=29)	Отрицательная динамика (n=11)	Всего
Монотерапия МТ	13 (45)	6 (54,5)	19 (47,5)
Комбинированная терапия МТ+ГИБП	16 (55)	5 (45,5)	21 (52,5)

Таблица 5 Динамика рентгенологических изменений у пациентов, достигших и не достигших МАБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Индекс Sharp	Подгруппа 1 – МАБ достигнута (n=25)		Подгруппа 2 – МАБ не достигнута (n=15)	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
СЭ	0 [0; 3,0]	1,0 [0; 3,0]*	3,0 [2,0; 9,0]*	5,0 [2,0; 11,0]*
ССШ	88,0 [70,0; 108,0]	88,0 [71,0; 108,0]	84,0 [68,0; 98,0]	84,0 [74,0; 103,0]
ОС	89,0 [72,0; 109,0]	89,0 [72,0; 110,0]*	93,0 [81,0; 106,0]	93,0 [83,0; 115,0]*

Примечание. Достоверность различий между показателями исходно и через год: * – $p < 0,05$. Достоверность межгрупповых различий: * – $p < 0,05$.

ентов отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика, независимо от характера проводимой медикаментозной терапии. Пациенты с рПсА, достигшие МАБ, через год имели меньшее рентгенологическое прогрессирование.

При рПсА МАБ является предиктором отсутствия прогрессирования рентгенологических изменений суставов кистей и стоп и ассоциируется с лучшими клиническими исходами болезни.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Haque N, Lories RJ, de Vlam K. Orthopaedic interventions in patients with psoriatic arthritis: a descriptive report from the SPAR cohort. *Rheumatic Musculoskeletal Dis.* 2016;2:e000293. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000293
3. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
4. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2152-4. doi: 10.1136/ard.2011.150938
5. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favorable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2013;73(2):407-13.
6. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014; published online Feb 13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
7. Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, et al. Radiographic progression of patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy: results through 5 years of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res.* 2016;68:267-74. doi: 10.1002/acr.22576
8. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
9. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res.* 2010;62:965-9. doi: 10.1002/acr.20155
10. Coates LC, Helliwell PS. Comment on: Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology.* 2010;49:1793-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq138
11. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control in Psoriatic Arthritis: a randomized controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskel Disor.* 2013;14:101. doi: 10.1186/1471-2474-14-101
12. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;386:2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
13. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27:261-4.
14. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «лечения до достижения цели» при раннем ПсА (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):376-80 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, et al. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (preliminary results of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):376-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-376-380
15. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, et al. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(9):1744-9.
16. Lindqvist U, Alenius G-M, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register – 2-year followup: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(4):668-73.
17. Faustini F, Simon D, Oliveira I, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208821
18. Punzi L, Piana M, Rossini P, et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):226-9. doi: 10.1136/ard.58.4.226
19. Красненко СО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенографического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):149-53 [Krasnenko SO, Loginova EY, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):149-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-642
20. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis register 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol.* 2015;42:2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165

Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области

Вайсман Д.Ш.¹, Сороцкая В.Н.², Никитина Е.С.²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия;
²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, Тула, Россия
¹127254 Москва, ул. Добролюбова, 11;
²300028 Тула, ул. Болдина, 128

¹Central Research Institute for Health Organization and Informatics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²Medical Institute, Tula State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tula, Russia
¹11, Dobrolyubov St., Moscow 127254; ²128, Boldin St., Tula 300028

Контакты: Давид Шуневич Вайсман;
 dv55@mail.ru

Contact:
 David Vaysman;
 dv55@mail.ru

Поступила 26.09.17

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) являются актуальной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным 2015 г., в Российской Федерации БКМС в структуре первичной заболеваемости составили 3,9%, а в структуре смертности – 0,2%.

Официальная статистика смертности формируется только по одной – первоначальной – причине смерти. Изучение множественных причин смерти даст возможность понимания механизмов смерти, необходимости внесения изменений в тактику ведения пациентов и стандарты оказания медицинской помощи, а также возможность проведения корректировки планов снижения смертности.

Цель исследования – изучить достоверность статистики смертности от болезней костно-мышечной системы и пути ее снижения на основе анализа смертности по первоначальной и множественным причинам.

Материал и методы. Для исследования использована база данных медицинских свидетельств о смерти жителей Тульской области за 2015 г. Расчеты показателей смертности производились обычными статистическими методами. Показатели смертности по Российской Федерации, Тульской области взяты из сборника «Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2015 году» Минздрава России и таблиц C52 Росстата. Для международного сопоставления использованы европейские базы данных по смертности за период 2012–2014 гг.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ смертности по первоначальной и множественным причинам. Экспертная оценка показала, что за 2015 г. показатели смертности от БКМС были занижены примерно на 11%. Смертность от БКМС в Тульской области оказалась в 2,4 раза выше, чем в целом по Российской Федерации, и в 2,7 раза выше, чем в Европе. Выявлены дефекты оформления медицинских свидетельств о смерти. Показана зависимость достоверности статистики смертности от организации мониторинга, обучения врачей и внедрения автоматизированной системы. Обращено внимание на корректировку тактики лечения пациентов с БКМС.

Ключевые слова: болезни костно-мышечной системы; достоверность статистики; МКБ-10; анализ статистики смертности; выбор первоначальной причины смерти; множественные причины смерти.

Для ссылки: Вайсман Д.Ш., Сороцкая В.Н., Никитина Е.С. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):616–620.

ANALYSIS OF MORTALITY FROM MUSCULOSKELETAL DISEASES AS UNDERLYING AND MULTIPLE CAUSES IN THE RESIDENTS OF THE TULA REGION

Vaysman D.Sh.¹, Sorotskaya V.N.², Nikitina E.S.²

Musculoskeletal diseases (MSDs) are a topical medical, social, and economic problem. According to the 2015 data, MSDs in the structure of primary morbidity were 3.9% and those in the structure of mortality were 0.2% in the Russian Federation.

Official mortality statistics is formed only by one (underlying) cause of death. The study of multiple causes of death will enable the understanding of its mechanisms, the necessity of making changes in the management tactics for patients and in the standards of medical care, as well as the possibility of correcting the mortality reduction plans.

Objective: to investigate the reliability of statistics on MSD mortality and the ways of its reduction, by analyzing the underlying and multiple causes of death.

Materials and methods. This investigation used a database on medical death certificates of the residents of the Tula Region in 2015. Mortality rates were calculated by conventional statistical methods. Death rates for the Russian Federation and the Tula Region were taken from the book «Medico-demographic indicators of the Russian Federation in 2015» by the Ministry of Health of Russia and C52 tables by the Federal State Statistics Service. The 2012–2014 European mortality databases were used for international comparisons.

Results and discussion. The mortality rates were analyzed using the underlying and multiple causes of death. Expert evaluation showed that the 2015 mortality rates from MSDs were underestimated by approximately 11%. The MSD mortality rates in the Tula Region were 2.4 and 2.7 times higher than those in the entire Russian Federation and in Europe, respectively.

Defects were found in drawing up medical death certificates. The reliability of mortality statistics was shown to be related to monitoring, physician training, and introduction of an automated system. Emphasis is laid on the correction of treatment tactics for patients with MSD.

Keywords: musculoskeletal diseases; reliability of statistics; ICD-10; analysis of mortality statistics; choice of the underlying cause of death; multiple causes of death.

For reference: Vaysman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from musculoskeletal diseases as underlying and multiple causes in the residents of the Tula Region. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):616–620 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-616-620>

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) являются актуальной медицинской, социальной и экономической проблемой. Они характеризуются хроническим течением, приводящим к потере трудоспособности и инвалидизации пациентов [1–4].

По данным 2015 г., в Российской Федерации БКМС в структуре первичной заболеваемости составили 3,9%, а в структуре смертности – 0,2%.

В настоящее время официальная статистика смертности формируется только по одной – первоначальной – причине смерти (ППС). Для анализа статистики смертности важна достоверность получаемой медико-статистической информации. При этом следует принимать во внимание не только первоначальную, но и множественные причины смерти (МПС) [5–7], что дает возможность понимания механизмов смерти, необходимости внесения изменений в тактику ведения пациентов и стандарты оказания медицинской помощи, а также возможность проведения корректировки планов снижения смертности от БКМС [1, 8, 9].

Для получения такой информации необходимо проведение обучения врачей и внедрение автоматизированной системы, освобождающей врачей от функции кодирования и выбора ППС с организацией долговременного мониторинга [9].

Цель исследования – изучить достоверность статистики смертности от БКМС и пути ее снижения на основе анализа смертности по первоначальной и множественным причинам.

Материал и методы

Для настоящего исследования использована база данных (БД) по смертности жителей Тульской области за 2015 г., полученная после проведения обучения врачей с помощью автоматизированной системы регистрации смертности, позволяющая автоматически кодировать все записанные множественные состояния и автоматически выбирать ППС в соответствии с правилами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Расчеты показателей смертности производились обычными статистическими методами.

Показатели смертности по Российской Федерации, Тульской области взяты из сборника «Медико-демографические показатели Российской Федерации, 2015 год» Минздрава России и таблиц C52 Росстата.

Для международного сопоставления использованы европейские БД по смертности за период 2012–2014 гг. (<http://data.euro.who.int/hfamdb/>; <http://data.euro.who.int/dmdb/>).

Результаты и обсуждение

По данным Росстата, показатель смертности от БКМС в Тульской области в 2015 г. составил 5,96 на 100 тыс. населения (0,35% от всех случаев смерти). Этот показатель в 2,4 раза превысил среднероссийский (2,45 на 100 тыс. населения).

Для оценки достоверности информации о смерти из общей БД за 2015 г. была произведена выборка всех медицинских свидетельств о смерти (МСС), в которых были записаны БКМС (M00–M99). Структура смертности от БКМС по блокам и некоторым заболеваниям 13-го класса МКБ-10 представлена в табл. 1.

Анализ смертности по первоначальной причине. Анализ смертности проводился поэтапно. На первом этапе работы с БД была проведена верификация БД с выявлением ошибок оформления МСС и с исключением следующих записанных, но не рекомендованных МКБ-10 состояний: сердечная, дыхательная недостаточность и «банальные» состояния [10]. Следует обращать внимание на то, что в одном МСС не должно быть одинаковых кодов МКБ-10.

Далее была проведена экспертная оценка правильности кодирования и выбора ППС.

Общая характеристика баз данных. В БД содержится информация о 105 умерших, у которых в МСС в качестве любых причин смерти были указаны БКМС. Распределение по полу: мужчин – 25 (23,8%), женщин – 80 (76,2%).

Из 105 умерших первую группу составили 79 человек, у которых первоначальной причиной смерти были выбраны БКМС; во второй группе (n=26) в качестве пер-

Таблица 1 Случаи смерти жителей Тульской области с БКМС в 2015 г. и структура смертности по первоначальной и по множественным причинам смерти

Названия групп и отдельных болезней	Код по МКБ-10	Число умерших по ППС	Структура смертности по ППС, %	Число умерших по ППС после эксп. оценки	Структура смертности по ППС после эксп. оценки, %	Число МПС	Структура МПС, %
БКМС всего, в том числе:	M00–M99	79	100,0	89	100,0	106	100,0
Инфекционные артропатии	M00, M02	1	1,3	1	1,1	2	1,9
Воспалительные полиартропатии, из них:	M05–M13	22	27,9	29	32,6	30	28,3
ревматоидные артриты	M05–M06, M08.0	18		25		26	
артрозы	M15–M19	1	1,3	2	2,2	3	2,8
Системные поражения соединительной ткани, из них:	M30–M35	9	11,4	9	10,1	10	9,4
системная красная волчанка	M32	4		4		4	
деформирующие дорсопатии	M40–M43	1	1,3	1	1,1	1	0,9
спондилопатии	M45–M48	1	1,3	1	1,1	3	2,8
Нарушения плотности и структуры кости, из них:	M80–M85	42	53,2	44	49,4	55	51,9
остеопорозы	M80–M81	42		44		55	
другие остеопатии	M86–M90	2	2,5	2	2,2	2	1,9

воначальной причины смерти были выбраны другие заболевания. При экспертной оценке у 10 человек из второй группы ППС была выбрана неправильно. Таким образом, число умерших по ППС от БКМС составило 89 человек.

Проверка правильности оформления МСС выявила, что в части I свидетельства из 105 записей 19 содержали одну строку, 53 — две и 33 — три строки.

В части I на трех строках записано 224 состояния, или 2,1 состояния на одно МСС.

В части II записано 36 состояний (13,8%), что недостаточно; оптимально должно быть около 40% [1]. Кроме того, во многих МСС указаны логические последовательности, не отвечающие требованиям МКБ-10 [10] (неполные, неправильные или их отсутствие).

Анализ БД по ППС после экспертной оценки выявил занижение числа умерших от БКМС на 10 человек, что составило 9,5% от всех умерших.

Далее были определены блоки БКМС, которые внесли наибольший вклад в наступление смерти. Всего умерших от БКМС по ППС — 89 человек, в структуре смертности блоки БКМС по рангу распределились следующим образом:

- 1-е место — нарушения плотности и структуры кости (M80–M85) — 44 человека (49,4%): мужчин — 7, женщин — 37; при этом 42 умершим был выставлен посмертный диагноз остеопороза (ОП; M80–M81), а в двух случаях первоначальная причина смерти была выбрана неправильно;
- 2-е место — воспалительные полиартропатии (M05–M13) — 29 человек (32,6%): мужчин — 6, женщин — 23; у 25 из 29 — ревматоидный артрит (РА) и у 4 — подагра; при этом в 7 случаях ППС была выбрана неправильно;
- 3-е место — системные поражения соединительной ткани (M30–M36) — 9 человек (10,1%): мужчин — один, женщин — 8; у 4 из 9 — системная красная волчанка (СКВ), у двоих — системный склероз, у двоих — другие системные поражения и у одного — некротизирующая васкулопатия; в одном случае ППС была выбрана неправильно.

Таким образом, блоки БКМС, занявшие первые три места в структуре смертности, обусловили 92% всех смертей от БКМС.

Следует отметить, что в 2015 г. в структуре смертности от БКМС РА переместился на второе место, в то время как в 2014 г. он был на первом [1].

Анализ смертности по множественным причинам. Для проведения анализа по МПС из БД были исключены 36 причин (сердечная и дыхательная недостаточность, «банальные» состояния) и определен коэффициент кратности множественных причин смерти (ККМПС), который составил 2,5 (при рекомендуемом нормативе $\geq 2,6$), что свидетельствует о недостаточном числе необходимых для анализа причин смерти [9, 11].

МПС — это все причины, записанные в МСС, которые подразделяются на первоначальные и конкурирующие. Анализ по БД показал, что в 105 МСС содержалось 260 множественных причин — 105 первоначальных и 155 конкурирующих.

Доля ППС составила 40,4% от всех МПС (при правильном оформлении МСС она должна быть в пределах 25–30%), а удельный вес конкурирующих причин —

59,6%). Как правило, анализируются только ППС; МПС не используются.

Конкурирующие причины распределились по рангу следующим образом:

- 1-е место — болезни органов дыхания, 30 причин (24 — пневмонии, 5 — отек легкого, одна — хронический обструктивный бронхит);
- 2-е место — симптомы, 24 причины (все 24 — интоксикации);
- 3-е место — болезни системы кровообращения (БСК), 20 причин (8 — хроническая ишемическая болезнь сердца, 6 — легочная эмболия, две — гипертоническая болезнь, две — хроническое цереброваскулярное заболевание, одна — субарахноидальное кровоизлияние, одна — атеросклероз); из 20 причин острых было 7 (35%);
- 4-е место — БКМС, 17 причин (11 — ОП, две — анкилозирующий спондилит, по одной причине — инфекционный артрит, артроз, РА, системный склероз);
- 5-е место — болезни кожи, 14 причин (все 14 — пролежни);
- 6-е место — болезни мочеполовой системы, 13 причин (12 — почечная недостаточность, одна — нефропатия).

Все 155 конкурирующих причин могут быть разделены на две группы: осложнения основного заболевания, или прямые причины, записанные в части I МСС, и сопутствующие заболевания, записанные в части II МСС.

Теоретически 105 первоначальных причин должны иметь по два осложнения, т. е. 210 прямых причин (105 непосредственных и 105 промежуточных причин), однако фактически число прямых причин составило 119.

В качестве непосредственной причины должна быть обязательно указана смертельная причина. Из 89 медицинских свидетельств о смерти, в которых первоначальной причиной смерти выбраны БКМС, в качестве смертельных осложнений указаны только 72 причины, что свидетельствует о неправильном построении логических последовательностей в МСС.

Из 105 умерших вскрытие было проведено в 34 случаях (32,4%), причем в 11 случаях была заполнена только одна строка и лишь в 23 случаях из 34 было указано смертельное осложнение.

Важным условием для понимания механизмов смерти является правильное построение логических последовательностей, или цепочек болезненных процессов, приведших к смерти.

Такой анализ представляется очень актуальным, поскольку «с точки зрения предотвращения смерти необходимо прервать цепь болезненных процессов или оказать на определенном этапе медицинскую помощь» (МКБ-10, т. 2, с. 34). При правильном указании механизмов смерти для предотвращения наступления смерти и прерывания цепи болезненных процессов необходимо менять тактику лечения пациентов, использовать методы патогенетической терапии, вносить изменения в стандарты оказания медицинской помощи.

Однако проведенный анализ логических последовательностей показал, что в МСС они указываются не во всех случаях и не всегда в соответствии с правилами МКБ-10. Это в большинстве случаев связано с неправильным построением посмертного диагноза [9, 12].

Остеопорозы (M80–M85)

Проанализированы логические последовательности при смерти от ОП, что дает возможность понимания механизмов смерти.

Полные последовательности:

ОП → пневмония → отек легкого;

ОП → пневмония → тромбоэмболия легочной артерии;

ОП → пролежни → интоксикация.

Неполные последовательности:

ОП → пневмония;

ОП → отек легкого;

ОП → интоксикация.

Из 60 конкурирующих причин наибольшую долю составляют: пневмонии — 20 (33,3%), интоксикации — 14 (23,3%), пролежни — 11 (18,3%). В 11 случаях отмечены сочетания двух причин (пневмония и интоксикация).

Ревматоидный артрит (M05–M06, M08.0)

РА занимает второе место в структуре смертности от БКМС, активно изучается и анализируется многими исследованиями [2, 12–15].

Проанализированы логические последовательности при смерти от РА, что дает возможность понимания механизмов смерти.

Полные последовательности:

РА → язвенный колит → перитонит;

РА → амилоидоз → почечная недостаточность;

РА → нефропатия → почечная недостаточность;

РА → анемия → отек мозга;

РА → язва с кровотечением.

Неполные последовательности:

РА → почечная недостаточность;

РА → пневмония;

РА → амилоидоз;

РА → интоксикация.

Из 38 конкурирующих причин смерти от РА наибольшую долю составляют: патология почек — 9 случаев (23,7%), болезни органов кровообращения — 8 (21,1%), болезни органов пищеварения — 5 (13,2%), интоксикация — 4 (10,5%), пневмония — 3 (7,9%), амилоидоз — 2 (5,3%), прочие причины — 7 (18,3%).

Системная красная волчанка (M32)

Проанализированы логические последовательности при смерти от СКВ, что могло бы дать возможность пони-

мания механизмов смерти, но полные последовательности во всех четырех МСС не указаны.

Неполные последовательности указаны в двух МСС:

СКВ → почечная недостаточность;

СКВ → тромбоэмболия легочной артерии.

Международные сопоставления показателей смертности от БКМС в Тульской области, Российской Федерации и в некоторых странах приведены в табл. 2.

Смертность от БКМС в Российской Федерации (2,45 на 100 тыс. населения) была выше, чем в Европе (2,2 на 100 тыс.), но удельный вес умерших от БКМС в России оказался ниже, чем в Европе (0,2 и 0,3% соответственно). При сопоставлении показателей смертности от РА и СКВ различий не выявлено.

Показатели смертности от БКМС, РА и СКВ в Тульской области превышают таковые в Российской Федерации и в целом по Европе.

Проведенный анализ смертности от БКМС по ППС и МПС показал, что обучение врачей и организация мониторинга с использованием автоматизированной системы, позволяющей автоматически кодировать МПС и выбирать ППС в соответствии с правилами МКБ-10, дают возможность получения достоверной информации о смерти, позволяющей понимать ее механизмы, вносить изменения в тактику ведения пациентов и стандарты оказания медицинской помощи для снижения показателей смертности от БКМС и улучшения качества жизни пациентов.

Выводы

1. По данным БД Тульской области за 2015 г., показатели смертности от БКМС были занижены примерно на 11%, что подтверждается экспертной оценкой.

2. Смертность от БКМС в Тульской области оказалась в 2,4 раза выше, чем в Российской Федерации, и в 2,7 раза выше, чем в Европе.

3. После экспертной оценки и перевыбора ППС отмечено изменение только показателя смертности, а не ее структуры.

4. Имеются дефекты оформления МСС, искажающие статистику смертности: неправильно записанные логические последовательности, отсутствие достаточного числа причин смерти для анализа по МПС (из 105 только 34 записи имеют три заполненные строки; смертельные осложнения указаны в 72 случаях из 105).

Таблица 2 Некоторые показатели статистики смертности от БКМС в Российской Федерации, в Тульской области и в странах Западной Европы

Страны, территории (год)	Показатели смертности на 100 тыс. от:			Доля БКМС от всех умерших, %
	БКМС	РА	СКВ	
Франция (2013)	3,0	0,3	0,05	0,7
Германия (2014)	2,0	0,2	0,05	0,4
Израиль (2013)	3,4	0,1	0,17	0,7
Италия (2012)	2,4	0,4	0,13	0,5
Испания (2014)	3,5	0,3	0,11	0,9
Великобритания (2013)	4,1	0,8	0,11	0,8
Европа (2013)	2,2	–	–	0,3
Российская Федерация (2015)	2,45	0,6	0,17	0,2
Тульская область (2015)	5,96	1,3	0,3	0,35

5. Достоверность статистики смертности зависит от организации ее мониторинга, включающей обучение врачей правильному оформлению МСС, внедрение автоматизированной системы и контроль за кодированием и выбором ППС.

6. Удельный вес вскрытий недостаточный (32,4%), имеются ошибки в оформлении МСС врачами патологоанатомами, что снижает достоверность информации о смерти.

7. Для снижения показателей смертности от БКМС наибольшее внимание следует уделять правильной организации медицинской помощи пациентам с ОП, РА и системными поражениями соединительной ткани, которые занимают ведущие места в статистике смертности от БКМС.

8. При определении тактики лечения пациентов с БКМС необходимо обязательное назначение профилакти-

ческих курсов для предотвращения развития наиболее часто встречающихся осложнений (пневмонии, интоксикации, пролежни), а также включение этих курсов в стандарты оказания медицинской помощи.

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 статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Вайсман ДШ, Сороцкая ВН, Балабанова РМ. Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно-мышечной системы жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):44-8 [Vaisman DSh, Sorotskaya VN, Balabanova RM. Reliability of the data on morbidity and mortality from musculoskeletal system diseases in residents of the Tula region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):44-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-44-48
- Сороцкая ВН, Вайсман ДШ, Черкасов СН. Принципы кодирования ревматоидного артрита и правила оформления «Медицинского свидетельства о смерти». ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». Сотрудничающий центр ВОЗ в России по семейству международных классификаций. Москва; 2016. 37 с. [Sorotskaya VN, Vaisman DSh, Cherkasov SN. *Printsipy kodirovaniya revmatoidnogo artrita i pravila oformleniya «Meditsinskogo svidetel'stva o smerti»*. FGBNU «Natsional'nyi NII obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko». Sotrudnichayushchii tsentr VOZ v Rossii po semeystvu mezhdunarodnykh klassifikatsii [Principles of coding of rheumatoid arthritis and the rules of registration of the «Medical certificate of death». FGBICU «National Research Institute of Public Health. ON. Semashko». The WHO Collaborating Center in Russia for the Family of International Classifications]. Moscow; 2016. 37 p.]
- Kiadaliri AA, Englund M. Mortality with musculoskeletal disorders as underlying cause in Sweden 1997–2013: a time trend aggregate level study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 14;17:163. doi: 10.1186/s12891-016-1024-9
- Kiadaliri AA, Woolf AD, Englund M. Musculoskeletal disorders as underlying cause of death in 58 countries, 1986–2011: trend analysis of WHO mortality database. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Feb 2;18(1):62. doi: 10.1186/s12891-017-1428-1
- Сабгайда ТП, Землянова ЕВ, Секриеру ЕМ и др. Информационный потенциал статистики множественных причин смерти (аналитический обзор). Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2015;44(4):1 [Sabgaida TP, Zemlyanova EV, Sekriyeru EM, et al. Informational potential of multiple death causes statistics (analytical review). *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya*. 2015;44(4):1 (In Russ.)].
- Australian Institute of Health and Welfare. 23 Aug 2012. Multiple causes of death. Bulletin no. 105. Cat. no. AUS 159. Canberra: AIHW. [Online]. 2012 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=10737422603>
- Frova L, Salvatore MA, Pappagallo M, Egidi V. The multiple cause of death approach to analyse mortality patterns. *GENUS*. 2009;65(1):1-21. Available from: <http://scistat.cilea.it/index.php/genus/article/view/10/12> (Дата обращения 13.03.2017).
- Веселкова ИН, Землянова ЕВ. О необходимости учета множественных причин смерти. В кн.: Совершенствование статистики здоровья и здравоохранения в Российской Федерации: Материалы 6-й ежегодной Российской научно-практической конференции НПО «МедСоцЭкономИнформ». Москва; 1999. С.194-5 [Veselkova IN, Zemlyanova EV. On the need to take into account the multiple causes of death. In: *Sovershenstvovanie statistiki zdorov'ya i zdravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii: Materialy 6-i ezhegodnoi Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii NPO «MedSotsEkonomInform»* [In: Improving Health and Health Statistics in the Russian Federation: Proceedings of the 6th Annual Russian Scientific and Practical Conference of the NGO "MedSocEconInform"]. Moscow; 1999. P.194-5].
- Вайсман ДШ. Руководство по использованию Международной классификации болезней в практике врача: В 2-х томах. Москва: РИО ЦНИИОИЗ; 2013. Т. 1. 168 с. [Vaisman DSh. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu Mezhdunarodnoi klassifikatsii boleznei v praktike vracha* [Guidelines for the use of the International Classification of Diseases in Practice of a Physician] In 2 volumes. Moscow: RIO TsNIIIOIZ; 2013. Vol. 1. 168 p.]
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. В 3-х томах. Женева: ВОЗ; 1995-1998. Т. 1-3 [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10-i peresmotr [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision]. In 3 volumes. Geneva: WHO; 1995-1998. Vol. 1-3].
- Вайсман ДШ. Методика анализа смертности по множественным причинам. Инновации и инвестиции. 2014;(6):26-8 [Vaisman DSh. The method of analysis of mortality for multiple reasons. *Innovatsii i Investitsii*. 2014;(6):26-8 (In Russ.)].
- Сороцкая ВН, Вайсман ДШ. Принципы кодирования ревматологических заболеваний и правила заполнения «Медицинского свидетельства о смерти»: Методическое пособие. Тула; 2005. 96 с. [Sorotskaya VN, Vaisman DSh. *Printsipy kodirovaniya revmatologicheskikh zabolevaniy i pravila zapolneniya «Meditsinskogo svidetel'stva o smerti»*: Metodicheskoe posobie [Principles of coding rheumatological diseases and the rules for filling in the «Medical certificate of death»: A methodical guide]. Tula; 2005. 96 p.]
- Pinheiro FAG, Souza DCC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Oct. doi: 10.3899/jrheum150166
- Laakso M, Isomäki H, Mutru O, Koota K. Death certificate and mortality in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(2):129-33. doi: 10.3109/03009748609102078
- Ziade N, Jougla E, Coste J. Population-level influence of rheumatoid arthritis on mortality and recent trends: a multiple cause-of-death analysis in France, 1970–2002. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):1950-7.

Проект мобильного приложения «ASpine» для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., 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: Дарья Гаврильевна Румянцева;
rumiantceva01@gmail.com

Contact:
Daria Rumiantceva;
rumiantceva01@gmail.com

Поступила 26.09.17

В настоящее время активно развивается телемедицина, в том числе и мобильные приложения для пациентов. Однако еще не создано приложений для пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), с помощью которых больные могут самостоятельно контролировать свое состояние здоровья и связываться с лечащим врачом дистанционно.

Цель исследования — разработать и протестировать в реальной клинической практике мобильное приложение для смартфонов «ASpine».

Материал и методы. Проект мобильного приложения «ASpine» имеет две составные части: первая — это непосредственно мобильное приложение для пациента, вторая — программа для персонального компьютера, которой пользуется врач ревматолог для мониторинга активности заболевания у пациентов. Пациентская часть «ASpine» включает заполнение опросников BASDAI, BASFI, контроль выполнения рекомендаций по лечебной физической культуре и приему лекарственных препаратов. Также имеется возможность находиться на постоянной связи с лечащим врачом через мобильное приложение. В тестировании мобильного приложения приняли участие пациенты из Московской когорты КоРСА (Когорта Раннего СпондилоАртрит), которая была создана в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. и формируется по настоящее время.

Результаты и обсуждение. Средние значения индекса BASDAI на момент включения и после 12 мес наблюдения составили $3,3 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 1,7$ ($p > 0,5$), BASFI — $1,6 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,2$ соответственно ($p > 0,5$). Одному врачу для анализа состояния здоровья 35 пациентов требуется одна минута ежедневно при отсутствии уведомлений об ухудшении состояния здоровья больных. Принятие решения в случае получения уведомления от пациента о возникновении какого-либо симптома или развитии неблагоприятной реакции в среднем составляет 5–8 мин.

По результатам исследования можно сделать вывод о том, что мобильное приложение «ASpine» позволяет пациентам осуществлять самостоятельный контроль активности заболевания, хранить медицинскую документацию и связываться с врачом дистанционно. Постоянный контроль за состоянием пациента позволяет поддерживать низкую активность болезни или ремиссию в течение длительного времени.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; мобильное приложение; телемедицина.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Проект мобильного приложения «ASpine» для пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):621–627.

DRAFT «ASPIKE» MOBILE APPLICATION FOR PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS
Rumiantceva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Telemedicine, including mobile applications for patients, is progressing rapidly now. However, patients with axial spondyloarthritis (axSpA) still have no applications that can be used to monitor their health status independently and to contact their physician remotely.

Objective: to develop and test an «ASpine» mobile application for smartphones in real clinical practice.

Material and methods. The draft «ASpine» mobile application has two parts: a mobile application for patient and a personal computer program used by a rheumatologist to monitor disease activity in patients. The patient part of «ASpine» consists in filling out the BASDAI and BASFI questionnaires and monitoring how recommendations for daily exercise therapy and medications are fulfilled. There is also an opportunity for constant contact with the physician through the mobile application. The patients from the Moscow cohort CoESAr (Cohort of Early SpondyloArthritis) which was made up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2013 and is being formed to the present time took part in mobile application testing.

Results and discussion. The mean scores of BASDAI at inclusion and after 12-month follow-up were 3.3 ± 1.7 and 2.1 ± 1.7 ($p > 0.5$) and those of BASFI were 1.6 ± 1.3 and 1.3 ± 1.2 , respectively ($p > 0.5$). To analyze the health status of 35 patients, one doctor requires 1 min daily if there are no reports of their worse health. It takes an average of 5–8 min to make a decision if the patient reports the occurrence of any symptom or an adverse reaction.

The findings can lead to the conclusion that the «ASpine» mobile application allows patients to independently monitor disease activity, to store medical records, and to contact their physician remotely. Continuous monitoring of the patient's condition makes it possible to maintain low disease activity or remission for a long time.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; mobile application, telemedicine.

For reference: Rumiantceva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Draft «ASpine» mobile application for patients with early axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):621–627. (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-621-627>

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими либо выявленными

при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и генетическими особенностями [1]. В зависимости от клинической картины СпА разделяют на аксиальный (аксСпА) — с преимущественным поражением позво-

ночника и периферический — с вовлечением периферических суставов [2].

В 2012 г. Международная рабочая группа по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) сформулировала основные принципы ведения пациентов со СпА (стратегия «Лечение до достижения цели» — «Treat to Target») [3]. Декларировалось, что основной целью лечения больных СпА 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 [3]. При этом терапия должна быть основана на согласованном решении пациента и ревматолога. Подчеркивалось, что в рутинной клинической практике должны регулярно оцениваться и документироваться валидированные показатели активности заболевания, такие как BASDAI, а также острофазовые показатели воспаления или ASDAS (счет активности анкилозирующего спондилита — АС), в сочетании с определением функции по BASFI или без него [3].

Обновленные рекомендации ASAS/EULAR для аксСпА были опубликованы позже — в 2016 г. [4]. В одном из пунктов рекомендаций указывается на важность мониторинга, в ходе которого следует учитывать динамику клинической симптоматики (включая показатели, описываемые пациентом), лабораторных тестов и данных, полученных при использовании адекватных методов визуализации. Частота осмотров должна определяться на индивидуальной основе в зависимости от выраженности клинических проявлений, тяжести болезни и вида терапии [4].

Предполагается, что регулярный мониторинг позволит обеспечить стойкую ремиссию или низкую активность болезни, а также хороший функциональный статус и высокое качество жизни пациентов с аксСпА.

В силу ряда причин в реальной клинической практике осуществлять одновременное наблюдение за большим количеством пациентов со СпА не представляется возможным. Во-первых, дебют аксСпА приходится на молодой, трудоспособный возраст [5–9], когда ввиду активной трудовой занятости у человека нет времени посещать врачей для регулярного наблюдения за состоянием здоровья. Во-вторых, укомплектованность медицинских учреждений врачами ревматологами в настоящее время не удовлетворяет растущим потребностям населения, особенно на уровне первичного звена. Трудности в получении специализированной медицинской помощи возникают и вследствие того, что лечебно-профилактические учреждения, в которых можно получить консультацию ревматолога, сосредоточены в крупных городах, расположенных на большом расстоянии от других населенных пунктов Российской Федерации. Поэтому назрела необходимость в создании и внедрении альтернативной модели оказания специализированной медицинской помощи [10]. К таковым на современном этапе можно отнести телемедицину [11]. Молодых, работоспособных пациентов с аксСпА — так называемое поколение «большого пальца» — легче вовлечь в инновационные технологические программы, связанные с применением различных гаджетов, смартфонов и компьютеров. Дистанционное наблюдение за состоянием здоровья с помощью удобных для повседневного использования смартфонов в настоящее время легко осуществимо и является быстро развивающимся направлением современной медицины,

обеспечивающим широкие возможности для проведения постоянного мониторинга пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как аксСпА.

Мобильное здоровье (mHealth) — область телемедицины, в которой мобильные устройства, особенно мобильные приложения на смартфонах, используются как врачами, так и пациентами [12]. Приложения mHealth могут быть полезными инструментами для самоконтроля активности болезни пациентами, а также для облегчения связи между пациентами и медицинским персоналом, в частности, врачами [13]. В последнее десятилетие рынок таких приложений во всем мире активно развивается, с одной стороны, позволяя пациентам вести дневники своего здоровья, с другой — предлагая широкий выбор приложений для помощи практикующим врачам. Примерно 70% приложений такого рода в настоящее время используются в области красоты и фитнеса, остальные 30% — в практической медицине: для консультаций пациентов с врачами, диагностики, мониторинга фармакологической и нефармакологической терапии заболеваний, а также мониторинга больными своего здоровья [14]. Сегодня уже доказана эффективность консультаций врачей ревматологов через электронную систему, где регистрировались пациенты [15].

При хронических ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА) и СпА, мобильные приложения могут дать пациентам возможность более активно участвовать в процессе лечения [11]. В исследовании, проведенном в Португалии, 86 из 100 пациентов с РА согласились, что приложение для смартфонов, которое обеспечивает возможность самоконтроля, было бы полезным [16]. А японские ученые сообщают, что результаты самооценки, которая проводилась с использованием валидированных инструментов, коррелировали с оценкой активности РА врачом ревматологом [17].

Подавляющее большинство мобильных приложений, созданных для ревматических заболеваний, было разработано для РА и системной красной волчанки (СКВ). Они несут общий информационный посыл о заболевании и позволяют отслеживать активность болезни самому пациенту и врачу [11, 14]. По данным поисковой системы <http://myhealthapps.net/> (см. таблицу), на данный момент в мире представлено всего 5 мобильных приложений для пациентов с АС.

Поскольку в настоящее время отсутствуют мобильные сервисы для мониторинга состояния здоровья пациентов с аксСпА, связывающие их с врачом ревматологом, нашей целью было разработать и протестировать в реальной клинической практике мобильное приложение для смартфонов «ASpine».

Материал и методы

Мобильное приложение «ASpine» создано двумя организациями — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Межрегиональной общественной благотворительной организацией инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» (МРОБОИ ОВББ). Представляем краткую историю создания приложения.

- В марте 2014 г. впервые возникла идея о сотрудничестве ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и пациентской организации с целью создания мобильного приложения для пациентов с аксСпА. В августе 2015 г. была начата техническая работа над приложением пациентом (М. Дударев) и сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Мобильные приложения для пациентов с АС

Мобильное приложение	Цена	Цель приложения	Разработчик
SUAS (Supporting and Understanding Ankylosing Spondylitis)	Бесплатно	Предоставляет пациентам информацию о заболевании АС. Представлена информация о симптомах, терапии, об ЛФК, есть возможность заполнять опросник BASFI	Publicis D Healthcare (based in Ireland) http://www.publicisdhealthcare.ie
iAnkylosing Spondylitis	Бесплатно	Образовательное приложение об АС. Содержит текстовые, аудио- и видеоматериалы, которые описывают симптомы, диагностические критерии, генетику и терапию	Anatomate-Apps, Australia (сейчас – Human Media Pty, Australia; based in Australia)
iAnkylosing Spondylitis Pro	€19,2/ \$21,81/ £1450	Партнерское приложение iAnkylosing Spondylitis, которое предназначено для практикующих врачей ревматологов, включающее более подробную медицинскую информацию, такую как анатомия осевого скелета и учебные материалы по инструментальной диагностике (МРТ и рентгенографии) АС	Anatomate-Apps, Australia (сейчас – Human Media Pty, Australia; based in Australia)
Back to Action	Бесплатно	Отображает упражнения ЛФК для людей с АС. Может использоваться как часть обычной ежедневной тренировки дома или в тренажерном зале	Apache Solutions Ltd, UK (based in United Kingdom) http://apache.co.uk
RheumaTrack	Бесплатно	Рассчитано на всех пациентов с ревматической патологией, выполняет функцию дневника здоровья, куда могут заноситься симптомы, данные некоторых опросников и текущая терапия	Nicole Derouaux of Mutterelbe Medical UG, Germany (based in Germany) http://www.mutterelbe.de

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура.

- В сентябре 2015 г. создана бета-версия 1.0 приложения.
- С сентября по ноябрь 2015 г. проведен тестовый запуск бета-версии на первой контрольной группе пациентов без участия врачей.
- Январь 2016 г. – после учета замечаний и предложений была создана бета-версия 2.0, выделен врач ревматолог для взаимодействия с пациентами.
- Август 2016 г. – получен грант на старт проекта мобильного приложения для пациентов с аксСпА, создана бета-версия 2.0.1 и бета-версия 2.0.2, продолжена работа над проектом при участии профессиональных программистов.

Таким образом, мобильное приложение «ASpine» – это технология для сервиса-помощника для пациентов с аксСпА. В первую очередь любой сервис включает в себя определенный набор решений, в частности, для «ASpine» это:

- мобильное приложение для пациентов;
- веб-сервис для пациентов;
- веб-сервис для врачей;
- центральный сервер для сбора, хранения и обработки информации.

Сервис «ASpine» построен на основе архитектуры «клиент–сервер», где сервер обслуживает запросы всех клиентов, которые имеют права на подключение к нему (рис. 1).

Как упоминалось ранее, основным звеном сервиса выступает главный сервер, в понимании архитектуры «ASpine» это не один компьютер, а «облачный» (cloud) сервис, который использует все преимущества распределенных вычислений и хранения данных. Главный сервер, на который подключаются приложения, представляет собой набор микросервисов для обслуживания работы клиентов главного сервера.

Используемые сервисы:

- сервис для проведения аутентификации и авторизации пользователя в системе;
- сервис, который хранит и обслуживает исключительно персональные данные пользователей. В данном случае «ASpine» следует всем современным решениям, стандартам и законам в области хранения персональных данных;

- сервис для хранения, обработки и анализа данных о состоянии пользователя;
- сервис уведомлений как пациента, так и врача.

Главный сервер предоставляет API (Application Programming Interface – интерфейс прикладного программирования), с помощью которого собирается и отправляется информация от приложений клиентов. API сервиса «ASpine» обеспечивает круглосуточный доступ к информации о состоянии здоровья пользователя, синхронизацию данных со всеми клиентами, проверку целостности получаемых и отправляемых клиентских данных.

Основные преимущества применения микросервисной архитектуры на главном сервере – это:

- возможность быстрого масштабирования в зависимости от числа новых клиентов, подключаемых к системе;
- возможность обновлять только определенные сервисы с нулевым или минимальным воздействием на работу системы в целом;
- свобода в использовании технологий в зависимости от решаемых сервисом задач;
- возможность распределения сервисов между дата-центрами для увеличения отказоустойчивости системы и экономии средств на обслуживание.

API главного сервера построен с использованием фреймворка Symfony.com, написанного на PHP (Hypertext Preprocessor – гипертекстовый препроцессор), поддерживающем последнюю, самую быструю версию языка. Фреймворк Symfony – одно из самых современных и высокотехнологичных решений, его активное развитие поддерживается огромным сообществом. Symfony является децентрализованным фреймворком, разбитым на набор компонентов, которые можно заменить или обновить согласно своим требованиям. Symfony распространяется под свободной для коммерческого использования лицензией и проходит регулярные проверки независимыми компаниями на наличие уязвимостей в коде.

Клиенты сервиса «ASpine» – это, в первую очередь, мобильные приложения для пациентов с аксСпА. Для сервиса «ASpine» разрабатываются приложения под две основные мобильные операционные системы – Apple iOS

и Google Android (рис. 2). В анализируемой в статье версии использовалась операционная система Google Android.

Мобильное приложение при первом запуске требует пройти регистрацию или аутентификацию для получения данных через API главного сервера. В дальнейшем в работе с приложением пациент свободен в использовании «ASpine» без постоянного подключения к интернету, так как данные о текущей активности сохраняются локально на его мобильном устройстве. Для полноценного использования всех возможностей приложения подключение к интернету является необходимостью, в этом случае доступны:

- информация о состоянии пациента, которая актуализируется на главном сервере и доступна наблюдающему врачу;
- полноценный доступ к уведомлениям от основной системы, анализирующей состояние пациента, обращения к врачу, необходимость сдачи анализов или увеличения интенсивности упражнений;
- доступ к видеоматериалам по ЛФК.

Приложение построено с использованием Facebook React Native framework (<https://facebook.github.io/react-native/>), предназначенного для построения нативных (native mobile apps) мобильных приложений с использованием языка JavaScript и библиотеки React, предназначенной для построения интерактивных пользовательских интерфейсов. Основные преимущества использования React Native:

- стоимость разработки значительно ниже по сравнению с аналогичной на языках objective-c или swift;
- скорость разработки в разы выше;
- способность максимально быстро реагировать и применять изменения в приложениях;
- ориентированность на платформу Android.

В тестировании приложения приняли участие пациенты из Московской когорты КоРСАп (Когорта Раннего СпондилоАртритита), которая была создана в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. и формируется по настоящее время [18]. Пациенты соответствовали следующим критериям включения: добровольное участие в исследовании, проживание в Москве и Московской области, возраст от 18 до 45 лет и наличие мобильного телефона с оперативной системой на платформе Android. Основным критерий невключения — какое-либо клинически значимое состоя-



Рис. 1. Схема сервиса «ASpine»

ние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования, или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органная патология и т.д.). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Соблюдены все юридические аспекты

и положение о локализации хранения и отдельных процессов обработки персональных данных, определенное в Федеральном законе №242 от 21 июля 2014 г. «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части уточнения порядка обработки персональных данных в информационно-телекоммуникационных сетях».

Проект мобильного приложения «ASpine» имеет две составные части: первая — это непосредственно мобильное приложение для пациента и вторая — программа для персонального компьютера (ПК), которой пользуется врач ревматолог для мониторинга состояния активности заболевания у пациентов. Каждый пациент привязан к своему лечащему врачу ревматологу; таким образом, вся информация о пациенте доступна только данному доктору. И, наоборот, каждый доктор, имеющий доступ к данной системе, видит данные только своих пациентов.

Мобильное приложение «ASpine» построено на выполнении пациентами определенных задач, которые позволяют максимально оптимизировать лечебный процесс. Это достигается посредством регулярного заполнения опросников BASDAI, BASFI, ежедневных занятий ЛФК, автоматических напоминаний о необходимости приема лекарственных препаратов и посещения лечащего врача ревматолога при обострении заболевания или возникновении каких-либо нежелательных явлений (рис. 3). Пользователь может самостоятельно выбирать частоту напоминаний о той или иной задаче в календаре и получать за выполненное задание очки здоровья для большей мотивации пациентов к тому, чтобы контролировать свое состояние здоровья.

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) позволяет оценить клиническую активность аксСпА, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) отражает функциональный статус пациента (рис. 4). Соответствующие опросники заполнялись пациентами согласно общепринятым рекомендациям ASAS [19].

Раз в неделю независимо от активности заболевания мобильное приложение отправляет пациенту уведомления с напоминанием о заполнении опросников BASDAI и BASFI. В дальнейшем пациент имеет возможность регулировать частоту заполнения опросников самостоятельно. Однако при значении индекса BASDAI ≥ 4 система будет оповещать пациента о том, что у него увеличилась степень активности заболевания и требуется еженедельное заполнение опросников, а также консультация лечащего врача. Одновременно приложение посылает оповещение об ухудшении состояния данного пациента в веб-систему его лечащему врачу. При нормализации значений BASDAI (< 4) пользователь вновь самостоятельно регулирует частоту уведомлений. Помимо этого пациенты могут вносить в систему данные инструментальных и лабораторных исследований, и они становятся видимыми как пациенту, так и его

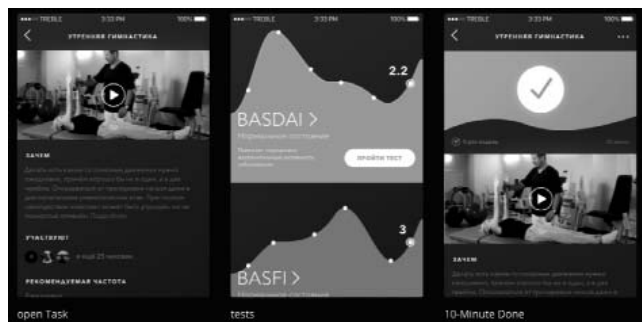


Рис. 2. Примеры отображения на мониторе мобильного устройства некоторого функционала приложения «ASpine»

лечащему врачу. При превышении границ нормы значениями острофазовых показателей — скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч, определяемая методом Вестергрена) и С-реактивного белка (СРБ, мг/л) — уведомления присылаются как пациенту, так и врачу.

В данном приложении пользователи могут контролировать лекарственную терапию, внося данные о дозе и частоте приема препаратов, просматривать видео с уроками ЛФК (рис. 5).

При возникновении у пациента обострения заболевания, появлении новых симптомов (например, впервые возникший артрит какого-либо сустава) или неблагоприятных реакций на препарат у него есть возможность сообщить об этом в приложении. Врач, который наблюдает данного пациента, получит уведомление в программе, установленной на его ПК. Далее открывается диалоговое окно, которое позволяет доктору выбрать следующие действия: пометить данное событие как прочитанное и закрыть, если оно не требует вызова пациента на очный визит к врачу, либо отправить краткий комментарий, либо вызвать пациента на очный прием (рис. 6).

В программе на ПК врача ревматолога представлена вся текущая информация о пациентах, прикрепленных к данному доктору. Врач имеет возможность проводить общий мониторинг пациентов, видеть динамику активности заболевания, значения острофазовых показателей воспаления и получать уведомления от больных. Также врач

имеет доступ к информации о том, какие препараты, в каких дозах и с какой частотой принимает пациент (рис. 7, 8).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики.

Для тестирования системы были отобраны 35 больных аксСпА, которые наблюдались ≥ 12 мес. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $25,7 \pm 5,6$ года, средняя продолжительность заболевания — $17,8 \pm 15,1$ мес, 34 (97,1%) больных были позитивны по HLA-B27.

Результаты

На момент публикации статьи 7 (20%) пациентов из 35 заполняли опросники BASDAI, BASFI еженедельно, 23 (65,7%) — в среднем 1 раз в месяц, 5 (14,2%) — 1 раз в 2–3 мес. У последних 5 пациентов активность заболевания была низкой, согласно индексу BASDAI и острофазовым показателям воспаления с момента регистрации в приложении и по настоящее время, что и обуславливало более редкое заполнение опросников. Трое (8,5%) больных вносили результаты определения острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) 1 раз в 3 мес, 8 (22,8%) — 1 раз в 6 мес, 24 (14,2%) — 1 раз в 12 мес. Низкий процент заполнения графы анализов крови обусловлен низкой активностью болезни пациентов, в связи с чем не требовалось частого кон-

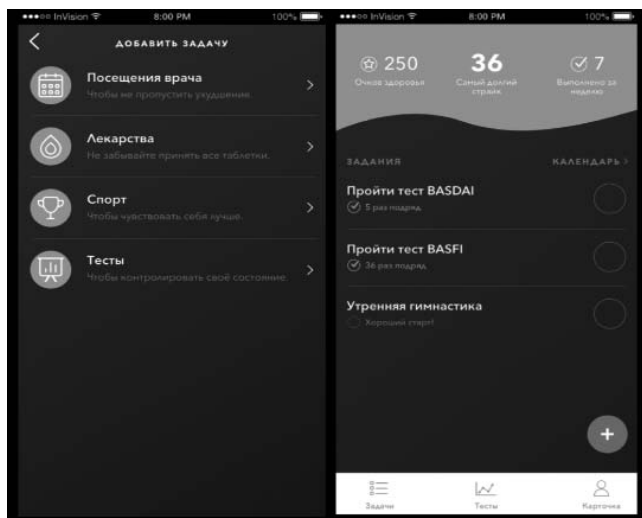


Рис. 3. Интерфейс экрана основных задач пациента в приложении «ASpine»

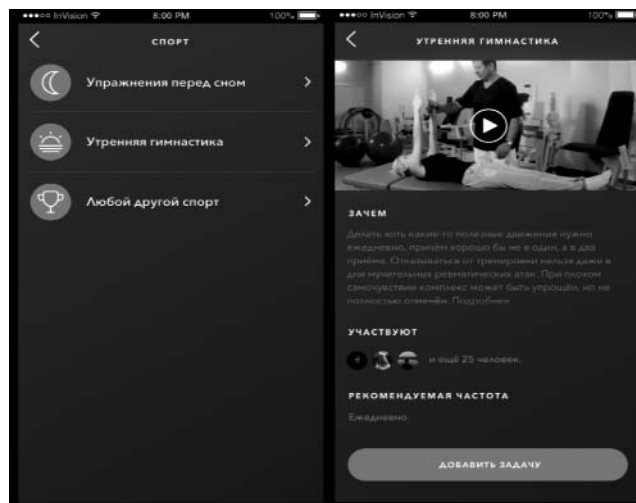


Рис. 5. Пример интерфейса с отображением панели задач с ЛФК в приложении «ASpine»



Рис. 4. Примеры интерфейсов с отображением динамики индексов BASDAI, BASFI в приложении «ASpine»

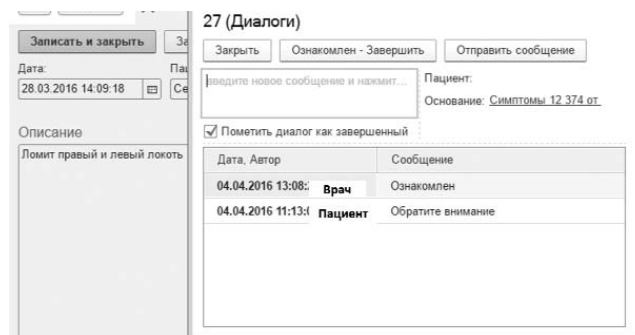


Рис. 6. Пример интерфейса программы на ПК врача с диалоговым окном пациента

Монитор: Список пациентов

Создать Найти Отменить поиск Еще

Фамилия Имя Отчество	Д	СОЗ		BASDAI		Посл...	от
		После...	от	Ср...	Дина...		
...	...	27	12.04.16			1,4	28.04.16
...	...					4,7	06.10.16
...	...	36	29.04.16			0,9	14.06.16
...	...					0,4	25.12.16
...	...	15	20.11.16			1,5	03.01.17
...	...	2	23.11.16			1,4	23.11.16
...	...					1,7	23.08.16
...	...					2,5	20.10.16

Рис. 7. Пример интерфейса программы на ПК врача с монитором всех пациентов

троля анализов. За 12 мес наблюдения только 3 (8,5%) пациента уведомили врача о новых симптомах, таких как впервые возникший артрит, энтезиты и усиление боли воспалительного ритма в позвоночнике, в связи с чем была осуществлена консультация и проведена коррекция терапии лечащим врачом. У 1 (2,8%) больного возникла неблагоприятная реакция в виде повышения артериального давления на введение генно-инженерного биологического препарата, врачом были рекомендованы консультация кардиолога и ведение дневника артериального давления, частоты сердечных сокращений ежедневно.

Среднее значение индекса BASDAI на момент включения и после 12 мес наблюдения составляет $3,3 \pm 1,7$ и $2,1 \pm 1,7$ ($p > 0,5$). Среднее значение индекса BASFI — $1,6 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,2$ соответственно ($p > 0,5$).

Анализ состояния здоровья 35 пациентов занимает у врача около 1 мин ежедневно при отсутствии уведомлений об ухудшении состояния здоровья больных. Анализ и решение одного случая уведомления пациентом о возникновении какого-либо симптома или неблагоприятной реакции в среднем продолжается 5–8 мин. Таким образом, при пятидневной рабочей неделе за 12 мес наблюдения на мониторинг состояния здоровья 35 пациентов у одного врача ушло около 5 ч, что соответствует в среднем 30 мин в месяц и 1 мин в день.

Обсуждение

На момент описания результатов нашего исследования были опубликованы обновленные рекомендации по лечению СпА (стратегия «Лечение до достижения цели» — «Treat to Target») 2017 г., которые в очередной раз подтверждают значимость совместной работы врача ревматолога и пациента, а также своевременной коррекции терапии в соответствии с оценкой активности болезни, что улучшает исход заболевания [20]. При создании и тестировании нашего проекта мобильного приложения мы ориентировались на максимальное соблюдение рекомендаций по ведению пациентов с аксСпА и постарались создать удобные и комфортные условия для работы врачей в данной системе.

Самостоятельное регулярное заполнение опросников BASDAI и BASFI позволяет пациентам лучше ориентироваться в своем самочувствии, корректно оценивать степень активности заболевания и функциональный статус, тем самым определяя необходимость в очном визите к лечащему врачу. Приходящие на телефон напоминания о заполнении опросников в той или иной мере мотивируют и дисциплинируют больных, помогая выработать при-

(Пациент)

Главное РПС

Записать и закрыть Записать

Фамилия Имя Отчество

Пол Женский

Дата рождения 22.03.1984 32 лет

Диагноз Анамнез Ограничения Диалоги Контакты

Профиль анализа Основной

Неделя	23.1	16.1	09.1	02.1	26.12	19.12	12.12	05.12	28.11	21.11	14.11	07.11	31.10	24.10	17.10	10.10
1. Показатели																
BASDAI	4,4	3,6	4		3,4	5,4	5,3	4,8	4,7	6,1	6,9		5,9	6,8	6,8	
BASFI	3,9	2,9	3,2		4	5,1	4,7	3,6	3,7	3,8	4		4	4,8	3,8	
ASAT					7,5											
ASAT					16,1											
Креатинин					71											
СОЗ					12											
СРБ					2,9											
Температура																
2. Средства																
Анализ																

Рис. 8. Пример интерфейса программы на ПК врача с монитором конкретного пациента

вычку следить за своим состоянием здоровья, особенно на ранних стадиях заболевания. К тому же, что немаловажно, заполнение данных опросников в мобильном приложении является хорошей альтернативой традиционному заполнению на бумаге, так как экономит время и позволяет вводить данные в любом месте и в любое время суток. Сохранение среднего значения индекса BASDAI на уровне, соответствующем низкой активности, в течение 12 мес тестирования мобильного приложения «ASpine» говорит о хорошем качестве контроля активности заболевания.

При хронических ревматических заболеваниях требуется регулярный контроль анализов крови для определения активности заболевания, оценки эффективности и переносимости лекарственных средств. Внесение результатов определения острофазовых показателей воспаления позволяет пациенту ориентироваться в динамике активности заболевания, а внесение данных медицинской документации дает возможность хранить информацию в одном месте и снижает риск «забыть взять с собой» какие-либо результаты исследований, когда больной идет на прием к врачу, что часто встречается в реальной клинической практике. Также врач может следить за состоянием здоровья пациентов, если они находятся на большом расстоянии от него, в других городах и странах, где нет возможности наблюдаться у специалиста.

Приверженность пациентов с аксСпА занятиям ЛФК низкая, потому что больные, с одной стороны, не знают какие упражнения и как делать, а с другой — недостаточно исполнительны. С данной проблемой помогают справиться импортированные видеоролики, где доступно объясняется и наглядно демонстрируется, как нужно правильно выполнять упражнения при аксСпА.

Наблюдение 35 пациентов с ранним аксСпА одним врачом занимает минимальное количество времени в день — одну минуту, что позволяет снизить затраты на плановые очные визиты больных и в то же время осуществлять качественный контроль за состоянием здоровья данных пациентов.

Разработка простых в использовании приложений с ярким интерфейсом, учитывающих взаимодействие пациентов, врачей ревматологов и разработчиков, является актуальной задачей современного здравоохранения. В настоящее время система оказания медицинской помощи населению активно модернизируется путем внедрения информационных технологий, обеспечивающих расширение прав и возможностей пациентов для участия в процессе лечения и контроле за заболеванием. Активное использова-

ние таких технологий может существенно сократить экономические расходы и повысить качество оказания специализированной медицинской помощи всем пациентам с аксСпА вне зависимости от места проживания и сферы деятельности [21].

Таким образом, мобильное приложение «ASpine» для пациентов с аксСпА позволяет больным активно следить за состоянием собственного здоровья, активностью заболелания, хранить медицинскую документацию и связываться с врачом дистанционно. Постоянный контроль за состоянием пациента со стороны врача позволяет сохранить ремиссию/низкую активность болезни на долгий период времени. Предварительные данные свидетельствуют об успешном тестировании данного приложения в реальной клинической практике.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес 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;68:777-783. doi: 10.1136/ard.2009.108233
3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
4. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
5. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(5):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789533-37
6. Van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1492-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket164
7. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, et al. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262
8. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
9. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with AS? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
10. Roberts LJ, LaMont EG, Lim I, et al. Telerheumatology: an idea whose time has come. *Int Med J*. 2012; 42:1072-8. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02931.x
11. Grainger R, Townsley H, White B, et al. Apps for people with rheumatoid arthritis to monitor their disease activity: A review of apps for best practice and quality. *JMIR mHealth uHealth*. 2017 Feb 21;5(2):e7. doi: 10.2196/mhealth.6956
12. Kay M, Santos J, Takane M. mHealth: New horizons for health through mobile technologies. *World Health Organization*. 2011;3:66-71.
13. Becker S, Miron-Shatz T, Schumacher N, al. mHealth 2.0: experiences, possibilities, and perspectives. *JMIR mHealth uHealth*. 2014;2(2):e24. doi: 10.2196/mhealth.3328
14. Tani C, Trieste L, Lorenzoni V, et al. Health information technologies in systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):54.
15. Scheibe MM, Imboden JB, Schmajuk G, et al. Efficiency gains for rheumatology consultation using a novel electronic referral system in a safety-net health setting. *Arthritis Care Res*. 2015;67(8):1158-63. doi: 10.1002/acr.22559
16. Azevedo R, Bernardes M, Fonseca J, et al. Smartphone application for rheumatoid arthritis self-management: cross-sectional study revealed the usefulness, willingness to use and patients' needs. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1675-85. doi: 10.1007/s00296-015-3270-9
17. Nishiguchi S, Ito H, Yamada M, et al. Self-assessment tool of disease activity of rheumatoid arthritis by using a smartphone application. *Telemed J E Health*. 2014 Mar;20(3):235-40. doi: 10.1089/tmj.2013.0162
18. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСАР. 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 CoRSAR 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
19. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
20. Catarinella F, Bos W. Digital health assessment in rheumatology: current and future possibilities. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(101):2-4.
21. 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*. Pub Online First: 06 July 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734

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.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в создании и поддержке мобильного приложения «ASpine» председателю некоммерческой организации «ОВББ» Алексею Ситало, сотруднику ООО «Мастер алгоритмов» Михаилу Дудареву, компании ООО «НовоТех»: Александру Демченко (исполнительный директор, руководитель проекта), Денису Барабашу (ведущий разработчик системы управления и API), Андрею Сиротчуку (разработчик системы управления и API), Александру Гарматенко (технический директор, ведущий разработчик приложения «ASpine» и веб-версии системы), Станиславу Чередниченко (разработчик приложения «ASpine» и веб-версии системы), Дарье Пиште (ведущий дизайнер приложения «ASpine»), Валентину Дроздову (дизайнер веб-версии системы управления).

Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом

Герасимова Е.В.¹, Попкова Т.В.¹, Новикова Д.С.¹,
Круглый Л.Б.², Фомичева О.А.², Карпов Ю.А.², Насонов Е.Л.^{1,3}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ³119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522; ²15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552; ³8, Trubetskaya St., build. 2, Moscow, 119991

Контакты: Елена Владимировна Герасимова; gerasimovaev@list.ru

Contact: Elena Gerasimova; gerasimovaev@list.ru

Получила 26.06.16

Цель исследования — определить частоту и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных ревматоидным артритом (РА) с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС), оценить связь его развития с традиционными факторами риска (ФР), маркерами воспаления и терапией РА.

Материал и методы. В исследование включено 25 мужчин и 38 женщин с диагнозом РА и подозрением на ИБС или с верифицированной ИБС, медиана возраста — 58 [52; 63] лет, длительности РА — 10,5 [7; 23] года. 85% больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 69% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦПП). Медиана DAS28 — 4,7 [3,3; 5,8]. Стеноз коронарных артерий диагностировали при наличии гемодинамически значимого сужения их просвета ($\geq 50\%$).

Результаты и обсуждение. Стеноз коронарных артерий диагностирован у 22 (35%) больных (I группа), из них у 15 (68%) поражение было однососудистым, у 7 (32%) — трехсосудистым; двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента с РА. У 41 (65%) больного изменений коронарных артерий не обнаружено (II группа). У мужчин частота стеноза коронарных артерий (15 из 25; 60%) оказалась выше, чем у женщин (7 из 38; 18%; $p < 0,05$). В I группе ИБС встречалась чаще, чем во II: инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе наблюдался у 32 и 2%, стенокардия напряжения с типичным болевым синдромом — у 77 и 32% больных соответственно ($p < 0,05$). Традиционные ФР в обеих группах встречались с одинаковой частотой. В I группе обнаружена более низкая концентрация холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), чем во II (медиана — 1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л и 1,3 [1,2; 1,8] ммоль/л соответственно; $p = 0,025$). Атеросклеротические бляшки внутренней сонной артерии (ВСА) обнаружены у 19 и 16%, увеличение толщины интимы ВСА — у 53 и 57% больных I и II групп соответственно ($p > 0,05$). Проведенный множественный регрессионный анализ не выявил связи развития стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, значением DAS28, СОЭ, уровнем С-реактивного белка, концентрацией ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС ЛПВП, применением противоревматических препаратов. Изучавшиеся показатели не позволили прогнозировать развитие стеноза коронарных артерий, хотя различия по возрасту приближались к уровню статистической достоверности: отношение шансов (ОШ) — 0,85 (95% ДИ 0,72–1,0); $p = 0,05$. Остальные параметры, включая уровень ХС ЛПВП $< 1,2$ для женщин и $< 1,0$ ммоль/л для мужчин (ОШ = 0,82; 95% ДИ 0,64–0,90; $p = 0,09$), имели меньший вес.

Выводы. У каждого третьего больного РА с подозрением на ИБС или с верифицированной ИБС диагностируется стеноз коронарных артерий. Мужской пол и низкий уровень ХС ЛПВП могут способствовать повышению риска развития стеноза коронарных артерий.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стеноз коронарных артерий; традиционные факторы риска; атеросклеротическое поражение сосудов.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Факторы риска развития стеноза коронарных артерий у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):628–633.

RISK FACTORS OF CORONARY ARTERY STENOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gerasimova E.V.¹, Popkova T.V.¹, Novikova D.S.¹, Kruglyi L.B.², Fomicheva O.A.², Karpov Yu.A.², Nasonov E.L.^{1,3}

Objective: to determine frequency and grade of the coronary artery (CA) damage using coronary angiography data in patients with rheumatoid arthritis (RA) and suspected coronary artery disease (CAD); to evaluate the association of its progress with traditional risk factors (TRF), inflammatory markers and antirheumatic therapy.

Subjects and methods. 25 male and 38 female RA patients with suspected or verified CAD, (median age was 58 [52; 63] years, RA duration — 10,5 [7; 23] years), were included in the study. 85% of patients were seropositive for IgM rheumatoid factor, 69% — for cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies. DAS28 median was 4,7 [3,3; 5,8]. CA stenosis was diagnosed if hemodynamically significant narrowing of the artery lumen ($\geq 50\%$) was present.

Results and discussion. CA stenosis was diagnosed in 22 (35%) patients (group I), 15 (68%) of them had single vessel damage, 7 (32%) — three-vessel involvement; the damage of two vessels was not diagnosed in any RA case. 41 (65%) patients had no lesions in CA (group II). The frequency of CA stenosis was higher in male patients (15 out of 25; 60%) than in female (7 out of 38; 18%; $p < 0,05$). CAD incidence in group I was higher than in group II: myocardial infarction (MI) history was documented in 32% and 2%, stable angina pectoris in 77% and 32% of cases respectively, $p < 0,05$. TRF incidence was similar in both groups. Concentration of serum high density lipoprotein cholesterol (HDL) in group I was lower than in group II (median 1,2 [1,0; 1,5] vs 1,3 [1,2; 1,8] mmol/L respectively, $p = 0,025$). Carotid artery atherosclerotic plaques were detected in 19% and 16%, carotid artery intima-media thickening — in 53% and 57% of patients respectively ($p > 0,05$). The multiple regression analysis did not reveal any direct relationship of CA stenosis development with age, gender, DAS28, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, concentration of cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, HDL, and consumption of anti-rheumatic drugs. The prediction of CA stenosis development was not possible with parameters used in this study. However, differences in age were the closest to statistical significance (OR=0,85; 95% CI [0,72–1,0], $p = 0,05$). Other parameters, including HDL level $< 1,2$ mmol/L for women and $< 1,0$ for men (OR 0,82; 95% CI [0,64–0,90], $p = 0,09$) had less predictive power.

Conclusion: CA stenosis was diagnosed in every third patient with RA and suspected CAD or verified CAD. Male gender and low level of HDLC may increase the risk of CA stenosis.

Keywords: rheumatoid arthritis; coronary artery stenosis; traditional risk factors; atherosclerotic vascular lesions.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS, et al. Risk factors of coronary artery stenosis in patients with rheumatoid arthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):628–633 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-628-633>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением и развитием серьезных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [1]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболевания, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА остается высокой [2, 3]. Многочисленные исследования показывают, что относительный риск развития ССО у пациентов с РА колеблется от 1,4 до 3,7 по сравнению с общей популяцией [4–6].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут предшествовать развитию РА, протекать бессимптомно и субклинически [7, 8], с развитием ССО после дебюта заболевания [9]. Высокая частота безболевого ишемии миокарда, бессимптомный инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть являются отличительными особенностями течения ишемической болезни сердца (ИБС) при РА [8]. Как показали результаты компьютерной ангиографии, атеросклеротическое поражение коронарных артерий у 2/3 пациентов с РА не сопровождается типичными болями в грудной клетке [10]. Малочисленность «критических» и «кальцинированных» стенозов коронарных артерий, увеличение частоты «ранних» и «мягких» бляшек с высоким риском распада и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки при РА потенциально способствуют быстрому развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 12]. Сердечно-сосудистая патология при РА характеризуется не только ускоренным развитием атеротромбоза, но и вовлечением в воспалительный процесс миокарда с развитием неишемической сердечной недостаточности. Эти изменения вносят свой вклад в повышение сердечно-сосудистого риска и могут обуславливать гипердиагностику ИБС [13]. Только у половины больных с типичными болями в грудной клетке находят ангиографическое подтверждение коронарного атеросклероза [10].

Цель настоящего исследования — определить частоту и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных РА с подозрением на ИБС, оценить связь его развития с традиционными факторами риска (ФР), активностью заболевания, маркерами воспаления и проводимой терапией.

Материал и методы

Работа выполнялась в рамках совместной программы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России» (НМИЦК) «Ишемическая болезнь сердца при ревматоидном артрите: клинико-диагностические особенности, роль иммуновоспалительных маркеров и других факторов риска в развитии коронарного атеросклероза» в соответствии с утвержденным протоколом исследования. В исследование включено 63 пациента с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской

антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2012 по 2016 г. У всех пациентов была диагностирована ИБС или имелся высокий риск ее развития, так как в момент обследования присутствовало не менее трех из пяти ФР: мужской пол, возраст старше 55 лет, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), отягощенная наследственность по ССЗ [7]. Все пациенты подписывали информированное согласие.

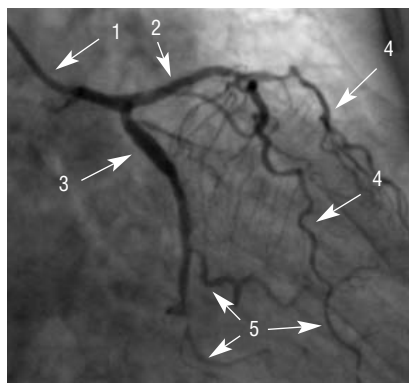
В исследование не включались лица старше 65 лет, а также имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по NYHA, ИМ давностью до 3 мес, клинически значимые пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II и III степени и другие жизнеугрожающие аритмии, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), состояния, препятствующие проведению нагрузочных проб и ангиографических исследований.

Большинство (38 из 63) больных (60%) были женского пола, медиана возраста — 58 [52; 63] лет, длительности РА — 10,5 [7; 23] года, 85% больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 69% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Медиана DAS28 составляла 4,7 [3,3; 5,8]). Около половины больных (49%) имели внесуставные проявления (табл. 1).

Таблица 1 Общая характеристика пациентов с РА (n=63)

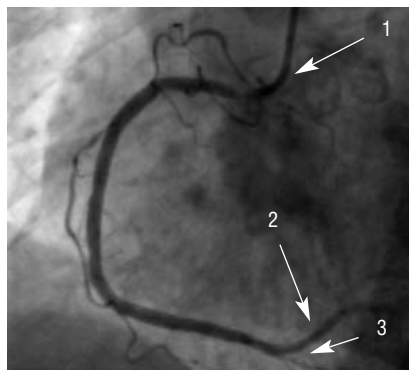
Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [52; 63]
Пол, м/ж, n (%)	25 (40) /38 (60)
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,5 [7; 23]
Активность, %:	
ремиссия	8
низкая	23
умеренная	31
высокая	38
Внесуставные проявления, %	49
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [3,3; 5,8]
РФ+, n (%)	54 (85)
АЦЦП+, n (%)	44 (69)
БПВП, n (%):	53 (84)
метотрексат	43 (68)
лефлуномид	5 (8)
сульфасалазин	3 (5)
гидроксихлорохин	2 (3)
ГИБП, n (%)	12 (19)
ГК, n (%)	24 (38)
НПВП, n (%)	34 (54)
Статины, n (%)	43 (68)

Примечание. БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.



1 — ствол левой коронарной артерии; 2 — передняя нисходящая артерия; 3 — огибающая артерия; 4 — диагональные артерии; 5 — артерия тупого края

Рис. 1. Левая коронарная артерия у больного РА с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Ствол левой коронарной артерии (1): в проксимальном отделе стенозирован на 30%, далее — с неровными контурами. Передняя нисходящая артерия (2): с неровными контурами, в проксимальном сегменте стенозы 50 и 60%, в среднем сегменте после отхождения диагональной артерии (ДА; 4) стенозирована на 70%, ДА (диаметр <2 мм) в проксимальной трети стенозирована на 60%, далее — с неровными контурами. Огибающая артерия (3): в устье стенозирована на 80%, в проксимальной трети — до 40%, в дистальной трети — субтотально стенозирована. Первая артерия тупого края (АТК; 5) диаметром <2 мм, с неровными контурами, вторая АТК (диаметр <2 мм) — с неровными контурами



1 — правая коронарная артерия; 2 — заднебоковая артерия; 3 — задняя нисходящая артерия

Рис. 2. Правая коронарная артерия у больной РА с трехсосудистым поражением коронарных артерий. Правая коронарная артерия (1): субтотально стенозирована в устье, далее — с неровными контурами, заднебоковая артерия (2) — с неровными контурами, задняя нисходящая артерия (3; диаметр <2 мм) в проксимальной трети стенозирована на 60%, далее — с неровными контурами

Из БПВП 43 (68%) пациента получали метотрексат, медиана дозы — 19 [15; 20] мг/нед, реже назначались лефлуномид — 5 (8%), сульфасалазин — 3 (5%), гидроксихлорохин — 2 (3%). ГК принимали 38% больных, НПВП — 54%. Терапия ГИБП проводилась 12 (19%) больным РА.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ, включая АГ, курение, избыточную массу тела, отягощенную наследственность по ССЗ, сахарный диабет, ДЛП. Концентрации холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ТГ}/5 - \text{ХС ЛПВП}$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия).

Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при увеличении толщины комплекса интима-медиа (КИМ) внутренней сонной артерии (ВСА) $\geq 0,9$ мм, а также при обнаружении атеросклеротической бляшки (локальное увеличение толщины КИМ $\geq 1,2$ мм).

Коронароангиография проводилась на рентгеноангиографическом аппарате Philips Allura (США) по стандартной методике Judkins трансфеморальным или трансрадиальным доступом, с цифровой обработкой данных. Исследование проводилось в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦК (Москва). Изображение левой коронарной артерии регистрировалось не менее чем в пяти, правой — в трех различных проекциях. При выполнении исследования проводился постоянный мониторинг АД и ЭКГ в трех стандартных отведениях. Стеноз коронарных артерий диагностировался при наличии гемодинамически значимого сужения ($\geq 50\%$) их просвета.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 8.0 и SPSS 14.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ^2 . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной — метод логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Стеноз коронарных артерий выявлен у 22 (35%) больных (м/ж — 15/7). Они составили I группу, у 15 (68%) из них обнаружено однососудистое, у 7 (32%) — трехсосудистое поражение (рис. 1, 2), двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента. В основном поражался средний сегмент передней нисходящей артерии [у 11 (50%) больных], реже вовлекалась правая коронарная артерия: стеноз ствола диагностирован у 7 (33%), стеноз среднего сегмента — у 9 (41%) из 22 больных.

У 41 (65%; м/ж 10/31) больного РА выявлены гемодинамически незначимые стенозы — до 50% ($n=20$) или интактные коронарные артерии ($n=21$), эти пациенты составили II группу (табл. 2).

Группы больных различались по числу мужчин: в I группе их оказалось больше ($n=15$), чем во II ($n=10$; $p=0,03$). У мужчин частота стеноза коронарных артерий [15/25 (60%)] была выше, чем у женщин [7/38 (18%); $p<0,05$]. По возрасту, длительности и активности РА, серопозитивности по РФ и АЦЦП, наличию внесуставных проявлений и проводимой фармакотерапии РА больные двух групп не различались. Терапия статинами проводилась всем пациентам I группы и 27 (56%) пациентам II группы ($p=0,02$).

В I группе ИБС встречалась чаще, чем во II: ИМ в анамнезе наблюдался у 32 и 2% ($p=0,007$), стенокардия напряжения с типичными болями — у 77 и 32% ($p=0,048$) соответственно (табл. 3). Напротив, нетипичный характер болей в грудной клетке чаще отмечался во II группе ($n=28$; 68%), чем в I ($n=4$; 18%; $p=0,03$). У больных обеих групп со стенокардией напряжения с классическим болевым синдромом ($n=30$) более чем в половине случаев ($n=17$; 56%) стеноз коронарных артерий был ангиографически подтвержден. У пациентов двух групп с нетипичным характером болей в грудной клетке только в 13% случаев выявлен

стеноз коронарных артерий. Безболевая ишемия миокарда в обеих группах наблюдалась у единичных больных.

Между I и II группами не было достоверных различий по частоте традиционных ФР (табл. 4): АГ наблюдалась у 77 и 88%, курение — у 45 и 14%, избыточная масса тела — у 45 и 32%, отягощенная наследственность по ССЗ — у 45 и 32%, сахарный диабет — у 5 и 17% больных соответственно. ДЛП зарегистрирована у 14 (64%) и 24 (58%) больных соответственно ($p>0,05$). В I группе обнаружена более низкая концентрация ХС ЛПВП (1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л) в крови по сравнению с таковой во II группе (1,3 [1,2; 1,8]; $p=0,025$). По содержанию ХС, ХС ЛПНП и ТГ группы больных не различались.

Атеросклеротические бляшки ВСА выявлены у 19 и 16%, увеличение толщины интимы ВСА — у 53 и 56% больных I и II групп соответственно. При сравнении толщины КИМ ВСА у пациентов двух групп оказалось, что толщина КИМ левой ВСА была больше у больных I группы по сравнению со II группой (0,76 [0,70; 0,85] и 0,70 [0,69; 0,80] мм; $p=0,038$), различий в толщине КИМ правой ВСА не было.

Проведенный множественный регрессионный анализ не выявил связи развития стеноза коронарных артерий с возрастом, полом, DAS28, СОЭ, концентрациями СРБ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, толщиной КИМ ВСА, применением БПВП, ГИБП и ГК. Ни один из анализируемых показателей не имел значения для прогнозирования стено-

за коронарных артерий, хотя различия по возрасту приближались к уровню статистической достоверности [отношение шансов (ОШ) =0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,0; $p=0,05$] и уровень ХС ЛПВП <1,2 для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин (ОШ=0,82; 95% ДИ 0,64–0,90; $p=0,09$), концентрации ХС, ХС ЛПНП, DAS28, прием ГК имели еще меньший вес и также не являлись ФР стеноза коронарных артерий.

Обсуждение

Проведенное коронароангиографическое исследование у больных РА с подозрением на ИБС выявило высокую долю (35%) гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. В основном определялось однососудистое поражение среднего сегмента передней нисходящей артерии, реже — трехсосудистое поражение; двухсосудистого поражения не было ни у одного пациента.

В крупных проспективных исследованиях показана ассоциация поражения коронарных артерий с повышением риска смертности и развития основных ССО, не зависящая от традиционных ФР [14, 15]. Классификация изменений коронарных артерий с учетом выделения однососудистого, двухсосудистого и трехсосудистого поражения позволяет определить степень этого риска. По данным регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study), 12-летний уровень выживаемости пациентов с нормальными коронарными артериями составил 91% по сравнению с 74; 59 и 50% у пациентов с одно-, двух- и трехсосудистым поражением соответственно ($p<0,0010$) [16]. Наличие тяжелого поражения передней нисходящей артерии также существенно снижало уровень выживаемости [15].

М. Aubry и соавт. [11] сравнили гистологические изменения коронарных артерий по данным аутопсии пациентов с РА и без РА, умерших из-за развития тяжелых ССО. Оказалось, что у больных РА чаще развивался гемодинамически значимый стеноз передней нисходящей ар-

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов с РА I и II групп

Показатель	Группа I (n=22)	Группа II (n=41)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [55; 63]	57 [51; 63]
Пол, м/ж, n (%)	15 (68)* / 7 (32)	10 (24)* / 31 (76)
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 12]	12 [7; 28]
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [4,2; 5,8]	4,89 [3,3; 5,7]
РФ+, n (%)	19 (86)	35 (85)
АЦЦП+, n (%)	15 (68)	29 (71)
БПВП, n (%):	18 (82)	36 (88)
метотрексат	15 (68)	28 (68)
лефлуномид	2 (9)	3 (7)
сульфасалазин	1 (5)	2 (5)
гидроксихлорохин	—	3 (7)
ГИБП, n (%)	5 (23)	7 (17)
ГК, n (%)	8 (36)	12 (29)
НПВП, n (%)	11 (50)	25 (61)
Статины, n (%)	22 (100)	21 (51)**

Примечание. * — $p=0,03$; ** — $p=0,02$.

Таблица 3 Частота клинических признаков ССЗ у больных РА I и II групп, n (%)

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=41)
ИМ в анамнезе	7 (32)	1 (2)*
Стенокардия напряжения	17 (77)	13 (32)*
Нетипичный характер боли в грудной клетке	4 (18)	28 (68)*
Безболевая ишемия миокарда	1 (5)	2 (5)

Примечание. * — $p<0,05$.

Таблица 4 Частота традиционных ФР (n (%)) и показатели липидного профиля (Ме [25-й; 75-й перцентили]) у больных РА I и II групп

Показатель	I группа (n=22)	II группа (n=41)
АГ	17 (77)	36 (88)
Курение	10 (45)	7 (14)
Избыточная масса тела	10 (45)	13 (32)
Отягощенная наследственность по ССЗ	10 (45)	13 (32)
Сахарный диабет	1 (5)	7 (17)
ДЛП	14 (64)	24 (58)
Прием статинов	22 (100)	27 (66)
ХС >5,0 ммоль/л	8 (36)	26 (63)
ХС ЛПВП <1,2 для женщин и <1,0 ммоль/л для мужчин	10 (45)	13 (32)
ХС ЛПНП >2,5 ммоль/л	17 (77)	27 (66)
ТГ >1,7 ммоль/л	5 (23)	11 (27)
ХС, ммоль/л	5,0 [4,5; 5,9]	5,5 [4,7; 6,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,2; 1,8]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,9; 3,8]	3,3 [2,3; 4,1]
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,6]	1,5 [1,0; 1,8]

Примечание. * — $p=0,025$.

терии ($p=0,018$) и реже — ствола левой коронарной артерии (7%) по сравнению с больными ИБС без РА (54%; $p=0,023$). При гистологическом исследовании коронарных артерий отмечены незначительные признаки атеросклеротического процесса и низкий процент «критических» стенозов, при этом у больных РА имелись более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки, чем при ИБС без РА. В недавнем исследовании G.A. Karouzaz и соавт. [12] проанализированы распространенность и состав бляшек коронарных артерий по данным компьютерной ангиографии у 150 больных РА без клинических признаков ИБС и 150 лиц контрольной группы. У пациентов с РА чаще выявлялись атеросклеротические бляшки коронарных артерий (71%) по сравнению с группой контроля (45%; $p<0,0001$). При РА чаще наблюдались «мягкие» и смешанные бляшки, при ИБС — кальцифицированные. Полученные данные могут свидетельствовать об «уязвимости» бляшки коронарных артерий при РА под влиянием воспалительного процесса и, следовательно, о различных механизмах развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при РА и ИБС.

Частота ИБС в нашем исследовании, как и ожидалось, была выше среди больных с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий (I группа) по сравнению с пациентами без него (II группа): у большинства (77%) пациентов I группы выявлялась стенокардия напряжения с типичными болями, у 1/3 — ИМ в анамнезе. У 68% больных II группы, напротив, отмечался нетипичный характер болей в грудной клетке, наличие которых позволило заподозрить ИБС. У половины (57%) больных РА при наличии типичных болей в грудной клетке обнаруживаются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, при нетипичном характере ишемических болей стенозы коронарных артерий обнаруживаются редко (в 13% случаев). Наши данные согласуются с результатами работы других исследователей [10], в которой отмечено, что у половины больных РА с типичными болями в левой половине грудной клетки и у 2/3 пациентов без клинических проявлений ИБС находят ангиографически подтвержденный коронарный атеросклероз.

Данные нашего исследования свидетельствуют, что из традиционных ФР только мужской пол и низкие уровни ХС ЛПВП могут способствовать увеличению риска развития стеноза коронарных артерий. Принадлежность к мужскому полу является одним из основных немодифицируемых ФР развития атеросклероза. В больших популяционных исследованиях выявлено, что распространенность тяжелых ССО, таких как ИМ, внезапная коронарная смерть, инсульт, заболеваний периферических сосудов выше среди мужчин, чем среди женщин [17–19]. Кроме того, ИМ у мужчин развивается на 10 лет раньше, чем у женщин [20].

В исследовании S. Rollefstad и соавт. [10] было показано, что только в 30% случаев поражения коронарных ар-

терий отмечается высокий риск развития ССО, рассчитанный по известным шкалам (SCORE, Framingham Risk Score и Reynolds Risk Score) с учетом традиционных ФР. В работе C.P. Chang и соавт. [21] в группе больных РА с изначально высоким уровнем кальция в коронарных артериях не выявлено ассоциации поражения коронарных артерий с традиционными ФР.

При проведении анализа липидного спектра крови в нашей работе обнаружено, что концентрации ХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови были одинаковыми в обеих группах. Влияние на эти показатели могла оказать терапия статинами, проводившаяся всем пациентам I группы и только половине больных II группы. Выявленная более низкая концентрация ХС ЛПВП (1,2 [1,0; 1,5] ммоль/л) в I группе больных, по сравнению с таковой во II группе (1,3 [1,2; 1,8]; $p=0,025$), может свидетельствовать о негативном влиянии низкого уровня ХС ЛПВП на развитие коронарного атеросклероза.

Популяционные исследования показали, что уровень ЛПВП является лучшим предиктором развития ИБС, чем концентрация ХС и ХС ЛПНП [22–24]. Низкий уровень ЛПВП признан независимым ФР развития ИБС [25, 26]. Воспалительный процесс при РА негативно влияет на противовоспалительный эффект ЛПВП, вызывая снижение уровня ХС ЛПВП, редукцию его антиоксидантной способности и уменьшая способность выведения ХС из клетки [27–32].

Таким образом, у каждого третьего больного РА с подозрением на ИБС диагностируется стеноз коронарных артерий. Комплексная оценка связи традиционных ФР с развитием стеноза коронарных артерий позволила уточнить вклад мужского пола и низкого уровня ХС ЛПВП в увеличение риска развития стеноза коронарных артерий. В нашем исследовании не обнаружено влияния активности РА, маркеров воспаления и проводимой терапии на атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что, возможно, связано с небольшим числом больных и гетерогенностью групп.

Полученные результаты и анализ существующих публикаций указывают на необходимость дальнейшего поиска ФР развития стеноза коронарных артерий у больных РА с целью своевременной диагностики и профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых катастроф.

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 одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*

[Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].

2. Yazdanyar A, Wasko MC, Kraemer KL, Ward MM. Perioperative all-cause mortality and cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: comparison with unaffected controls and persons with diabetes mellitus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2429–37. doi: 10.1002/art.34428

3. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
4. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1996-2001. doi: 10.1136/ard.2009.126128
5. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016
6. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
7. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402-11. doi: 10.1002/art.20853
8. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131-5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747. Epub 2012 Dec 18.
9. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
10. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Association of Chest Pain and Risk of Cardiovascular Disease with Coronary Atherosclerosis in Patients with Inflammatory Joint Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Nov 10;2:80. doi: 10.3389/fmed.2015.00080. eCollection 2015.
11. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):937-42. Epub 2007 Mar 15.
12. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, et al. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617. Epub 2013 Jul 25.
13. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015 Feb 21;36(8):482-9c. doi: 10.1093/eurheartj/ehu403. Epub 2014 Nov 27.
14. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 14;52(16):1335-43. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.027
15. Min JK, Dunning A, Lin FY, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849-60. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.074
16. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2645-57. doi: 10.1161/01.CIR.90.6.2645
17. Ni H, Coady S, Rosamond W, et al. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2009;157:46-52. doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.016
18. Sidney S, Rosamond WD, Howard VJ, Luepker RV. The «heart disease and stroke statistics – 2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation*. 2013;127:21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.155911
19. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2014;129:e28-292. doi: 10.1161/01.cir.0000442015.53336.12
20. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet*. 2000 Jul 22;356(9226):279-84. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02502-2
21. Chang CC, Chang ML, Huang CH, et al. Carotid intima-media thickness and plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1283-8. doi: 10.2147/CIA.S49166. Epub 2013 Sep 25.
22. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, et al. Value of high density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the veteran's affairs HDL Intervention trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2185-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000183727.90611.4f
23. Lamou-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:575-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157123
24. Watanabe H, Soderlund S, Soro-Paavonen A, et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:897-902. doi: 10.1161/01.ATV.0000209577.04246.c0
25. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):196-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.024. Epub 2010 Oct 23.
26. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov-Dec;6(6):496-523. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.001. Epub 2012 Mar 23.
27. Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R116. doi: 10.1186/ar3842
28. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):2870-9. doi: 10.1002/art.24802
29. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200493. Epub 2012 Jan 20.
30. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during Treat-To-Target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
31. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*. 1995 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
32. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation*. 2001 May 8;103(18):2283-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2283

Влияние клинико-иммунологических параметров на частоту и степень распространенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом

Гадиева Ш.Ф., Мусаев С.К.

Азербайджанский
медицинский
университет,
IV кафедра внутренних
болезней, Баку,
Азербайджан
AZ1022 Азербайджан,
Баку, ул. Бакиханова,
23

Internal Diseases
Department Four,
Azerbaijan Medical
University, Baku,
Azerbaijan
23, Bakikhanov St.,
Baku, Azerbaijan
AZ1022

Контакты: Шахла
Фатулла кызы Гадиева;
ms.shakhla@list.ru

Contact:
Shikhla Gadieva;
ms.shakhla@list.ru

Поступила 07.06.17

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения распространенности инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от клинико-иммунологических особенностей болезни.

Цель исследования — изучить связь между обсемененностью слизистой оболочки желудка (СОЖ) *H. pylori* и клинико-иммунологическими особенностями РА.

Материал и методы. В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом РА (8 мужчин и 67 женщин, возраст от 20 до 75 лет, средний возраст — $45,5 \pm 10,1$ года). Длительность заболевания составляла от 6 мес до 30 лет (в среднем $8,3 \pm 6,9$ года). Выявление *H. pylori* проводилось гистологическим методом. С этой целью всем больным была проведена ЭГДС с помощью эндоскопа PENTAXEKP 1000 (Япония). При проведении эндоскопического исследования проводилась прицельная биопсия со взятием множественных биоптатов СОЖ. Сравнивали степень обсемененности *H. pylori* у пациентов с серопозитивной и серонегативной формами болезни, а также в зависимости от наличия или отсутствия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). **Результаты и обсуждение.** По итогам нашего исследования мы можем сделать вывод, что имеется взаимосвязь между обсемененностью *H. pylori* и иммунологическими проявлениями РА. Нами была обнаружена прямая корреляция между распространением инфекции *H. pylori* и наличием АЦЦП. Также мы наблюдали тенденцию к увеличению распространения *H. pylori* у больных с серопозитивной формой болезни по сравнению с серонегативной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; гастрит; *Helicobacter pylori*.

Для ссылки: Гадиева ШФ, Мусаев СК. Влияние клинико-иммунологических параметров на частоту и степень распространенности *Helicobacter pylori* у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):634–636.

IMPACT OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS ON THE FREQUENCY AND PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gadiev Sh.F., Musaev S.K.

The article presents the results of an investigation conducted to study the prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in patients with rheumatoid arthritis (RA) in relation to the clinical and immunological features of the disease. **Objective:** to investigate an association between the gastric mucosal (GM) colonization with *H. pylori* and the clinical and immunological features of RA.

Material and methods. The investigation enrolled 75 patients (8 men and 67 women) aged 20 to 75 years (mean age, 45.5 ± 10.1 years) who were diagnosed with RA. The disease duration was 6 months to 30 years (mean 8.3 ± 6.9 years). *H. pylori* were detected by a histological method. For this purpose, all the patients underwent esophagogastroduodenoscopy using a PENTAXEKP 1000 endoscope (Japan). During endoscopic examination, targeted biopsy was performed, by taking multiple GM biopsy specimens. The degree of *H. pylori* contamination was compared in patients with seropositive and seronegative RA, as well as depending on the presence or absence of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. **Results and discussion.** The results of the investigation may lead to the conclusion that there is a relationship between the contamination with *H. pylori* and the immunological manifestations of RA. A direct correlation was found between the prevalence of *H. pylori* infection and the presence of anti-CCP antibodies. There was also a trend toward the increased spread of *H. pylori* in patients with seropositive RA as compared to those with seronegative RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; gastritis; *Helicobacter pylori*.

For reference: Gadiev ShF, Musaev SK. Impact of clinical and immunological parameters on the frequency and prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):634–636 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-634-636>

Одним из актуальных вопросов современной медицины является выяснение связи инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ревматических заболеваниях.

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что эта инфекция относится к основным причинам возникновения язвенной болезни и рака желудка [1]. Однако до сих пор до конца не выяснен вопрос о вероятной роли

инфекции *H. Pylori* в развитии эрозивно-язвенных поражений желудка у больных ревматическими заболеваниями [2]. Часть исследователей придерживаются точки зрения, что основной причиной повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Присутствие инфекции повышает риск развития эрозивно-язвенных изменений верхних отделов ЖКТ на фоне их приема (НПВП-гастропатия) по сравнению с паци-

ентами, у которых данная инфекция отсутствует [3, 4]. Другие авторы считают, что многие поражения, которые связывали с НПВП, на самом деле являются следствием инфекции *H. pylori* [5].

Некоторые авторы в своих работах отвергают вышеизложенное. Например, по их мнению, частота выявления *H. pylori* у пациентов с НПВП-гастропатией такая же, как у пациентов без НПВП-гастропатии [6–8]. Н.Т. de Leest и соавт. [7], отметили, что больные ревматоидным артритом (РА) реже являются носителями *H. pylori*, а НПВП обладают антимикробными свойствами. Наконец, ряд исследователей в своих наблюдениях пришли к выводу, что у больных РА при наличии *H. pylori* глубокие поражения СОЖ встречаются реже, чем при наличии инфекции. Можно думать, что наличие *H. pylori* является предиктором эффективности антисекреторных препаратов [9, 10].

На первый взгляд, негативное воздействие на СОЖ инфекции *H. pylori* и противовоспалительной терапии должно суммироваться. Однако существует мнение о парадоксальном влиянии *H. pylori* на развитие НПВП-гастропатий, которое заключается в том, что данный микроорганизм вызывает местное воспаление и тем самым способствует повышению продукции цитопротективных простагландинов, что в свою очередь должно уменьшать негативное влияние НПВП на СОЖ [11].

Известно, что колонии *H. pylori*, накапливаясь в кардиальном отделе желудка, оказывают существенное негативное влияние на нижний пищеводный сфинктер, способствуя повреждению слизистой оболочки (СО) пищевода и развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Показано, что после эрадикации *H. pylori* симптомы ГЭРБ развиваются у 37% больных, а при безуспешной эрадикации — лишь у 13% [12]. Результаты других исследований показали, что сразу после проведения эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью в 100% случаев наблюдается появление изжоги. Эндоскопически у 53% таких больных были выявлены признаки рефлюкс-эзофагита, а у 17% — эрозивный эзофагит [13].

Также надо отметить, что *H. pylori* не может жить в атрофированной СОЖ. Долгое пребывание *H. pylori* в СО антрального отдела, который является излюбленной локализацией этого микроорганизма, приводит к ее атрофии. Поэтому бактерии постепенно перемещаются в зону неповрежденной СОЖ, что приводит к антро-кардиальной экспансии гастрита. В результате этого уменьшается количество париетальных клеток и постепенно снижается кислотность желудочного сока. Таким образом, гастрит, вызванный *H. pylori*, сначала повышает кислотность, потом снижает ее до нормальных значений, а после того, как СО атрофируется, отмечается дальнейшее снижение и полное исчезновение кислотности, что является благоприятной средой для развития рака желудка [14].

Цель исследования — изучить связь между обсемененностью СОЖ *H. pylori* и клинико-иммунологическими особенностями ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы

Исследование было выполнено на клинической базе IV кафедры внутренних болезней отделения ревматологии и гастроэнтерологии Учебно-терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета.

В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом РА (8 мужчин, 67 женщин), возраст от 20 до 75 лет,

средний возраст — $45,5 \pm 10,1$ года. Длительность заболевания составляла от 6 мес до 30 лет (в среднем — $8,3 \pm 6,9$ года). Диагноз был установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., а также на основании клинических, рентгенологических, иммунологических методов исследования.

Критериями включения пациентов в исследование были: достоверный диагноз РА, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии внутренних органов с функциональной недостаточностью, отсутствие в анамнезе патологии со стороны верхних отделов ЖКТ, отсутствие противопоказаний к проведению эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Выявление *H. pylori* проводилось гистологическим методом. С этой целью всем больным была проведена ЭГДС с помощью эндоскопа PENTAXEKP 1000 (Япония). При проведении эндоскопического исследования проводилась прицельная биопсия с взятием множественных биоптатов СОЖ из антрального отдела и тела желудка. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по стандартному протоколу и окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. С целью выявления *H. pylori* использовали окраску по Гимзе. На основании данных гистологического исследования оценивали степень обсемененности СОЖ этим микроорганизмом: низкая (+), средняя (++) и высокая (+++).

У всех 75 больных нами была изучена связь обсемененности *H. pylori* с наличием или отсутствием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Для определения степени сопряженности между качественными признаками исследуемых групп был применен тетрафорический и полихорический анализ χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании биоптатов СОЖ наличие *H. pylori* было отмечено практически у всех больных (у 74 из 75). При этом низкая степень обсемененности была выявлена у 11 (14,7%), средняя — у 45 (60,8%) и высокая — у 18 (24,3%) больных.

По результатам нашего исследования можно сказать, что у больных РА причиной поражения СОЖ во многом является *H. pylori*. Высокий уровень инфицированности этим микроорганизмом можно объяснить нарушением

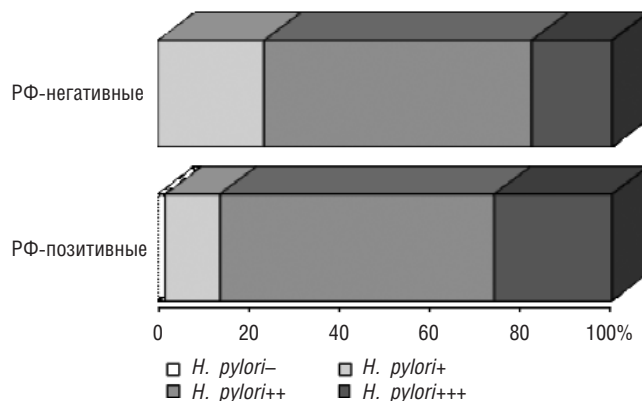


Рис. 1. Обсемененность *H. pylori* в зависимости от серопозитивности или серонегативности по РФ

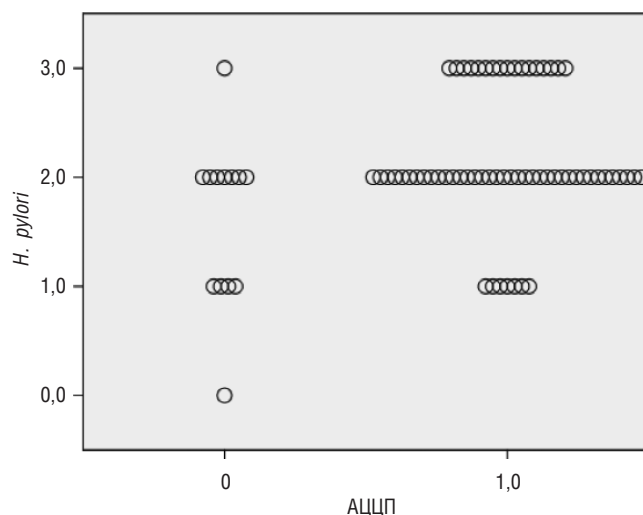


Рис. 2. Зависимость обсемененности *H. pylori* от наличия АЦЦП

формирования иммунитета, что связано с иммунными нарушениями, свойственными аутоиммунным заболеваниям, а также с негативным влиянием иммуносупрессивных препаратов.

Из 75 пациентов 17 (22,7%) были серонегативны, 58 (77,3%) — серопозитивны по РФ, 13 (17,3%) — негативны, 62 (82,7%) — позитивны по АЦЦП (рис. 1, 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции. Рекомендации третьей конференции Европейской группы по изучению Нр 2005. Клиническая фармакология и терапия. 2006;(12):32-5 [Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. Recommendations of the third conference of the European Group for the Study of HP 2005. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2006;(12):32-5 (In Russ.)].
2. Boukthir S, Mrad M, Kalach A, et al. Gastric atrophy and *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol*. 2009;30(2):107-9.
3. Moriyama T, Matsumoto T, Fuehigami T, et al. Changes in *Helicobacter pylori* status in patients with rheumatoid arthritis under non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(2):111-8. doi: 10.1080/00365520310008089
4. Giral A, Erdoan M, Celikel CA, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antithrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(7):773-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03374.x
5. Brozowski T, Konturek SJ, Pawlik WW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori* in the stomach: synergism, antagonism or independence? *Gastroenterol Hepatol*. 2006;13(4):233-7.
6. Ярмолюк ТИ. Эффективность применения амизона и локальной окосуставной терапии для профилактики НПВС-гастропатии у ревматических больных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2004. 20 с. [Yarmoluk TI. *Effektivnost' primeneniya amizona i lokal'noi okosustavnoi terapii dlya profilaktiki NPVS-gastropatii u revmaticheskikh bol'nykh: Avtoref. diss. kand. med. nauk* [Efficacy of amizone and local periarticular therapy for the prevention of NSAID-gastropathy in rheumatic patients: Author's abstract. diss. cand. med. science. 2004. 20 p.].
7. De Leest HT, Steen RS, Bloemena E, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40
8. Sebesi J, Siming M, Taller A. Gastrointestinal mucosal lesions in *Helicobacter pylori* positive and negative patients treated with NSAIDs. *Digestion*. 1998;59 Suppl 3:217.
9. Бзарова ТМ, Алексеева ЕИ и др. Лечение патологии верхних отделов ЖКТ у детей с ревматическими болезнями. Вопросы современной педиатрии. 2006;(2):33-8 [Bzarova TM, Alekseeva EI, et al. Treatment of pathology of the upper gastrointestinal tract in children with rheumatic diseases. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2006;(2):33-8 (In Russ.)].
10. Smuk DS, Koutsompas AL, Mutilinau MG, et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: Cause of bystander. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1): 613-23. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.613
11. Герман ЕБ. Клинико-инструментальная и морфологическая характеристика верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ювенильном ревматоидном артрите и коррекция выявленных нарушений: Дисс. ... канд. мед. наук. Киев, 2012 [German EB. *Kliniko-instrumental'naya i morfologicheskaya kharakteristika verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta pri yuvenil'nom revmatoidnom artrite i korrektsiya vyyavlennykh narushenii: Diss. ... kand. med. nauk* [Clinical and instrumental and morphological characteristics of the upper sections of the gastrointestinal tract in juvenile rheumatoid arthritis and correction of revealed disorders: Diss. ... cand. med. sciences]. Kiev, 2012].
12. Вязникова ОА. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2008. 28 с. [Vyaznikova OA. *Sindrom dispepsii i patologiya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh revmatoidnym artritom: Avtoref. diss. kand. med. nauk* [Syndrome of dyspepsia and pathology of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis: Author's abstract. diss. ... cand. med. sciences]. Nizhnii Novgorod; 2008. 28 p.].
13. Cetts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol*. 2010;15:211.
14. Suleymanov ZM, Hidayatov AH, Musayev SR. *Helicobacter pylori* — ya bagli antral gastrit fonunda inkisaf eden onikibarmag bagirsagin xora xesteliyi. Baki: Tedris vesaiti; 2006.

Согласно проведенным расчетам, отмечалась положительная корреляция между степенью обсемененности *H. pylori* и наличием АЦЦП. Процент обсемененности *H. pylori* у АЦЦП-позитивных больных был достоверно выше, чем у АЦЦП-негативных ($r=0,31$; $p_1<0,01$, см. рис. 2).

Таким образом, по итогам нашего исследования можно сделать вывод, что распространение *H. pylori* во многом зависит от клинико-иммунологических особенностей заболевания. Мы обнаружили положительную корреляцию степени распространения *H. pylori* с наличием АЦЦП. Обсемененность *H. pylori* у АЦЦП-позитивных больных была достоверно выше, чем у АЦЦП-негативных. Кроме того, в нашем исследовании мы наблюдали тенденцию к более высокой обсемененности *H. pylori* при серопозитивной по РФ форме РА.

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.

Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом

Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия
672000 Чита, ул. Горького, 39А

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorky St., Chita 672000

Контакты: Светлана Юрьевна Царенок;
sveta-tsarenok@yandex.ru

Contact:
Stetlana Tsarenok;
sveta-tsarenok@yandex.ru

Поступила 30.08.17

Артериальная ригидность является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время рассматривается возможная связь между развитием остеопороза (ОП) и сердечно-сосудистых заболеваний. В роли патогенетических звеньев такого взаимодействия выступают цитокины, способные оказывать влияние как на костную, так и на сердечно-сосудистую систему.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между показателями жесткости артерий, уровнем цитокинов сыворотки крови и состоянием минеральной плотности кости (МПК) у женщин с ОП. Установить роль повышения концентрации цитокинов в снижении МПК и увеличении скорости пульсовой волны (СПВ) у данной категории больных.

Материал и методы. Обследовано 115 женщин в постменопаузе. МПК исследована в двух областях: поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра — при помощи рентгеновской денситометрии. СПВ на каротидно-фemorальном сегменте измерена при помощи аппланационной тонометрии. Уровень цитокинов сыворотки крови исследован методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. У женщин с остеопорозом выявлено повышение СПВ и концентрации интерлейкина 6 (ИЛ6), ИЛ8, фактора некроза опухоли α , ИЛ4, ИЛ10. Независимым фактором снижения МПК проксимального отдела бедра и увеличения СПВ является повышение уровня ИЛ6.

Ключевые слова: остеопороз; артериальная ригидность; цитокины.

Для ссылки: Царенок СЮ, Горбунов ВВ, Аксенова ТА. Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):637-640.

A RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS, CYTOKINE LEVELS,
AND BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
Tsarenok S.Yu., Gorbunov V.V., Aksenova T.A.

Arterial stiffness is an independent predictor of cardiovascular diseases. A possible link between the development of osteoporosis (OP) and cardiovascular diseases is presently being considered. Cytokines that can affect the skeletal and cardiovascular systems act as pathogenetic factors of this interaction.

Objective: to identify a relationship between the measures of arterial stiffness, the serum level of cytokines and the state of bone mineral density (BMD) in women with OP; to establish the role of elevated cytokine concentrations in lowering BMD and raising pulse wave velocity (PWV) in this category of patients.

Subjects and methods. A total of 115 postmenopausal women were examined. X-ray densitometry was used to investigate BMD in two areas: the lumbar vertebrae and the proximal femur. Carotid-femoral PWV was measured by applanation tonometry. The serum level of cytokines was investigated by enzyme immunoassay.

Results and discussion. Women with osteoporosis were found to have a higher PWV and elevated concentrations of interleukin (IL) 6, IL-8, tumor necrosis factor- α , IL-4, and IL-10. The higher level of IL-6 is an independent factor in decreasing proximal femur bone BMD and in increasing PWV.

Keywords: osteoporosis; arterial stiffness; cytokines.

For reference: Tsarenok SYu, Gorbunov VV, Aksenova TA. A relationship between arterial stiffness, cytokine levels, and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):637-640 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-637-640>

Поздними проявлениями климактерия являются остеопороз (ОП), атеросклероз и болезнь Альцгеймера, развивающиеся через 5 лет и более после начала постменопаузы [1]. Постменопаузальный ОП, который характеризуется снижением минеральной плотности кости (МПК) и ее микроархитектурной перестройкой, ведет к повышению ломкости кости и высокому риску переломов. Наряду с ОП в период постменопаузы у женщин развивается и атеросклероз. В последние десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в мире по рас-

пространенности и уровню смертности [2]. До недавнего времени они считались преимущественно «мужскими» болезнями, но по данным ряда эпидемиологических исследований установлено, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин соответствует таковому у мужчин [3]. Однако риск развития этой патологии у мужчин и женщин неодинаков в различные возрастные периоды. Так, риск ССЗ у 55-летней женщины соответствует риску у 45-летнего мужчины. Это связано, прежде всего, с гормональными изменениями в период климакса.

Разрабатываются новые методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы и прогнозирования развития ССЗ. Одним из таких методов является изучение артериальной жесткости. Увеличение жесткости сосудов ассоциируется с развитием ССЗ. Артериальная ригидность напрямую связана со скоростью пульсовой волны (СПВ), и ее увеличение рассматривается как независимый фактор риска (ФР) возникновения ССЗ [4].

В результате углубленного изучения ОП и атеросклероза появились данные о возможной патофизиологической взаимосвязи этих заболеваний [5]. В исследовании W. Browner и соавт. [6] было показано, что снижение МПК на одно стандартное отклонение повышало риск преждевременной смерти на 40%, причем непосредственной причиной летального исхода был преимущественно инсульт. В последнее время низкая МПК рассматривается как суррогатный маркер атеросклеротического процесса у пожилых женщин. У женщин с ИБС низкая МПК является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых событий [7]. Общие звенья патогенеза ОП и обусловленных атеросклерозом ССЗ объясняют наличием маркеров, которые оказывают действие на сосудистые и костные клетки. На роль связующего звена претендуют цитокины, остеопротегерин, С-реактивный белок и т. д. [5].

Системное воспаление является одним из факторов повышения артериальной жесткости [8]. Доказано, что цитокины оказывают разнонаправленное действие на костную ткань: часть из них, такие как интерлейкин 1 (ИЛ1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, активируют костную резорбцию путем повышения активности RANK [9]. Это определяет актуальность исследования взаимосвязи показателей артериальной ригидности, уровня цитокинов и МПК у женщин с ОП.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между показателями жесткости артерий, уровнем цитокинов сыворотки крови и состоянием МПК у женщин с ОП, установить роль повышения концентрации цитокинов в снижении МПК и увеличении СПВ у данной категории больных.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование 115 женщин в постменопаузе. Все они подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол №20 от 22.03.2011 г.). Всем участникам исследования проводили сбор анамнеза для выявления ФР ОП, антропометрическое исследование, рентгеновскую остеоденситометрию на аппарате CHALLENGER (DMS-APELEM, Франция). МПК исследовали в двух областях — в поясничных позвонках L_{1-4} и проксимальном отделе бедра. СПВ измеряли на каротидно-фemorальном сегменте при помощи аппарата SphygmoCor (Австралия). Концентрацию цитокинов: ИЛ1 β , ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ФНО α — в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Использованы наборы для ИФА производителей: Biomedica, Bender Medsystems (Австрия), «Вектор-Бест» (Россия). Статистический анализ проведен при помощи программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических критериев: Вальда–Вольфовица, ранговой корреляции Спирмена, сравнение дискрет-

ных величин с использованием критерия χ^2 . Для выявления независимых детерминант снижения МПК и повышения СПВ выполнен многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Критерии включения в исследование: документально подтвержденная менопауза, возраст старше 50 лет. Критерии исключения: заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет, онкологические заболевания, вторичные формы ОП, заболевания дыхательной системы с развитием сердечно-сосудистой системы с развитием сердечной недостаточности III–IV классов по NYHA. Пациентки были разделены на две группы: первую группу составили женщины, у которых на момент обследования не был выявлен ОП ($n=63$), во вторую группу включили женщин с ОП ($n=52$). Диагноз ОП был поставлен на основании данных анамнеза (малотравматичный перелом типичной локализации, возникший в возрасте старше 50 лет) и рентгеновской денситометрии (значение Т-критерия $-2,5$ и ниже).

Поскольку артериальная ригидность зависит от многих факторов, в том числе традиционных ФР ССЗ, нами проведено сравнение распространенности ФР в исследуемых группах. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте артериальной гипертензии, ожирения, курения, наследственности по ССЗ, уровню общего холестерина и его фракций. Пациентки с наличием артериальной гипертензии принимали антигипертензивные препараты основных классов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы АТ1-рецепторов, бета-блокаторы, антагонисты кальция. Статистически значимых различий, связанных с приемом препаратов, в группах не установлено; у всех пациенток на момент обследования были достигнуты целевые показатели артериального давления. При проведении денситометрии ожидаемо выявлено, что у женщин с ОП МПК в поясничных позвонках по Т- и Z-критерию была ниже, чем в группе сравнения. Аналогичная тенденция наблюдалась и в проксимальном отделе бедра: в группе с ОП МПК в шейке бедра (ШБ) и в проксимальном отделе бедра (ПОБ) была ниже, чем в группе практически здоровых женщин в постменопаузе (табл. 1).

Результаты и обсуждение

При анализе артериальной ригидности выявлено, что медиана СПВ на каротидно-фemorальном сегменте в группе пациенток с ОП была на 0,9 м/с выше, чем в 1-й группе (9,55 [7,95; 11,5] м/с и 8,65 [7,7; 10,8] м/с соответственно; $p=0,00004$). Аорта является сосудом эластического типа и обладает выраженными демпфирующими свойствами, имеет самую низкую СПВ. С возрастом, а также при различных заболеваниях увеличение жесткости сосудистой стенки максимально выражено в аорте. Установлено, что жесткость артерий, оцениваемая по СПВ, служит независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от ССЗ в различных популяциях. Жесткость аорты сохраняет свое значение прогностического ФР развития ИБС даже после коррекции по Фрамингемской шкале риска. Предполагают, что она несет дополнительное значение по отношению к комбинации ФР [10]. Имеется ряд исследований, в которых выявлена связь между жесткостью артерий и показателями минерального обмена. Так, в работе Ф.Т. Агеева и соавт. [11] было показано, что СПВ на ка-

ротидно-фemorальном сегменте была статистически значимо выше в группе женщин с ОП. Кроме того, авторами установлено, что МПК шейки бедра является независимой детерминантой жесткости артерий. В исследовании И.А. Скрипниковой и соавт. [12] получены аналогичные данные относительно повышения СПВ на каротидно-фemorальном сегменте в группе женщин с ОП. Однако авторами не было установлено независимой связи МПК и СПВ. Таким образом, полученные нами данные относительно повышения СПВ у женщин с ОП согласуются с результатами других исследований.

При изучении концентрации цитокинов сыворотки крови выявлено, что у женщин с ОП уровни ИЛ1 β и ИЛ4 в сыворотке крови не отличались от показателей группы сравнения. В то же время содержание таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ6 и ИЛ8, при ОП было достоверно выше, чем у практически здоровых лиц (табл. 2).

В норме ФНО α играет важную роль в процессах иммунорегуляции, его гиперпродукция индуцирует костную резорбцию [13]. В нашем исследовании различие между группами по концентрации данного цитокина было статистически достоверным, однако, учитывая его небольшую величину, можно предположить, что оно является клинически незначимым. В патогенезе ССЗ имеет значение ИЛ6. Среди его эффектов следует отметить участие в развитии системного воспаления, стимуляции синтеза острофазовых белков, активации эндотелиальных клеток, а также прокоагулянтную активность [14]. По влиянию на сердечно-сосудистую и костную системы ИЛ6 сходен с ФНО α . В исследовании О.Б. Ершовой и соавт. [15] наблюдалась тенденция к повышению концентрации ИЛ6 в группе пациентов с остеопенией и ОП (различия недостоверны). Как и обсуждаемые нами выше провоспалительные цитокины, ИЛ8 оказывает влияние на развитие и прогрессирование ССЗ. В исследовании Т. Inoue и соавт. [16] увеличение концентрации ИЛ8 было расценено в качестве предиктора кардиоваскулярных событий, независимо от уровня других изучавшихся цитокинов и С-реактивного белка. В доступной литературе мы не нашли данных относительно действия данного цитокина на костную ткань. Можно предположить, что, являясь провоспалительным цитокином, ИЛ8 может усиливать резорбцию костной ткани. В настоящем исследовании при ОП уровень противовоспалительного цитокина — ИЛ10 — значимо выше, чем в контроле. Вероятно, повышение его концентрации в сыворотке крови у женщин с ОП носит компенсаторный характер. При изучении влияния цитокинов на исходы после переломов проксимального отдела бедра выявлено, что повышение уровней ИЛ10 и ИЛ6 было предиктором смертности через год после данного события [17]. Имеются данные о том, что уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе выше, чем до менопаузы [18]. Для оценки влияния ИЛ на потерю костной ткани в постменопаузальном периоде было проведено исследование [19], результаты которого свидетельствуют, что при повышении уровней ИЛ6, ФНО α и количества лейкоцитов потеря МПК через 1 год в позвоночнике, бедренной кости и всем теле была достоверно больше, чем при нормальных значениях этих показателей. Таким образом, на сегодняшний день имеются данные об участии цитокинов в развитии ОП. В доступной литературе мы не нашли исследова-

ний, посвященных взаимосвязи концентрации цитокинов, артериальной ригидности и МПК при постменопаузальном ОП.

С целью выявления независимых детерминант повышения СПВ на каротидно-фemorальном сегменте и снижения МПК нами проведен многофакторный регрессионный анализ. Поскольку цель нашего исследования состояла в определении роли изучаемых цитокинов в снижении МПК и повышении СПВ, в регрессионную модель включили показатели их концентрации в сыворотке крови. Выявлено, что увеличение концентрации ИЛ6 является независимым ФР повышения СПВ ($\beta=0,34$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,47; $p=0,04$). Кроме того, установлено, что повышение концентрации данного цитокина является независимой детерминантой низкой МПК шейки бедра ($\beta=0,93$; 95% ДИ 0,79–1,06; $p=0,025$). А для поясничных позвонков независимой детерминантой низкой МПК является ИЛ1 β ($\beta=0,72$; 95% ДИ 0,66–0,97; $p=0,015$).

Таблица 1 Клиническая характеристика пациенток

Показатель	1-я группа, женщины без ОП (n=63)	2-я группа, женщины с ОП (n=52)	p
Возраст, годы, М $\pm$ SD	69,4 $\pm$ 8,1	68,7 $\pm$ 8,8	0,8
Рост, см, М $\pm$ SD	159,1 $\pm$ 5,3	156,4 $\pm$ 6,1	0,01
Масса тела, кг, М $\pm$ SD	72,7 $\pm$ 12,6	73,1 $\pm$ 11,8	0,008
ИМТ, кг/м ² , М $\pm$ SD	27,9 $\pm$ 3,5	29,5 $\pm$ 4,6	0,48
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (26,9)	15 (28,8)	0,82
Курение, n (%)	6 (9,5)	7 (13,5)	0,5
Наследственность по ССЗ, n (%)	3 (4,76)	4 (7,69)	0,51
Ожирение, n (%)	15 (23,8)	18 (34,6)	0,2
Общий ХС, ммоль/л, М $\pm$ SD	5,2 $\pm$ 1,0	5,39 $\pm$ 1,1	0,68
ХС ЛПНП, ммоль/л, М $\pm$ SD	3,35 $\pm$ 0,98	3,44 $\pm$ 1,02	0,79
ХС ЛПВП, ммоль/л, М $\pm$ SD	1,18 $\pm$ 0,2	1,14 $\pm$ 0,2	0,55
ТГ, ммоль/л, М $\pm$ SD	1,62 $\pm$ 0,83	1,36 $\pm$ 0,39	0,28
Индекс атерогенности, М $\pm$ SD	3,7 $\pm$ 1,15	3,77 $\pm$ 1,17	0,92
BMD L ₁₋₄ , г/см ² , М $\pm$ SD	0,996 $\pm$ 0,212	0,955 $\pm$ 0,233	0,00003
Z-критерий L ₁₋₄ , SD, М $\pm$ SD	0,90 $\pm$ 1,32	0,34 $\pm$ 1,71	0,0001
T-критерий L ₁₋₄ , SD, М $\pm$ SD	-0,38 $\pm$ 1,21	-0,93 $\pm$ 1,88	0,008
МПКТ ШБ, г/см ² , М $\pm$ SD	0,756 $\pm$ 0,163	0,712 $\pm$ 0,215	0,0001
Z-критерий ШБ, SD, М $\pm$ SD	0,93 $\pm$ 1,6	0,90 $\pm$ 1,2	0,00001
T-критерий ШБ, SD, М $\pm$ SD	-0,3 $\pm$ 1,6	-0,8 $\pm$ 1,8	0,000017
МПКТ ПОБ, г/см ² , М $\pm$ SD	0,857 $\pm$ 0,188	0,808 $\pm$ 0,166	0,000001
Z-критерий ПОБ, SD, М $\pm$ SD	3,3 $\pm$ 2,2	2,7 $\pm$ 1,3	0,00005
T-критерий ПОБ, SD, М $\pm$ SD	1,19 $\pm$ 1,45	1,0 $\pm$ 1,5	0,00001

Таблица 2 Содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Цитокин	1-я группа – женщины без ОП (n=63)	2-я группа – женщины с ОП (n=52)
ИЛ1 β	2,78 [0,67; 6,51]	2,54 [0,75; 3,44] ($p=0,41$)
ИЛ4	3,75 [1,75; 7,53]	4,0 [0,89; 5,05] ($p_{2-3}=0,22$)
ИЛ6	3,2 [1,16; 5,03]	3,85 [1,6; 8,82] ($p=0,00055$)
ИЛ8	10,09 [6,35; 34,28]	18,6 [7,45; 36,77] ($p<0,00001$)
ИЛ10	3,81 [0,1; 9,36]	6,45 [3,33; 9,84] ($p=0,01$)
ФНО α	2,17 [0,22; 3,48]	2,61 [1,47; 4,48] ($p=0,008$)

Выводы:

1. Выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα — и противовоспалительного цитокина ИЛ10 в сыворотке крови пациенток с ОП.
2. У женщин с ОП СПВ на каротидно-феморальном сегменте была выше на 0,9 м/с по сравнению с практически здоровыми женщинами.
3. ИЛ6 является независимым фактором увеличения СПВ и снижения МПК ПОБ.

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник ВП, Ильина ЛМ. Особенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и роль половых гормонов. Климатерий. 2007;(3):4 [Smetnik VP, Il'ina LM. Features of risk factors for cardiovascular disease in women and the role of sex hormones. *Klimakteriy*. 2007;(3):4 (In Russ.)].
2. Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):5-10 [Shal'nova SA, Deyev AD. Mortality trends in Russia at the beginning of the 21st century according to official statistics. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6):5-10 (In Russ.)].
3. Прохорович ЕА, Ткачева ОН, Адаменко АН, Шумбутова АЮ. Артериальная гипертензия у женщин репродуктивного возраста. Русский медицинский журнал. 2007;15(20):1440-2 [Prokhorovich EA, Tkacheva ON, Adamenko AN, Shumbutova AYU. Arterial hypertension in women of reproductive age. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(20):1440-2 (In Russ.)].
4. Милягина ИВ. Клиническое значение определения эластических свойств сосудов и уровней артериального давления в различных сосудистых бассейнах у больных артериальной гипертензией. Автореф. дисс. ... докт. меж. наук. Смоленск; 2008. 42 с. [Milyagina IV. *Klinicheskoye znachenie opredeleniya elasticheskikh svoystv sosudov i urovney arterial'nogo davleniya v razlichnykh sosudistyykh basseynakh u bolnykh arterial'noy gipertenziyey*: Avtoreferat diss. ... dokt. med. nauk [Clinical significance of determining the elastic properties of blood vessels and blood pressure levels in various vascular pools in patients with arterial hypertension. Author's abstract. diss. ... Doct. med. science]. Smolensk; 2008. 42 p.]
5. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*. 2004;23(1):1-10. doi: 10.1385/endo.23:1:01
6. Browner WS, Sooley DG, Vogt TM. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet*. 1991;338:335-8. doi: 10.1016/0140-6736(91)90489-c
7. Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005;20(11):1912-20. doi: 10.1359/JBMR.050711
8. Князева ЛИ, Шишова АС, Степченко МА. Динамика показателей иммунного статуса и ригидности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с ожирением. Фундаментальные исследования. 2012;7(2):338-43. [Knyazeva LI, Shishova AS, Stepchenko MA. Dynamics of indices of immune status and rigidity of the vascular wall in patients with arterial hypertension with obesity. *Fundamental'nyye Issledovaniya*. 2012;7(2):338-43 (In Russ.)].
9. McLeanRR Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7(4):134-9. doi: 10.1007/s11914-009-0023-2
10. Кремнева ЛВ, Шалаев СВ. Липопротеины низкой плотности и воспаление как факторы риска ИБС. Плейотропные эффекты статинов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2003;(3):36-9 [Kremneva LV, Shalaye SV. Lipoproteins of low density and inflammation as risk factors for coronary heart disease. Pleiotropic effects of statins in the prevention of cardiovascular complications. *Klinicheskaya Farmakologiya i Farmakoterapiya*. 2003;(3):36-9 (In Russ.)].
11. Агеев ФТ, Баринова ИВ, Середина ЕМ и др. Остеопороз и жесткость артерий: исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2013;53(6):51-8 [Ageev FT, Barinova IV, Seredenina EM, et al. Osteoporosis and arterial stiffness: a study of 103 women with moderate and low risk of developing complications of cardiovascular disease. *Kardiologiya*. 2013;53(6):51-8 (In Russ.)].
12. Скрипникова ИА, Алиханова НА, Ткачева ОН и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Остеопороз и остеопатии. 2015;(3):13-7 [Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Mineral bone density and the state of the vascular wall, depending on the status of replicative cell aging in postmenopausal women. *Osteoporoz i Osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy*. 2015;(3):13-7 (In Russ.)].
13. Ouchi Y, Akashita M, de Souza AC, et al. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification-reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann NY Acad Sci*. 1993;(676):297-307. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38743.x
14. Manna DL, Young JB. Basic mechanism in congestive heart failure. Recognising the role proinflammatory cytokines. *Chest*. 1994;105:897-904. doi: 10.1378/chest.105.3.897
15. Ершова ОБ, Баранов АА, Новикова ИВ и др. Уровень ИЛ-6 и интерлейкина-17 у женщин в постменопаузе: связь с показателями минеральной плотности костной ткани и кардиоваскулярной патологией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2012;17(2):71-2 [Ershova OB, Baranov AA, Novikova IV, et al. The level of IL-6 and interleukin-17 in postmenopausal women: a relationship with indicators of bone mineral density and cardiovascular pathology. *Vestnik Ivanovskoy Medicinskoy Akademii*. 2012;17(2):71-2 (In Russ.)].
16. Inoue T, Komoda H, Nokana M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patient with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):319-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.012
17. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. IL-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:929-79. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622
18. Pfeilschifter J, Köditz R, Pföhl M, et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Rev*. 2002;23:90-119. doi: 10.1210/edrv.23.1.0456
19. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS, et al. Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. *J Clin Densitom*. 2010 Jul-Sep;13(3):277-82. doi: 10.1016/j.jocd.2010.04.003

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.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачам рентгенологам НУЗ ДКБ на станции Чита-2 М.П. Терешкову и Е.С. Паниной за проведение денситометрии, заведующему биохимической лабораторией НИИ молекулярной медицины П.П. Терешкову за проведение лабораторной части исследования.

Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин

Васильева А.О., Шестерня П.А., Петрова М.М.

ФГБОУ ВО
«Красноярский
государственный
медицинский
университет имени
профессора
В.Ф. Войно-
Ясенецкого»
Минздрава России,
Красноярск, Россия
660022 Красноярск,
ул. Партизана
Железняк, 1

Professor V.F. Voyno-
Yasensky Krasnoyarsk
State Medical University,
Ministry of Health of
Russia, Krasnoyarsk,
Russia
1, Partisan Zheleznyak
St., Krasnoyarsk 660022

Контакты: Павел
Анатольевич
Шестерня;
shesternya75@mail.ru

Contact:
Pavel Shesternya;
shesternya75@mail.ru

Поступила 15.11.17

Частота расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) значительно превышает общепопуляционный уровень. Известна взаимосвязь РТДС с интенсивностью боли, активностью заболевания, выраженностью функциональных ограничений. Однако большинство имеющихся работ ограничено рамками определенного заболевания.

Цель исследования — изучить ассоциацию РТДС с характеристикой суставного синдрома вне нозологического подхода.

Материал и методы. В исследование включено 38 женщин в возрасте старше 18 лет с различными РЗ, с сохранной репродуктивной функцией, находящихся на лечении в круглосуточном стационаре и не имеющих других клинически значимых заболеваний. Все пациенты были разделены на две подгруппы: 1) с преимущественным поражением суставов кистей и 2) с поражением суставов другой локализации. У всех больных оценивались активность заболевания (DAS-28-COЭ, ASDAS-COЭ), боль по визуальной аналоговой шкале, функциональный статус (HAQ). Для выявления РТДС использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), а также шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) и депрессии (HAM-D).

Результаты и обсуждение. Частота тревожных расстройств по HADS составила 44,7%, по шкале Гамильтона — 34,2%; депрессий — 34,2 и 60,5% соответственно. Клинически выраженный уровень тревоги по HADS (11+) в 1-й подгруппе выявлялся в 5 раз чаще (30,0%), чем во 2-й подгруппе (5,5%); а по шкале HAM-A (18+) — вдвое чаще: 45,0 и 22,2% соответственно. Частота клинически значимой депрессии по HADS (11+) и HAM-D (14+) составила в подгруппе 1 соответственно 30,0 и 40,0%, а в подгруппе 2 — 11,1 и 16,7%. Вероятность развития тяжелых степеней депрессии (HAM-D 19+) при поражении суставов кистей была вдвое выше (отношение шансов — 2,2; 95% доверительный интервал 1,51–3,19), чем при другой локализации артрита.

Таким образом, данное исследование подтверждает высокую частоту РТДС у больных РЗ. Одной из наиболее уязвимых категорий являются женщины репродуктивного возраста с поражением суставов кисти.

Ключевые слова: тревога; депрессия; HADS; шкала Гамильтона; артрит.

Для ссылки: Васильева АО, Шестерня ПА, Петрова ММ. Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):641-646.

ASSOCIATION BETWEEN ANXIETY-DEPRESSIVE SPECTRUM DISORDERS AND JOINT DISEASE IN WOMEN

Vasilyeva A.O., Shesternya P.A., Petrova M.M.

The frequency of anxiety-depressive spectrum disorders (ADSDs) in patients with rheumatic diseases (RDs) is much higher than that in the general population. ADSDs are known to be associated with pain intensity, disease activity, and functional limitations. However, the majority of available papers are limited by the framework of a certain disease.

Objective: to investigate the association of ADSDs with the characteristics of joint damage beyond the nosological approach.

Subjects and methods. The investigation enrolled 38 women aged 18 years and older who had different RDs and preserved reproductive function, were treated at round-the-clock hospitals, and had no clinically significant comorbid diseases. All the patients were divided into two subgroups: 1) those with predominant hand joint injury and 2) those with joint involvement at other sites. All the patients were evaluated for disease activity (DAS-28-ESR, ASDAS-ESR), pain (visual analogue scale), and functional status (HAQ). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to detect ADSDs and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and the Hamilton Depression Rating Scale were employed to rate the severity of anxiety and depression, respectively.

Results and discussion. The frequency of anxiety disorders evaluated through the HADS and the HAM-A was 44.7 and 34.2%, that of depressions was 34.2 and 60.5% respectively. The clinically evident level of HADS anxiety (11+) in Subgroup 1 was detected 5 times more frequently (30.0%) than in Subgroup 2 (5.5%); and that of HAM-A anxiety (18+) was twice as often: 45.0 and 22.2%, respectively. The frequency of clinically significant depression according to HADS (11+) and HAM-D (14+) in Subgroup 1 was 30.0 and 40.0%, and that in Group 2 was 11.1 and 16.7% respectively. The probability of severe depressions (HAM-D 19+) in hand joint injury was twice higher (odds ratio, 2.2; 95% confidence interval, 1.51–3.19) than in arthritis at various sites.

Thus, this investigation provides evidence for the high frequency of ADSDs in patients with RDs. Reproductive-aged women with hand joint injury are one of the most vulnerable groups.

Keywords: anxiety; depression; HADS; Hamilton Scale; arthritis.

For reference: Vasilyeva AO, Shesternya PA, Petrova MM. Association between anxiety-depressive spectrum disorders and joint disease in women. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):641-646 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-641-646>

Психическое здоровье человека и важнейшая роль ментальных расстройств являются одной из наиболее острых проблем медицины XXI в. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество страдающих от депрессии и/или тревожных расстройств за период с 1990 по 2015 г. возросло почти на 50% — с 416 до 615 млн человек [1]. Социально-экономическое бремя тревоги/депрессии делает это направление приоритетным не только с точки зрения повышения эффективности системы здравоохранения, но и для общества в целом. Фармакоэкономический анализ инвестиций в лечение депрессии и тревожных расстройств демонстрирует четырехкратную окупаемость [2].

В крупнейшем систематическом обзоре исследований, опубликованных до 2009 г., распространенность тревожных расстройств в популяции в среднем составляет 7,3 [4,8; 10,9]%, а депрессий — 4,7 [4,4; 5,0]% [3, 4]. За последние десятилетия в России было проведено несколько крупных эпидемиологических исследований, в которых изучался данный вопрос. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в Российской Федерации) среди неорганизованного населения десяти регионов в возрасте от 25 до 64 лет выявлена высокая распространенность тревожных (46,3%) и депрессивных (25,6%) расстройств, более трети из которых были клинически выраженными [5].

Совершенно очевидно значительное количество факторов, влияющих на возникновение и выраженность расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС). По данным большинства исследований, отмечается превалирование РТДС у женщин и нарастание их частоты с возрастом. Помимо медицинских факторов, таких как интенсивность и продолжительность боли, госпитализация, частота обращений за медицинской помощью, коморбидность, неблагоприятный прогноз заболевания, наличие функциональных ограничений, самостоятельное значение имеют уровень образования, финансовый статус, семейное положение и др. [6–8].

Ревматические заболевания (РЗ) нередко сопровождаются хроническим болевым синдромом и могут приводить к потере профессиональных навыков, инвалидизации и социальной дезадаптации человека. Частота РТДС при различных РЗ имеет достаточно большой разброс, превышая общепопуляционный уровень в 10–15 раз и достигая при ревматоидном артрите 89,0–93,6% [9, 10].

По данным современных исследований, сочетание РЗ и депрессивных расстройств невозможно полностью

объяснить исключительно причинно-следственными связями. В наибольшей мере взаимоотношения РЗ и депрессии определяются такими понятиями, как общая «точка сбой» и резонансное реагирование нейроириммунной и нейроэндокринной систем при воздействии хронического стресса. Наибольшее внимание в связи с этим привлекает диатез-стрессовая модель, активно разрабатываемая в последние годы, которая позволяет выделить общие патогенетические механизмы развития РЗ и депрессии — дистресс на фоне предрасположенности [11]. С одной стороны, высокий уровень провоспалительных цитокинов, выступающих в роли эндогенных стрессоров и нарушающих нейротрансмиссию основных моноаминов — серотонина и дофамина, приравнивает РЗ к хроническому стрессу, что с клинической точки зрения способствует дезадаптации, ассоциируется с хронизацией боли и развитием РТДС. С другой — хронический стресс и депрессия сопровождаются дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушением регуляции иммунного ответа и системным воспалением [12].

Обязательная оценка психического статуса больного РЗ регламентирована рекомендациями Ассоциации ревматологов России [13]. Выявление и своевременное лечение РТДС при РЗ имеют большое значение, обусловленное множественным негативным влиянием тревоги/депрессии на течение и исходы заболевания — ухудшением функционального статуса, снижением эффективности терапии, значительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [12, 14]. Однако число исследований, посвященных данной проблематике, в нашей стране значительно меньше, чем за рубежом; большинство работ ограничиваются рамками определенного заболевания, а в реальной клинической практике психосоматический подход фактически игнорируется [15]. Представленное исследование базируется на гипотезе ассоциации РТДС с особенностями поражения суставов вне нозологического подхода.

Материал и методы

В наше исследование включались больные РЗ, у которых можно было предположить наибольшую частоту и выраженность РТДС. Однородность выборки была обеспечена жесткими критериями включения: женский пол, возраст старше 18 лет, сохранность репродуктивной функции; все пациенты были госпитализированы в круглосуточный стационар (ревматологическое отделение КМКБ №20 им. И.С. Берзона, Красноярск), обследование прово-

Таблица 1 Структура госпитализаций в круглосуточный стационар (женщины 18–50 лет)

Нозология (код МКБ-10)	Число госпитализаций (законченных случаев) по данным ТФОМС/КМКБ №20		Доля госпитализаций в КМКБ №20 2015/2016, %	Число пациентов, включенных в исследование
	2015	2016		
РА (M05–06)	136 / 72	104 / 54	52,9 / 51,9	21
ПсА (M07)	24 / 11	28 / 20	45,8 / 71,4	3
АС (M45)	23 / 4	26 / 14	17,4 / 53,8	6
РеА (M02)	74 / 41	66 / 36	55,4 / 54,5	0
НДА (M13)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	8
Всего...	257 / 129	224 / 124	50,2 / 55,4	38

Примечание. РА — ревматоидный артрит, ПсА — псориатический артрит, АС — анкилозирующий спондилит, РеА — реактивный артрит, НДА — недифференцированный артрит.

дилось в первые 3 дня пребывания в стационаре. Исключались пациенты, имевшие известные психические и неврологические расстройства, острые и хронические заболевания, которые могли бы повлиять на результаты тестирования (стенокардия II–IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии, бронхообструктивные заболевания, хроническая болезнь почек, гипер/гипотиреоз и др.), а также госпитализированные по любой причине в течение предшествующего года. Все пациенты участвовали в исследовании добровольно, только после подписания информированного согласия. Научная работа одобрена этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол №73 от 16.12.2016 г.).

В табл. 1 представлены статистические данные территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС), единственного в Красноярском крае специализированного ревматологического стационара КМКБ №20 им. И.С. Берзона и число пациентов, включенных в исследование.

Ежегодно более половины госпитализаций вышеозначенной когорты пациентов приходится на ревматологическое отделение КМКБ №20 им. И.С. Берзона: в 2015 г. – 50,2%, в 2016 г. – 55,4%. Однако в течение 8 мес (с 01.12.2016 г. по 01.08.2017 г.) в наше исследование было включено лишь 38 больных, наиболее существенными лимитирующими факторами оказались ранняя менопауза и коморбидность больных РЗ. Наличие пациентов с диаг-

нозом НДА в нашем исследовании обусловлено, вероятно, ранними сроками включения (в первые 3 дня госпитализации).

Средний возраст исследуемых составлял $36,2 \pm 9,4$ года, длительность заболевания – в среднем $6,5 \pm 6,2$ года. Активность заболевания устанавливалась согласно рекомендованным индексам с использованием при расчетах СОЭ: у больных РА и периферической формой ПсА – DAS28 (Disease Activity Score 28), при других спондилоартритах – ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Оценка качества жизни и выраженность функциональных ограничений определялись по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire) [13, 16].

Подавляющее большинство включенных в исследование больных имели высокую или умеренную активность заболевания. Крайне важным обстоятельством является трудоспособность всех респондентов, несмотря на имевшуюся у 21,1% инвалидность. Детальная характеристика исследуемой группы представлена в табл. 2.

Для выявления РТДС нами использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и полуструктурированное интервью по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HAM-A) и депрессии (HAM-D) [13]. По опроснику HADS оценивали подшкалы «тревога» и «депрессия»:

Таблица 2 Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Критерии	Общая группа	Подгруппа 1 – «Кисть»	Подгруппа 2 – «Не кисть»	p, подгруппы 1 и 2
Нозология, n (%):				
РА	21	15 (71,4)	6 (28,6)	–
ПсА	3	2 (66,7)	1 (33,3)	
АС	6	1 (16,7)	5 (83,3)	
НДА	8	2 (25,0)	6 (75,0)	
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$36,3 \pm 9,5$	$39,2 \pm 9,4$	$33,1 \pm 8,8$	0,055
Длительность заболевания, годы, $M \pm \sigma$	$6,5 \pm 6,2$	$6,5 \pm 6,3$	$6,6 \pm 6,3$	0,942
Функциональный класс, n (%):				
II	31	15 (48,4)	16 (51,6)	0,450
III	6	4 (66,7)	2 (33,3)	
IV	1	1 (100)	0	
HAQ, n (%):				
0–0,49	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,393
0,5–2,49	20	14 (70,0)	6 (30,0)	
2,5–3,0	2	2 (100)	0	
Активность заболевания, n (%):				
низкая	5	1 (20,0)	4 (80,0)	0,221
умеренная	14	7 (50,0)	7 (50,0)	
высокая/очень высокая	19	12 (63,2)	7 (36,8)	
Интенсивность боли (ВАШ), n (%):				
минимальная (0–20 мм)	6	1 (16,7)	5 (83,3)	0,055
значительная (21–60 мм)	32	19 (59,4)	13 (40,6)	
выраженная (61–100 мм)	10	7 (70,0)	3 (30,0)	
Лечение*, n (%):				
НПВП	36	20 (55,6)	16 (44,4)	0,489
ГК	11	8 (72,7)	3 (27,3)	0,357
БПВП	24	17 (70,8)	7 (29,2)	0,004
ГИБП	8	2 (25,0)	6 (75,0)	0,357

Примечание. * НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, БПВП – базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

норма – отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии (0–7 баллов), субклинически выраженная тревога/депрессия (8–10 баллов), клинически выраженная тревога/депрессия (11 баллов и выше). По шкале HAM-A интерпретация итогового результата проводилась следующим образом: ≤17 баллов – отсутствие тревоги, 18–24 балла – тревожное расстройство средней выраженности, ≥25 баллов – тяжелая тревога, близкая к панической атаке. По шкале HAM-D выделялись следующие суммарные ранги: 0–7 баллов – норма, 8–13 баллов – легкое, 14–18 – средней степени, 19–22 – тяжелое, 23 балла и более – крайне тяжелое депрессивное расстройство.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы SPSS 22.0. Количественные признаки представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ), медианы (Me) и квартилей [25-й; 75-й перцентили]; качественные признаки – в виде процентных долей. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью проверки нулевой гипотезы с использованием непараметрического рангового критерия Манна–Уитни. Для дихотомических признаков в независимых группах применялся критерий Пирсона χ^2 . Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена. Степень риска определялась по отношению шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее значение в общей группе обследуемых по опроснику HADS в подшкале «тревога» составило $7,3 \pm 4,1$, в подшкале «депрессия» – $5,3 \pm 4,5$; по шкале Гамильтона: HAM-A – $14,0 \pm 8,6$ и HAM-D – $10,8 \pm 5,6$ балла. Тревожные расстройства, согласно опроснику HADS (HADS ≥8), имелись практически у половины – у 44,7%; в том числе субклинической тревоги (HADS 8–10) – у 26,3%; клинически значимой тревоги (HADS ≥11) – у 18,4% больных. Тревожные расстройства по опроснику Гамильтона (HAM-A ≥18) выявлялись несколько реже –

у трети пациентов (34,2%); в том числе средней степени (HAM-A 18–24) – у 18,4% и тяжелые (HAM-A ≥25) – у 15,8%.

Депрессия по HADS (≥8) была выявлена у трети больных (34,2%). При этом частота клинически значимой депрессии (HADS ≥11) составила 21,1%; пограничных (субклинических) расстройств – 13,2%. Депрессивные расстройства по шкале Гамильтона (HAM-D ≥8) обнаружены у 60,5% обследуемых, в том числе депрессия легкой степени (HAM-D 8–13) – у 31,6%, средней степени (HAM-D 14–18) – у 15,8%; тяжелые депрессии (HAM-D ≥19) – у 13,2%.

Опросник оценки здоровья HAQ является общепризнанным инструментом оценки качества жизни больных РА, наибольшее значение в котором имеют разделы, отражающие сохранность функции кисти (одевание и уход за собой, прием пищи, сила кистей, гигиена). Помимо уникальной и универсальной моторной роли, кисть имеет большое значение с точки зрения восприятия (осознания), коммуникации человека. Проекция кисти в центральной нервной системе человека фактически равна всему остальному телу. Не вызывает сомнений и взаимосвязь кисти как самостоятельного органа с различными психоэмоциональными аспектами личности. В соответствии с целью исследования все пациентки были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа («Кисть») – 20 больных (52,6%) с преимущественным поражением суставов кистей, включая лучезапястные, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы, и 2-я подгруппа («Не кисть») – 18 больных (47,4%) с преобладающим поражением суставов другой локализации. Подгруппы не имели статистически значимых различий по возрасту, длительности и уровню активности заболевания, степени функциональных ограничений (см. табл. 2). Учитывая, что в подгруппе 1 («Кисть») преобладали пациенты с РА (75%), закономерно эти пациенты значительно чаще получали БПВП.

Среднее значение HADS по подшкале «тревога» в 1-й подгруппе составило $8,6 \pm 4,3$, во 2-й – $5,8 \pm 3,3$ ($p = 0,044$). Обращает на себя внимание, что клинически выраженный уровень тревоги по опроснику HADS в под-

Таблица 3 Частота РТДС, n (%)

Группа/подгруппа	HADS								
	тревога				депрессия				
	отсутствует	субклинические	клинически выраженные	p	отсутствует	субклинические	клинически выраженные	p	
	(0–7)	(8–10)	(11–21)		(0–7)	(8–10)	(11–21)		
Общая группа	21 (55,3)	10 (26,3)	7 (18,4)	–	25 (65,8)	5 (13,2)	8 (21,0)	–	
Подгруппа 1 «Кисть»	9 (45,0)	5 (25,0)	6 (30,0)	0,142	10 (50,0)	4 (20,0)	6 (30,0)	0,095	
Подгруппа 2 «не кисть»	12 (66,7)	5 (27,8)	1 (5,5)		15 (83,3)	1 (5,6)	2 (11,1)		
Группа/подгруппа	HAM								
	тревога				депрессия				
	отсутствует	средняя	тяжелая	p	отсутствует	легкая	средняя	тяжелая и крайне тяжелая	p
	(0–17)	(18–24)	(≥25)		(0–7)	(8–13)	(14–18)	(≥19)	
Общая группа	25 (65,8)	7 (18,4)	6 (15,8)	–	15 (39,5)	12 (31,6)	6 (15,8)	5 (13,1)	–
Подгруппа 1 «Кисть»	11 (55,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	0,331	5 (25,0)	7 (35,0)	3 (15,0)	5 (25,0)	0,023
Подгруппа 2 «Не кисть»	14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)		10 (55,5)	5 (27,8)	3 (16,7)	0	

группе «Кисть» определялся в 5 раз чаще, чем в подгруппе «Не кисть», — 30,0% и 5,5%, соответственно. В 1-й подгруппе среднее значение HAM-A составило $15,9 \pm 8,7$, во 2-й — $11,7 \pm 8,2$ ($p=0,125$). Клинически значимая тревога по шкале HAM-A в подгруппе 1 встречалась вдвое чаще, чем в подгруппе 2, — 45,0 и 22,2% соответственно. Однако статистической значимости эти различия не достигли (табл. 3).

Среднее значение HADS в подшкале «депрессия» в 1-й подгруппе составило $8,7 \pm 4,8$, во 2-й — $3,6 \pm 3,6$ ($p=0,051$), а по шкале HAM-D — $12,9 \pm 6,0$ и $8,5 \pm 4,1$ соответственно ($p=0,015$). Клинически значимый уровень депрессии в группе «Кисть» определялся по HADS практически втрое чаще, чем в группе «Не кисть»: 30,0 и 11,1% соответственно. Депрессии тяжелой и очень тяжелой степени (HAM-D 19+) были выявлены у 5 (13,2%) больных, у всех из них в патологический процесс были вовлечены суставы кисти, ОШ=2,2 (95% ДИ 1,51–3,19).

Из общего числа обследованных 34 (89,5%) больных были старше 25 лет. В этой возрастной подгруппе клинически значимый уровень тревоги по HADS был выявлен исключительно у женщин с поражением суставов кистей — 31,6% (6 из 19; $p=0,016$; ОШ=2,2; 95% ДИ 1,45–3,21). Клинически выраженная депрессия у них диагностировалась в пять раз чаще (31,6%) чем при артритах другой локализации (6,7%). Риск развития депрессивных расстройств тяжелой и крайне тяжелой степени был вдвое выше при наличии воспалительных изменений суставов кистей ($p=0,031$; ОШ=2,07; 95% ДИ 1,42–3,02).

Клинически значимый уровень тревоги по шкале HADS был выявлен у 18,4% больных, по шкале Гамильтона — у 34,2%, клинически выраженная депрессия — соответственно у 21,0 и 2,9%. Используемые методики продемонстрировали высокий уровень корреляции в выявлении тревожных расстройств ($r=0,65$; $p=0,001$) и депрессий ($r=0,66$; $p=0,001$). В изучаемых подгруппах корреляция между методиками существенно различалась. У больных с поражением суставов кисти этот показатель был высоким для оценки как тревожных расстройств ($r=0,7$; $p=0,001$), так и депрессий ($r=0,77$; $p=0,001$), в то время как в подгруппе 2 («Не кисть») он был заметно ниже: $r=0,58$; $p=0,011$ и $r=0,41$; $p=0,096$ соответственно.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают высокую частоту РТДС у больных РЗ. В одной из наиболее уязвимых категорий больных — женщин репродуктивного возраста, находящихся на лечении в стационаре, — частота клинически значимых тревожных расстройств составила 18,4–34,2%; депрессий — 21,0–28,9%. Однако по сравнению с имеющимися в литературе данными она была несколько ниже, что может быть связано с ограничением по возрасту и исключением пациентов, имевших серьезные интеркуррентные заболевания.

В нашей работе возраст рассматривался скорее с точки зрения фазы психологического становления личности, нежели в качестве биологического этапа развития. Именно этим обстоятельством было обосновано использование концепции возрастной периодизации жизни человека по Э. Эриксону, в основе которой находится смена в определенные периоды жизни человека

психосоциальных задач, от успешности решения которых зависит гармоничность развития личности в целом [17]. Этап «взрослости», наступающий с 25 лет, характеризуется стремлением к продуктивности. При этом в норме при правильной расстановке приоритетов личность сможет функционировать как деятельный член общества, в противном же случае появляется чувство безнадежности и бессмысленности жизни. Актуализация данного возрастного периода обусловлена также сопряженностью с активной трудовой деятельностью человека.

При общепринятой интерпретации итоговой суммы баллов в оценке тревожных расстройств идентичный результат по обоим шкалам был у 29 из 38 больных (76,3%), а в оценке депрессии — у 22 из 38 (57,9%). Данный факт объясняется, вероятно, тем, что в HADS оценивается исключительно психический компонент аффективных расстройств, в отличие от шкал Гамильтона, в которых учитываются их соматические проявления. Так, у 3 (7,9%) больных шкала Гамильтона позволила выявить тяжелую тревогу и у 4 (10,5%) — клинически значимый уровень депрессии при пограничных показателях по HADS. Вероятно, это объясняется недостаточностью субъективной оценки РТДС пациентом ввиду некоторой соматизации депрессивных симптомов, которые нуждаются в специализированной оценке врачом. С другой стороны, часть пунктов шкалы Гамильтона для оценки депрессии не вписываются в рамки ее диагностической направленности, что отражается на точности оценки тяжести аффективных расстройств и конструктивной состоятельности шкалы в целом [18].

Частота РТДС клинически значимого уровня оказалась примерно равнозначной по шкале HADS: 18,4% тревожных и 21,1% депрессивных расстройств. В то же время по шкале Гамильтона тревога была выявлена у 34,2% больных, а депрессия — у 60,5%. Использование обоих шкал позволяет улучшить выявление РТДС. Однако это сопряжено с весьма существенными временными затратами врача, что, конечно же, будет ограничивать их широкое использование на практике.

Существенным ограничением представленной работы является небольшое число наблюдений и достаточно условное разделение пациентов, основанное на локализации артрита. Совершенно очевидно, что поражение кисти при РА является типичным клиническим проявлением (в группе «Кисть» у 75% больных был диагностирован РА). Данное обстоятельство не позволяет в полной мере дистанцироваться от нозологического подхода. Вместе с тем функциональная значимость вовлеченных в патологический процесс суставов несомненно должна учитываться, а полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

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. Bulletin of the World Health Organization 2017;95:244-5. Электронный ресурс [http://www.who.int/bulletin/volumes/95/4/17-010417.pdf?ua=1] Ссылка доступна на 21.09.2017.
2. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psych.* 2016;3(5):415-24. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30024-4
3. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* 2013;43:897-910. doi: 10.1017/S003329171200147X
4. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med.* 2013;43:471-81. doi: 10.1017/S0033291712001511
5. Шальнова СА, Евстифеева СЕ, Деев АД и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив.* 2014;(12):52-9 [Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;(12):52-9 (In Russ.)].
6. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология.* 2004;(1):48-54 [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, et al. Depression and depressive disorder in general medical practice. The results of the COMPASS program. *Kardiologiya.* 2004;(1):48-54 (In Russ.)].
7. Балабина НМ. Проблема тревожных расстройств в практике участкового терапевта. *Сибирский медицинский журнал.* 2010;94(3):111-2 [Balabina NM. The problem of anxiety disorders in the practice of the local therapist. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal.* 2010;94(3):111-2 (In Russ.)].
8. Ахмадеева ЛР, Терегулова ДР. Тревожные и депрессивные состояния и их связь с болевым синдромом у пациентов, находящихся на стационарном лечении. Проблемы женского здоровья. 2012;7(2):23-8 [Akhmadeeva LR, Teregulova DR. Alarming and depressive conditions and their relation to pain syndrome in patients undergoing inpatient treatment. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya.* 2012;7(2):23-8 (In Russ.)].
9. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):98-103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):98-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-634
10. Margaretten M, Julian L, Katz P, et al. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6(6):617-23. doi: 10.2217/ijr.11.62
11. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2013;91(3):54-61 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Gerasimov AN, et al. Factors affecting the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina.* 2013;91(3):54-61 (In Russ.)].
12. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН и др. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина.* 2014;92(1):12-20 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Krasnov VN, et al. Clinico-pathogenetic relationships of immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychiatric disorders. *Klinicheskaya Meditsina.* 2014;92(1):12-20 (In Russ.)].
13. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
14. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicenter NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* Pub. Online First: 21 July 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
15. Коршунов НИ, Курыгин АГ, Речкина ЕВ и др. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):469-71 [Korshunov NI, Kurygin AG, Rechkina EV, et al. Rheumatoid arthritis as a psychosomatic disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):469-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-469-471
16. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2006;44(2):60-5 [Amirjanova VN. Pain scales and HAQ in assessing a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;44(2):60-5 (In Russ.)].
17. Обухова ЛФ. Возрастная психология: учебник. Москва: Юрайт, МГППУ; 2011. 460 с. [Obukhova LF. *Vozrastnaya psikhologiya: uchebnik* [Age psychology: a textbook]. Moscow: Yurait, MGPPU; 2011. 460 p.].
18. Romera I, Perez V, Menchon JM. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning. *Psych Res.* 2011;186(1):133-7. doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.023

Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах

Алексеев Д.Л., 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: Дмитрий Львович Алексеев;
aleks0148@gmail.com

Contact:
Dmitry Alekseev;
aleks0148@gmail.com

Поступила 07.11.17



Алексеев Д.Л. – научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



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:

- | | | |
|--|---|---|
| <p>1. Современные возможности ультразвуковой диагностики опорно-двигательного аппарата у пациентов с ювенильными артритами.</p> | <p>2. Ультразвуковые признаки поражения основных элементов суставов и периартикулярных тканей.</p> | <p>3. Критерии ультразвуковой диагностики и количественная оценка синовита.</p> <p>4. Субклинический синовит.</p> |
|--|---|---|

Ювенильные артриты – наиболее часто встречающаяся группа ревматических заболеваний у детей, доминирующим проявлением которых является хроническое прогрессирующее воспалительное поражение суставов со значительной вариабельностью клинической картины и возможностью различных нозологических исходов. Диагностика и мониторинг активности болезни при ювенильных артритах, в отличие от воспалительных заболеваний суставов у взрослых, сопряжена с большими трудностями интерпретации клинических симптомов и данных лучевых методов исследования. Одной из наиболее востребованных современных технологий лучевой визуализации опорно-двигательного аппарата является ультразвуковое исследование, ставшее за последние годы неотъемлемым компонентом практики детского ревматолога. На основании данных литературы и собственного опыта многолетнего повседневного использования ультразвуковой диагностики авторами представлены современные подходы к использованию метода ультразвуковой диагностики у пациентов с ювенильными артритами с учетом особенностей детского возраста.

Ключевые слова: ювенильные артриты; ювенильный хронический артрит; артрит; ультразвуковая диагностика артрита у детей, субклинический синовит.

Для ссылки: Алексеев Д.Л., Никишина И.П. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):647–654.

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE LOCOMOTOR SYSTEM IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF DISEASE ACTIVITY IN JUVENILE ARTHRITIS Alekseev D.L., Nikishina I.P.

Juvenile arthritis is the most common group of childhood rheumatic diseases, the dominant manifestation of which is chronic progressive joint inflammation showing the considerable variability of clinical presentations and the possibility of different nosological outcomes. Diagnosis and monitoring of disease activity in juvenile arthritis, unlike inflammatory joint diseases in adults, are attended with great difficulties in the interpretation of clinical symptoms and radiological findings. One of the most popular current technologies of musculoskeletal visualization is ultrasonography that has become an integral part of a pediatric rheumatology practice. Based on the data available in the literature and their

own experience of long-term daily use of ultrasound diagnosis, the authors present current approaches to using the ultrasound diagnostic technique in patients with juvenile arthritis, by taking into account the features of child development.

Keywords: juvenile arthritis; juvenile chronic arthritis; arthritis; ultrasound diagnosis of childhood arthritis; subclinical synovitis.

For reference: Alekseev DL, Nikishina IP. Ultrasound examination of the locomotor system in the diagnosis and monitoring of disease activity in juvenile arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):647-654 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-647-654>

Ювенильный артрит (ЮА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний детского возраста, характеризующимся многообразием клинических вариантов, которые обуславливают значительную вариабельность симптоматики поражения опорно-двигательного аппарата. Использование современной высокоэффективной терапии, включающей генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), позволило существенно улучшить прогноз при ЮА с возможностью достижения ремиссии у подавляющего большинства пациентов и определить в качестве основополагающих принципов фармакотерапии стратегию «Лечение до достижения цели», неотъемлемой частью которой является тщательный мониторинг активности заболевания [1–3]. С целью установления статуса пациента с ЮА используются методы лучевой диагностики, один из наиболее востребованных — ультразвуковое исследование (УЗИ) опорно-двигательного аппарата, расширяющее информированность клинициста о симптоматике болезни (табл. 1) [4–7].

Формальные требования к выполнению УЗИ сертифицированным специалистом, предпочтительно имеющим дополнительную специализацию в проведении УЗИ костно-мышечной системы, не побуждают врачей-клиницистов к детальному изучению возможностей УЗ-диагностики и использованию в полной мере этих данных в повседневной клинической практике, что способно существенно обогатить представления ревматолога-клинициста о реальном статусе заболевания, особенно в отношении костно-мышечной системы [4, 8].

Важные для клинициста параметры ультразвукового аппарата

Современный УЗ-прибор — это компьютер, сконструированный для решения задачи УЗ-диагностики. Основным «периферическим» компонентом — устройством ввода данных, поставляющим данные УЗ-прибору (компьютеру), является трансдюсер (датчик). Программное обеспечение УЗ-прибора может быть сформировано необходимыми прикладными программами в зависимости от задач УЗИ. Современные УЗ-приборы разных фирм-производителей обладают характеристиками, обеспечивающими дос-

таточную точность визуализации, однако невозможность получения полностью идентичного изображения посредством использования разных УЗ-приборов с казалось бы похожими техническими характеристиками следует учитывать в интерпретации данных научных исследований. Для реальной клинической практики, в которой клиницист получает «готовое» заключение от специалиста УЗ-диагностики, умение последнего настраивать прибор для получения адекватного изображения, профессионально владеть трансдюсером и интерпретировать результат визуализации критично определяет и результат исследования (рис. 1) [4, 9].

Назначение и план исследования

Проведение УЗИ у конкретного пациента подразумевает обследование анатомического объекта различного «уровня»: это может быть целая анатомическая область (к примеру, коленный сустав) либо ее компонент (например, клинически значимые энтезисы). Специалист УЗ-диагностики использует настройки прибора и трансдюсер/набор трансдюсеров, которые позволяют получить адекватное изображение.

Исследование проводится в соответствии с принятым планом, описанным в руководствах по УЗ-диагностике костно-мышечной системы на основе консенсуса специалистов, обеспечивающего:

- 1) унификацию и систематизацию обследования и его результата;
- 2) возможность объединения данных разных исследований.

План обследования включает последовательность обследования компонентов анатомической области для получения так называемых **проекций**, т. е. локализаций, в которых проводится получение «среза» [4, 10]. Эти проекции логически разделяют весь анатомический объект на зоны, поскольку одновременно весь объект не может быть охвачен плоскостью сканирования из-за небольшого размера датчика по отношению к размеру периметра объекта; а также необходимости соблюдения верного положения датчика по отношению к объекту исследования. Сканирующая плоскость должна располагаться максимально параллельно исследуемой плоскости объекта, при этом каж-

Таблица 1 Общие сведения о клиническом значении УЗ-диагностики опорно-двигательного аппарата у пациентов с ЮА

Клиническое значение	Описание
Современная и своевременная диагностика заболевания, описание отдельных проявлений болезней	Позволяет подробно обследовать разные элементы сустава Возможно обследовать большое число компонентов костно-мышечной системы за относительно короткое время Быстрота проведения исследования, интерпретации и предоставления результата клиницисту Хорошая переносимость детьми, включая отсутствие психологического и физического дискомфорта Отсутствие нежелательного действия на организм (прежде всего — ионизирующей радиации) Относительно недорогостоящий, в сравнении с другими визуализирующими методами исследования
Динамическое наблюдение и контроль эффективности терапии	Возможность многократного проведения исследований
Позволяет проводить манипуляции	Диагностические исследования (взятие биопсии, жидкости из полости) Лечебные манипуляции (введение лекарства в нужную позицию)

дый компонент исследуется в двух взаимно перпендикулярных **плоскостях** (обычно это продольная и поперечная плоскости).

Помимо «принятого» плана, в унифицированную схему исследования при необходимости возможно внести дополнения с целью получения максимально полного изображения «зоны интереса» для решения конкретной клинической или научно-исследовательской задачи.

Необходимость осведомленности специалиста ультразвуковой диагностики о клинических задачах исследования

Подавляющее большинство исследований, направленных на оценку значения лучевой диагностики, проводится при использовании «слепого» метода: специалисту предлагают оценить изображения вне контекста клинической/демографической характеристики пациента. Для оценки собственно метода это приемлемый подход, однако при решении задач клинической практики возможности УЗИ полноценно реализуются лишь в контексте необходимого набора сведений о пациенте и его заболевании, при обязательном соблюдении непредвзятости [4, 11].

Интерпретация

Характер изображения в значительной степени зависит от многих анатомических особенностей конкретного пациента, что представляет особые сложности в детском возрасте с учетом физиологических особенностей растущего организма. Трудности интерпретации обусловлены следующими факторами.

1. Отсутствует «норма», особенно для младшей возрастной группы, в отношении метрического определения границы «норма»/«патология» (к примеру, для толщины синовиальной оболочки, толщины хряща и т. п.) [5, 12].

2. Процессы оссификации хряща формируют выраженную неровность субхондральной кости, особенно у детей младшего возраста, что приводит к затруднениям в оценке поверхности кости, наличия деструкции (эрозии). Большая толщина хряща затрудняет визуализацию жидкости в полости сустава.

3. Дифференцировка костно-суставной системы сопровождается значительным кровоснабжением формирующихся тканей, что усложняет интерпретацию доплерографии (рис. 2).

4. По этим же причинам непростым является исследование энтезисов.

5. Патологическая трансформация мягких тканей (синовиальной оболочки) на фоне длительно протекающего воспаления приводит к затруднению в оценке синовита (см. далее).

Общие данные об ультразвуковых параметрах поражения опорно-двигательного аппарата

В основе работы специалиста УЗ-диагностики лежат знание общих принципов УЗИ и современного состояния проблемы, а также творческий подход к выполнению конкретной задачи. При изучении объекта оцениваются анатомическая характеристика, УЗ-структура («рисунок») и эхогенность («интенсивность сигнала»). В основе суждения о результате конкретного исследования лежит опыт работы специалиста УЗ-диагностики с изучаемым объектом, включающий знание анатомии и УЗ-характеристик структур, включенных в объект (для суставов — это мыш-

ца, сухожилия, связки, капсула сустава, синовиальная оболочка, хрящ, поверхность кости и т. п.) [4, 10]. Для обозначения характера эхогенности используется стандартная терминология: 1) изоэхогенность; 2) гиперэхогенность (повышение эхогенности); 3) гипозэхогенность; 4) анехогенность.

При развитии воспаления посредством УЗ-метода визуализируются следующие патологические нарушения и их динамика:

1) *в период «активного воспаления»* в полостных структурах происходит накопление синовиальной жидкости. Воспаленные ткани становятся отечными (что выражается меньшей четкостью рисунка) с повышенной васкуляризацией (усиление кровоснабжения, неоваскуляризация). В фибриллярных структурах (сухожилия, связки) появляются зоны гипозэхогенности;

2) *на поздних этапах* усиливается эхогенность различных структур, состоящих из соединительной ткани (капсула, связки, сухожилия), синовиальной оболочки. Накапливаемая жидкость становится более эхогенной, с различной степенью неоднородности.

Помимо признаков, отражающих собственно воспаление, обнаруживаются «следствия» патологического процесса:

- нарушение структуры поверхности кости в виде эрозий;
- вследствие снижения прочностных свойств кости, связанных с наличием кист и глубокой деструкции/остеонекроза, кость может подвергаться компрессии с изменением («западением») контура кости;
- вследствие поражения сухожильно-связочного аппарата нарушается соотношение костей в суставе с развитием подвывихов/вывихов сочленяющихся костей;
- уменьшается толщина суставного хряща.

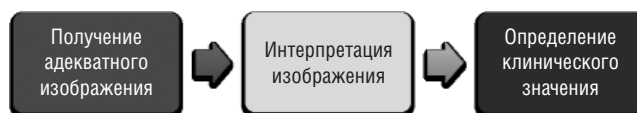


Рис. 1. Компоненты работы

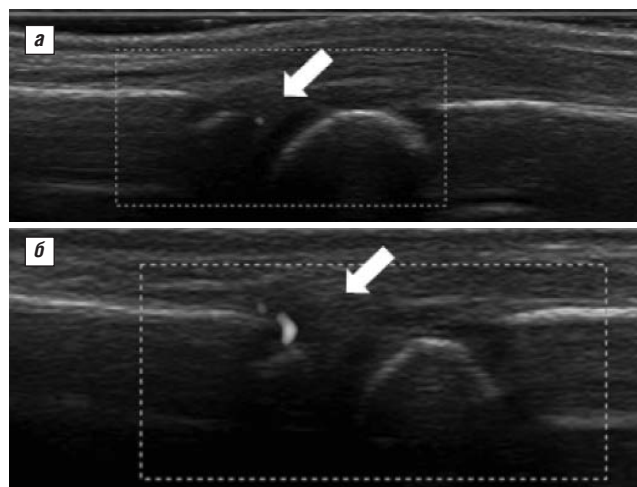


Рис. 2. Допплерографическое исследование суставов пальцев кисти ребенка 6 лет (а, б). Нормальная васкуляризация

Особенности ультразвуковой визуализации при ювенильных артритах

УЗ-картина различных вариантов ЮА характеризуется следующими нарушениями:

1. Синовит. В обычной клинической практике ревматолога этим термином не только обозначается воспаление синовиальной оболочки, он нередко используется как синоним артрита [10, 13, 14].

2. Синовиальные кисты. Наиболее известна подколенная киста, однако подобные кисты формируются и в других областях, в виде «выпячиваний» участка синовиальной оболочки самой разной величины, от незаметных клинически до очень выраженных, выбухающих из-под кожи. Их присутствие, при значительной выраженности, приводит к сдавлению окружающих тканей, что наиболее существенно в отношении сдавления сосудов и нервов. Кроме того, может происходить разрыв кист, напоминая тромбоз вен, что более актуально для подколенных кист.

3. Теносиновит/тендовагинит/тендинит. Схожие типы поражения сухожилий, отличающиеся возникновением воспаления в сухожилиях с наличием синовиального выпота и без такового. Для определения лечебной тактики существенно разграничение синовита и поражения сухожилий.

4. Энтезит/энтезопатия. Поражение зоны контакта между сухожилием/связкой и костью, к которой они прикрепляются. Клинически проявляется болью и припухлостью. При лучевой диагностике выявляются признаки локальной активности и эрозии кости зоны энтезиса.

5. Проявления деструкции, прежде всего эрозии поверхности кости.

Оценка УЗ-картины поражения сустава при ЮА базируется на визуализации жидкости в полости сустава и характеристик синовиальной оболочки.

Жидкость в полости сустава

В норме в любом суставе находится небольшое количество синовиальной жидкости, выполняющей механическую и нутритивную функции. Накопление жидкости в полости сустава с точки зрения УЗ-визуализации характеризуется увеличением объема полости сустава с визуализацией в ней анэхогенного содержимого, что, однако, не исключает наличия «дополнительных сигналов» различной формы, размера, степени эхогенности, представляющих собой отражение УЗ-сигнала от хлопьев фибрина и кристаллизированных частиц введенного в полость сустава лекарственного препарата.

Клиницист, назначивший УЗИ сустава, должен учитывать два аспекта. Первый — невозможность визуализировать всю полость сустава в силу недоступности ее отдельных областей для УЗ-лучей. Второй — необходимость учитывать возможность перемещения синовиальной жидкости и находящейся в ней взвеси частиц вследствие изменения градиента давления между отделами суставной по-

лости при пальпации, надавливании трансдюсером, при ходьбе и других движениях сустава.

Хорошо известна способность к перемещению в полости сустава «незакрепленных» объектов разного размера, включая части отделившегося хряща и хондромные тела. Таким образом, плотный объект, выявленный врачом-клиницистом при физикальном исследовании, при его «свободном» нахождении в полости сустава может быть «спонтанно» перемещен в другой отдел сустава и визуализироваться в другом месте, иметь несколько отличные метрические характеристики (при «развороте» плоскости) либо не визуализироваться вовсе, несмотря на его реальное существование в полости сустава, при расположении в недоступном для УЗИ месте в момент его проведения.

Синовиальная оболочка

Одним из первых методов получения информации о строении синовиальной оболочки было рентгенологическое исследование с контрастированием, что сопровождалось нежелательным воздействием как ионизирующей радиации, так и вводимого контраста. Появление эндоскопической артроскопии расширило возможности визуализации, лимитированные инвазивным характером вмешательства, требующим репарации поврежденных при исследовании тканей, и трудоемкостью исследования с необходимостью создания специальных условий операционной и привлечения дополнительного медицинского персонала. Современные возможности УЗИ решают подавляющее большинство проблем визуализации полости сустава и синовиальной оболочки; более того, непосредственно во время визуализации, в отличие от артроскопии, УЗИ позволяет отчетливо визуализировать не только поверхность, но и структуру и кровоснабжение синови [4].

Синовиальная оболочка, с точки зрения УЗ-визуализации, характеризуется описанием структуры в режиме «серой шкалы» и доплерографии с оценкой относительно «нормы» пространственных характеристик на всей доступной для визуализации протяженности полости сустава — формы, толщины, эхогенности и кровотока.

Синовит

При УЗИ синовит выявляют и характеризуют количественно посредством визуализации наличия и выраженности трех основных признаков: накопления жидкости в полости сустава и изменения синовиальной оболочки в виде ее утолщения и повышения васкуляризации (табл. 2) [10, 14, 15].

Неотъемлемым компонентом УЗ-описания синовита является его количественная характеристика [14, 16], складывающаяся из отдельной оценки каждого симптома, а именно — выраженности количества жидкости, толщины синовиальной оболочки и повышения васкуляризации синовиальной оболочки (рис. 3). Наиболее принятой оценкой является полуколичественная (0–3 балла), где «0» — отсутствие признака, а «3» — его максимальное развитие.

Совокупная характеристика выраженности синовита конкретного сустава складывается из суммы баллов, полученных при оценке каждого из признаков (рис. 4). К примеру, количество жидкости = 2 балла, увеличение толщины синовиальной оболочки = 2 балла, увеличение васкуля-

Таблица 2 Признаки синовита

Анатомия	Признак	УЗ-технология
Полость сустава	Увеличение количества жидкости	В-режим
Синовиальная оболочка	Увеличение толщины	В-режим
	Повышение васкуляризации	Допплерография

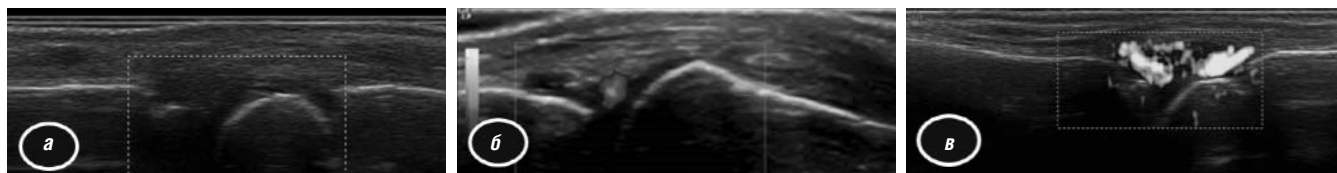


Рис. 3. ЮА, полиартикулярный вариант. УЗИ суставов пальца кисти. Визуализация жидкости в полости сустава и изменений синовиальной оболочки. Применение полуколичественной оценки выраженности каждого симптома. *а* – признаков синовита нет: не визуализируется жидкость в полости сустава, изменения синовиальной оболочки. Полуколичественная оценка: жидкость в полости сустава = 0, гипертрофия синовиальной оболочки = 0, гиперваскуляризация синовиальной оболочки = 0, суммарное значение = 0; *б* – умеренно выраженный синовит: визуализируется незначительное количество жидкости, умеренно выраженные гипертрофия синовиальной оболочки и гиперваскуляризация. Полуколичественная оценка: жидкость в полости сустава = 1, гипертрофия синовиальной оболочки = 2, гиперваскуляризация синовиальной оболочки = 2, суммарное значение = 5; *в* – выраженный синовит: визуализируется умеренное количество жидкости, значительные гипертрофия синовиальной оболочки и гиперваскуляризация. Полуколичественная оценка: жидкость в полости сустава = 2, гипертрофия синовиальной оболочки = 3, гиперваскуляризация синовиальной оболочки = 3, суммарное значение = 8

ризации синовиальной оболочки = 1 балл, суммарная оценка = 5 баллов. Ровно так же, либо по баллам, либо по условной визуальной аналоговой шкале, локальная активность воспаления в исследованном суставе по данным УЗИ может быть выражена полуколичественной оценкой от 0 до 3 баллов.

Полуколичественная характеристика также может быть использована и в таком формате выраженности каждого симптома, как «наличие» или «отсутствие».

Количественная характеристика, подразумевающая либо метрическое выражение толщины наиболее типичного или наиболее утолщенного участка синовиальной оболочки (выражается в миллиметрах), либо в виде вычисленного объема (в кубических миллиметрах).

Анализируя разнообразие подходов к количественному определению выраженности синовита и значение (выполнимость, точность, воспроизводимость) каждого в реальной практической работе, можно считать, что в настоящее время наиболее реальным подходом является полуколичественная оценка.

Следует принимать во внимание несколько фактов:

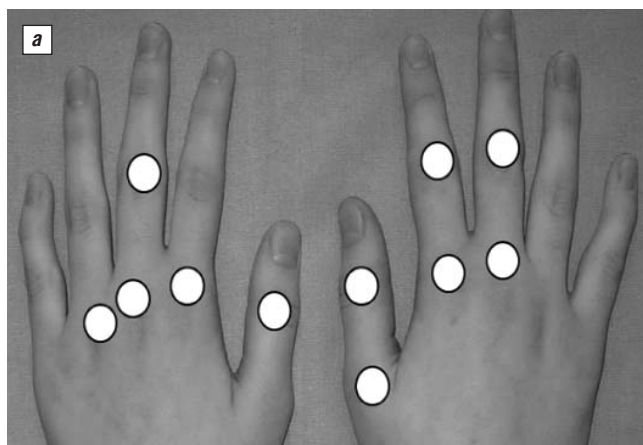
1. При оценке степени активности синовита не учитывается характеристика других визуализируемых наруше-

ний, кроме увеличенного количества жидкости в полости сустава, гипертрофии и гиперваскуляризации синовиальной оболочки.

2. Числовое выражение активности синовита, с учетом всех или отдельных УЗ-симптомов, в том числе повышения васкуляризации синовиальной оболочки, не указывает непосредственно на выраженность «деструктивного потенциала» и дальнейший прогноз.

3. С точки зрения определения степени активности синовита оценивается только увеличение толщины синовиальной оболочки. Другие морфологические ее характеристики, включая особенности и выраженность ворсин, равномерность толщины пласта синовиальной оболочки и равномерность ее васкуляризации, не включаются в оценку.

4. Дискуссионным является аспект полного соответствия указанных характеристик истинному состоянию активности процесса. Это особенно актуально для пациентов с развернутой стадией болезни, при которых утолщение синовиальной оболочки и ее васкуляризация могут отражать не только или не столько собственно активность, сколько перестройку структуры на фоне длительно текущего воспаления.



б	Суставы	Жидкость в полости сустава	Изменения синовиальной оболочки						
			гипертрофия (В-)			гиперваскуляризация (PD)			
			dxt	sin	dxt	sin		dxt	sin
Пястно-фаланговые	1	2	2	2	2	2		1	1
	2	2	2	2	2	2		2	2
	3	3	3	3	3	3		3	3
	4	2	2	3	3	3		3	3
	5	3	3	3	3	3		3	3
I межфаланговые Проксимальные межфаланговые		2	2	2	2	2		2	2
	2	2	2	2	2	2		2	2
	3	3	3	3	3	3		3	3
	4	1	1	1	1	1		2	2
	5	2	2	1	1	1		1	1
Число суставов с наличием УЗ-признаков			20		20		20		
Общий «счет» выраженности УЗ-признаков			44		42		44		
Число суставов с наличием УЗ-синовита			20						
Общий «счет»			130						

Рис. 4. Комплексная клиническая и УЗ-оценка синовита суставов пальцев кистей у пациента с ювенильным хроническим артритом (ЮХА), полиартикулярным вариантом. Всего исследовано 28 суставов. *а* – обозначены «активные» суставы (наличие либо припухлости сустава, либо ограничения функции и боли при пальпации или движениях). Всего установлено 11 активных суставов. При УЗИ всех суставов пальцев кистей оценены симптомы активности синовита: наличие жидкости в полости сустава, наличие гипертрофии и гиперваскуляризации синовиальной оболочки. Результат представлен на рисунке справа в виде таблицы (*б*). Во всех суставах с наличием клинического статуса «активный сустав» подтверждена активность по данным УЗИ. При УЗИ установлено наличие активности еще в 9 суставах (суставы с субклиническим синовитом); во многих из них – выраженность УЗ-признаков активности ≥ 2 баллов

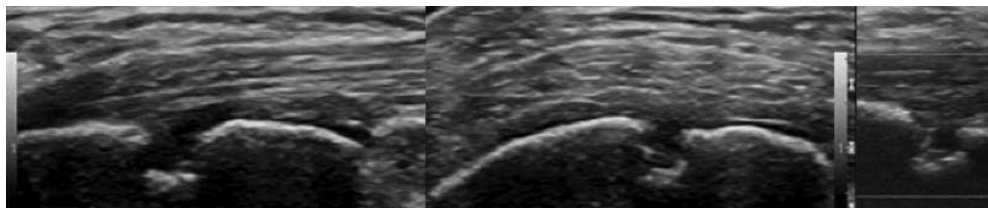


Рис. 5. Пациент 16 лет. ЮХА, HLA-B27-ассоциированный, полиарткулярный вариант. Эрозия пяточной кости в области энтезиса ахиллова сухожилия с визуализацией васкуляризации в зоне деструкции

Субклинический синовит

После внедрения в практику ревматолога УЗИ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало возможным визуализировать признаки «активности», прежде всего — синовит, теносиновит, энтезит. Практическое использование этих методов показало наличие ситуаций, при которых визуализируются признаки, свидетельствующие об «активном» процессе, при отсутствии клинических проявлений (таких как боль в суставе, припухлость, ограничение функции) либо их малосимптомности (к примеру — наличие непостоянной боли в суставе). Более того, при этом выраженность признаков «активности», полученных посредством УЗИ или МРТ, может быть значительной (рис. 4). Проведено немало исследований, подтверждающих как сам факт наличия явления субклинического синовита, так и его относительно частую встречаемость [17–19], что не позволило экспертам достигнуть единого мнения о безусловной клинической значимости этого феномена.

У пациентов с выявленным субклинически протекающим синовитом, особенно находящихся в стадии клинически неактивного состояния, по-видимому, повышена вероятность обострения болезни, что не является критерием для усиления терапии, но может учитываться при принятии решения об отмене или редукции фармакотерапии. Необходимость выявления субклинических нарушений для определения дальнейшего плана наблюдения и прогнозирования лечебной тактики, особенно у пациентов с установленной стадией клинически неактивного состояния или ремиссии, требует дальнейшего тщательного изучения.

Энтезит

Энтезис — место прикрепления сухожилия/связки к кости — имеет особое гистологическое строение, в следст-

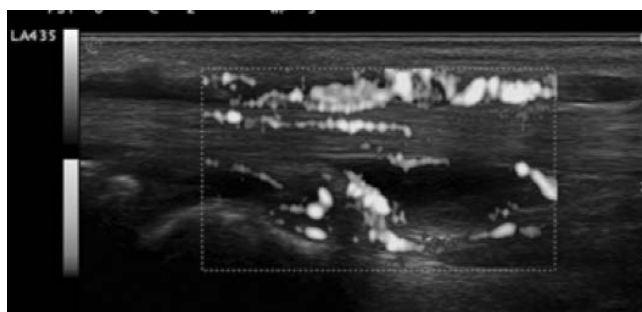


Рис. 6. ЮХА, полиарткулярный вариант. Сгибательная поверхность IV пальца кисти. Выраженный теносиновит сухожилия сгибателя пальца с наличием значительного количества жидкости, утолщения и гиперваскуляризации синовиальной оболочки

вие чего при ревматических заболеваниях в нем может развиваться воспаление, характеризующееся наличием локальной боли и припухлости, приводящая к деструкции кости (эрозия). В педиатрической практике актуальной является визуализация 5 пар локализаций: надколенник (две локализации — места прикрепления сухожилия четырехглавой мышцы бедра и собственной связки надколенника), большеберцовая кость (одна локализация — прикрепления собственной связки надколенника), пяточная кость (две локализации — энтезис ахиллова сухожилия и плантарной фасции).

УЗ-сканирование позволяет визуализировать и воспаление, и деструкцию в зоне энтезиса на основании увеличения размера, нарушения «нормального» фибриллярного строения, гипоехогенности сухожилия и усиления васкуляризации в зоне энтезиса, наряду с нарушением строения поверхности кости (рис. 5). Как и в случае с синовитом, УЗИ способно выявить патологические изменения при клинической мало- или бессимптомности, иначе говоря — субклинически протекающем патологическом процессе.

У пациентов детского возраста, находящихся в стадии активной дифференцировки костно-суставной системы, визуализация энтезисов затруднена по фактически тем же причинам, что были указаны выше при описании синовита.

Кость (визуализация поверхности кости)

У пациентов со сформированной костно-суставной системой кость визуализируется в виде четкой гиперэхогенной линии. В отличие от них, для детей младшей возрастной группы, находящихся в стадии дифференцировки костно-суставной системы, нормой является выраженная неровность субхондральной поверхности эпифиза и зоны энтезисов. Более того, на существование синовита или энтезита может указывать усиление процессов дифференцировки. В этих условиях затруднительно оценивать наличие и выраженность (будь то метрически либо полуколичественно) эрозий в зоне эпифизов и энтезисов [13, 14].

Сухожилие (визуализация поражения сухожилий)

При ЮА нередко развиваются воспалительные изменения сухожилий (рис. 6), которые обозначаются терминами: «тендинит» — воспаление сухожилия, «теносиновит» или «тендовагинит» — воспаление в зоне сухожилия, находящегося в синовиальном влагалище [4, 12]. Длительно существующее поражение сухожильно-связочного аппарата может приводить к изменению стабильности сочленяющихся костей в суставе с развитием подвывиха/вывиха.

Ультразвуковая картина при различных клинических вариантах ювенильного артрита

Применительно к одному конкретному суставу УЗИ не позволяет выявить определенные отличия в визуализации синовиита, тендинита/теносиновиита, энтезита при различных вариантах ЮА; это применимо в отношении как собственно визуализации признаков, принципов установления локальной активности, так и ее выраженности [5, 12, 20, 21]. Стоит дополнительно подчеркнуть, что по характеру визуализации синовиальной оболочки (толщина, наличие ворсин, васкуляризация) невозможно определить нозологический вариант, деструктивный потенциал, прогноз. Вместе с тем, используя УЗИ как компонент интегральной оценки суставного синдрома с учетом локализации воспалительных изменений в определенных суставах (например, симметричное поражение мелких суставов кистей с высокоактивными проявлениями), можно предполагать потенциальные нозологические исходы ЮА. Поражение энтезисов закономерно развивается в группе HLA-B27-ассоциированных вариантов ЮА, однако не ограничивается только этой подгруппой пациентов.

Таким образом, можно заключить, что УЗИ опорно-двигательного аппарата является современным высокоинформативным инструментом диагностики патологии опорно-двигательного аппарата у ребенка, страдающего ЮА, прочно вошедшим в настоящее время в клиническую практику и доказавшим свои преимущества

в научных исследованиях. Накопленная информация о возможностях УЗ-метода была положена в основу достигнутого консенсуса ведущих мировых экспертов и сформулирована в 2015 г. базовые рекомендации EULAR-PRoS по использованию визуализирующих технологий в диагностике и ведении пациентов с ЮА [12]. УЗ-визуализация эффективно дополняет клиническую оценку статуса пациента, нередко превосходя ее в определении локализации воспаления, выявляет сохраняющуюся локальную воспалительную активность в период стихания или отсутствия физикальных проявлений, указывая на так называемый субклинический синовит. Также УЗИ способствует раннему выявлению деструктивного поражения, обеспечивают топографически точное и оттого высокоэффективное проведение манипуляций, включая пункции суставов с введением лекарственных препаратов.

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

- Алексеева ЕИ. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):78-94 [Alekseeva EI. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;14(1):78-94 (In Russ.)].
- Баранов АА, Алексеева ЕИ, Валиева СИ и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(1):5-16 [Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva SI, et al. Biological therapy in pediatric rheumatology. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2011;10(1):5-16 (In Russ.)].
- Никишина ИП. Ювенильный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 686-710 [Nikishina IP. Juvenile arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 686-710].
- МакНелли Ю. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы: Практическое руководство. Москва: Видар; 2007. 400 с. [MakNelli Yu. *Ul'trazvukovye issledovaniya kostno-myshechnoi sistemy: Prakticheskoe rukovodstvo* [Ultrasonic Studies of the Musculoskeletal System: A Practical Guide]. Moscow: Vidar; 2007. 400 p.].
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, editors. Textbook of pediatric rheumatology, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 736 p.
- Damasio MB, Malattia C, Martini A, Toma P. Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):985-98. doi: 10.1007/s00247-010-1612-z
- Oen K, Malleon PN, Cabral DA, et al. Early predictors of long term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis: subset-specific correlations. *J Rheumatol*. 2003;30(3):585-93.
- Карпенко АК. Лучевая визуализация синовиальных изменений при различных формах ювенильного хронического артрита. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013;(1):96-9 [Karpenko AK. Radial visualization of synovial changes in various forms of juvenile chronic arthritis. *Kremlevskaya Meditsina. Klinicheskii Vestnik*. 2013;(1):96-9 (In Russ.)].
- Collado P, Jousse-Joulin S, Alcalde M, et al. Is ultrasound a validated imaging tool for the diagnosis and management of synovitis in juvenile idiopathic arthritis? A systematic literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1011-9. doi: 10.1002/acr.21644
- Backhaus M, Burmester G, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(7):641-9. doi: 10.1136/ard.60.7.641
- Guzman J, Burgos-Vargas R, Duarte-Salazar C, Gomez-Mora PJ. Reliability of the articular examination in children with juvenile rheumatoid arthritis: interobserver agreement and sources of disagreement. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2331-6.
- Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, et al. EULAR-PRoS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1946-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207892
- Graham TB. Imaging in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):574-8. doi: 10.1097/01.bor.0000169365.46196.b6
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Special Interest Group Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
- Janow GL, Panghaal V, Trinh A, et al. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2671-4. doi: 10.3899/jrheum.110360
- Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1497-504. doi: 10.1002/art.24823

17. Breton S, Jousse-Joulin S, Cangemi C, et al. Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):272-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.12.005
18. Haslam KE, McCann LJ, Wyatt S, Wakefield RJ. The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):123-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep339
19. Magni-Manzoni S, Scire CA, Ravelli A, et al. Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):223-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201264
20. Осипова НВ, Намазова-Баранова ЛС. Ультразвуковые признаки поражения коленных суставов при ювенильных артритах. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009;(2):45-50 [Osipova NV, Namazova-Baranova LS. Ultrasonic signs of knee joint damage in juvenile arthritis. *Voprosy Diagnostiki v Peditrii.* 2009;(2):45-50 (In Russ.)].
21. Чебышева СН, Геппе НА, Мелешкина АВ и др. Ультразвуковая диагностика при псориатическом артрите у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016;(1):84-6 [Chebysheva SN, Geppe NA, Meleshkina AV, et al. Ultrasound diagnosis in psoriatic arthritis in children. *Pediatrriya = Pediatrics. The appendix to the journal Consilium Medicum.* 2016;(1):84-6 (In Russ.)].

Вопросы для самоконтроля

1. Признаками синовита по данным УЗИ являются:
 - А. Гипертрофия синовиальной оболочки
 - Б. Увеличенное количество жидкости в полости сустава
 - В. Гиперваскуляризация синовиальной оболочки
 - Г. Все вышеперечисленные
2. К симптомам синовита, выявляемым посредством доплерографии, относятся:
 - А. Гипертрофия синовиальной оболочки
 - Б. Гиперваскуляризация синовиальной оболочки
 - В. Все вышеперечисленные
3. Важные особенности детского организма, затрудняющие оценку при УЗИ опорно-двигательного аппарата:
 - А. Большая ширина гиалинового хряща
 - Б. Неровность контура суставной поверхности эпифиза
 - В. Повышенная васкуляризация структур
 - Г. Все вышеперечисленные
4. УЗИ опорно-двигательного аппарата:
 - А. Характеризуется хорошей воспроизводимостью результатов
 - Б. Позволяет визуализировать мягкие ткани
 - В. Выявляет отек костного мозга
 - Г. Все вышеперечисленное
5. УЗ-картина опорно-двигательного аппарата пациентов дошкольного и препубертатного возраста не различается.
 - А. Верно
 - Б. Не верно
6. УЗИ опорно-двигательного аппарата:
 - А. Является источником ионизирующего излучения.
 - Б. Хорошо переносится детьми
 - В. Повышает температуру мягких тканей зоны исследования
 - Г. Все вышеперечисленное верно
 - Д. Все вышеперечисленное не верно

Ответы — на с. 674

ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные

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 23.10.17



Авдеева А.С. –
научный сотрудник
лаборатории стандартизации
терапии ревматических заболеваний
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани. В основе хронического воспаления и суставной деструкции при РА лежит массивная инфильтрация синовиальной оболочки иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками (Т_{эфф}). С-Х-С-хемокин 10 (CXCL10) первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на продукцию интерферона γ (ИФН γ). Также он известен как ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10). Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 повышен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом. При РА было продемонстрировано повышение уровня IP-10 в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов по сравнению с больными остеоартритом или здоровыми донорами как при ранней, так и при развернутой стадии заболевания. Содержание IP-10 в периферическом кровотоке, в отличие от острофазовых показателей или индексов активности, более точно может отражать состояние ремиссии заболевания, что необходимо учитывать при решении вопроса об оптимизации терапии. IP-10 может являться маркером более тяжелого течения заболевания и использоваться для оценки риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом; его прогностическое значение у пациентов с вероятным РА требует дальнейшего уточнения. Повышенный уровень IP-10 может ассоциироваться с развитием интерстициального поражения легких у пациентов с РА и выявляться у больных на ранней стадии заболевания с бессимптомным течением. Таким образом, IP-10 может являться полезным и перспективным прогностическим маркером при РА, значение которого требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; С-Х-С хемокины; ИФН γ -индуцируемый белок 10; эффективность терапии; биомаркеры.

Для ссылки: Авдеева А.С. ИФН γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655–661.

IFN- γ -INDUCED PROTEIN 10 (IP-10) IN RHEUMATOID ARTHRITIS: LITERATURE REVIEW AND THE AUTHORS' OWN DATA

Avdeeva A.S.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune inflammatory disease characterized by chronic inflammation of joint synovial membrane and progressive destruction of bone and cartilage. Massive synovial infiltration with immune and inflammatory cells, such as macrophages, monocytes, granulocytes, plasma cells and dendritic cells, B lymphocytes, CD4+ and CD8+ T lymphocytes, presented mainly by effector T cells (T_{eff}), underlies chronic inflammation and joint destruction in RA.

C-X-C-chemokine 10 (CXCL10) was originally identified as a chemokine secreted by several types of cells: macrophages, endothelial cells, and fibroblasts in response to the production of interferon- γ (IFN- γ). It is also known as IFN- γ -induced protein 10 (IP-10). It has been recently discovered that the level of CXCL10 is elevated in the serum and joint tissues of laboratory animals with collagen-induced arthritis. Patients with RA demonstrated higher serum, synovial fluid, and synovial tissue levels of IP-10 than those with osteoarthritis or healthy donors at both early and late stages of the disease. Peripheral blood IP-10, unlike acute-phase measures or indices of activity, may more accurately reflect remission status, which should be kept in mind while deciding for therapy optimization. IP-10 may be a marker for more severe

disease and can be used to assess the risk of psoriatic arthritis in patients with psoriasis; its prognostic value in patients with probable RA requires further clarification. Elevated IP-10 levels may be associated with the development of interstitial lung disease in patients with RA and identified in asymptomatic early-stage patients.

Thus, IP-10 may be a useful and promising prognostic marker in RA, the significance of which requires further investigation.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease activity; C-X-C chemokines; IFN- γ -induced protein 10; effectiveness of therapy; biomarkers.

For reference: Avdeeva AS. IFN- γ -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655-661 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-655-661>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани [1, 2]. В основе хронического воспаления и суставной деструкции при РА лежит массивная инфильтрация синовиальной оболочки иммунными и воспалительными клетками: макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, плазматическими и дендритными клетками, В-лимфоцитами, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, представленными в основном эффекторными Т-клетками (Т_{эфф}). Накопление в суставе активированных клеток иммунной системы приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [3, 4].

С-Х-С хемокин 10 (CXCL10), также известный как индуцированный интерфероном γ (ИФН γ) белок 10 (IP-10), первоначально был идентифицирован как хемокин, секретируемый несколькими типами клеток: макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами — в ответ на продукцию ИФН γ [5]. CXCL10 связывается с рецептором CXCR3, CXCR3b, высокоаффинными рецепторами на эпителиальных клетках и регулирует иммунные ответы путем рекрутирования лейкоцитов, включая Т-лимфоциты, естественные клетки-киллеры (NK) и моноциты/макрофаги [5]. Помимо взаимодействия с CXCR3-рецептором, CXCL10 также может активировать и Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) [6]. Важнейшая роль CXCL10 была продемонстрирована при ряде воспалительных заболеваний, в патогенезе которых наблюдается активация иммунного ответа по Th1-типу. В воспаленной ткани CXCL10 рекрутирует Th1-клетки, секретирующие ИФН γ , а также ряд других провоспалительных цитокинов через CXCR3, что, в свою очередь, стимулирует продукцию CXCL10 в различных типах клеток и приводит, по принципу положительной обратной связи, к усилению продукции CXCL10 и формированию «порочного круга» [7]. Таким образом, анализируя уровень IP-10 в сыворотке крови, можно косвенно судить об активном Т-клеточном ответе с преимущественной дифференцировкой клеток в Т-хелперы (Th) 1-го типа. IP-10 регулирует воспаление еще на нескольких уровнях: помимо опосредованного хемотаксиса, он индуцирует активацию молекул адгезии, клеточный апоптоз бета-клеток поджелудочной железы и ингибирует пролиферацию как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [7–10]. Другие провоспалительные эффекты данного хемокина включают индукцию синтеза ИЛ8 и CXCL5, а также костимуляторных молекул (CD54, CD80, CD86) [9, 10].

Повышение уровня IP-10 регистрируется при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, особенно у детей и пациентов с небольшой длительностью болезни [11–14], при аутоиммунном тиреоидите, причем повышенный уровень CXCL10 обнаруживается как в ткани железы, так и в сыворотке крови больных [15–17], при ряде ревматических заболеваний: РА [18], си-

стемной красной волчанке [19–24], системной склеродермии [25], криоглобулинемическом васкулите [26–29].

При ревматоидном воспалении CXCL10 в основном продуцируется макрофагами и фибробластоподобными синовиоцитами [30]. Необходимо отметить, что повышенная экспрессия CXCR3 в синовиальной ткани ассоциирована с инфильтрацией Т-лимфоцитов и высокой выработкой ИФН γ [30]. Экспрессия CXCR3 выявляется также на эндотелиальных и дендритных клетках [31]. Недавно было обнаружено, что уровень CXCL10 повышен в сыворотке и ткани суставов у лабораторных животных с коллаген-индуцированным артритом [32]. Данные об уровне CXCL10 в сыворотках пациентов с РА, а также о его взаимосвязи с активностью заболевания противоречивы. В ряде работ было продемонстрировано повышение уровня IP-10 в сыворотке, синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с РА по сравнению с больными остеоартритом [18, 33] или здоровыми донорами [18] как при ранней [34, 35], так и при развернутой [36] стадии заболевания. У пациентов с развернутым РА регистрировался более высокий уровень CXCL10, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL4 и CXCL8 в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови, причем эта разница для CXCL10 и CXCL8 составляла более 10 раз [33]. J.M. Pandya и соавт. [37] проанализировали широкий спектр хемокинов в группе из 43 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. По данным однофакторного анализа, в группе РА был выявлен достоверно более высокий уровень Th1- (CXCL9, CXCL10), Th2- (CCL22) хемокинов, а также CXCL13 и CCL4 по сравнению со здоровыми донорами; авторами была продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем IP-10 и показателями активности заболевания: индексами активности DAS28, SDAI, числом болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, уровнем С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Сходные данные о взаимосвязи уровня IP-10 с DAS28-СРБ были получены Т. Ichikawa и соавт. [38] в группе из 22 пациентов с развернутым РА. В работе W. Kuap и соавт. [39] уровень IP-10 доставлено снижался на фоне терапии в группе больных, ответивших на лечение (n=28), однако взаимосвязи между содержанием IP-10, индексами активности заболевания и острофазовыми показателями (СРБ и СОЭ) авторы не выявили.

Недавно были представлены данные о важной роли IP-10 для мониторинга активности заболевания. A. van Nooij и соавт. [40] сравнили уровни IP-10 в группе пациентов с активным РА (n=15) и больных, достигших безлекарственной ремиссии заболевания (n=19). Авторы не выявили достоверной разницы в исходных значениях IP-10 в двух группах наблюдения, однако продемонстрировали снижение уровня данного хемокина в группе безлекарственной ремиссии (p<0,05), концентрация же CXCL10 среди пациентов с активным заболеванием оставалась ста-

бильной. Также была продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь содержания IP-10 с индексами активности заболевания, причем уровень IP-10 в большей степени, чем значения острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), отражал динамику активности заболевания. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу об информативности именно динамической оценки уровня IP-10 на протяжении лечения, поскольку однократное исследование данного показателя может зависеть от ряда параметров и не имеет прогностического значения.

Важная роль IP-10 в развитии и поддержании воспаления при РА подтверждается разработкой и успешной попыткой применения анти-IP-10 моноклональных антител (МАТ) у пациентов с активным РА и отсутствием эффекта терапии метотрексатом (МТ) [41]. В исследование было включено 70 пациентов, рандомизированных на две группы: группа исследуемого препарата ($n=35$) и группа плацебо ($n=35$) на фоне стабильной терапии МТ. Исследуемый препарат продемонстрировал большую клиническую эффективность по сравнению с плацебо через 12 нед терапии: число пациентов, достигших 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20), составило 54 и 17% соответственно ($p<0,05$); однако достоверных различий в числе пациентов, достигших ACR50 и ACR70, выявлено не было. Также в данной работе были получены данные о повышении экспрессии мРНК FoxP3 в группе пациентов, ответивших на терапию анти-IP-10 МАТ. Эти результаты позволяют предположить, что уменьшение выработки IP-10 приводит к восстановлению баланса T-регуляторных/T-эффекторных клеток ($T_{\text{рег}}/T_{\text{эфф}}$) у пациентов с РА, что было подтверждено на экспериментальных моделях. Установлено, что у мышей с дефицитом IP-10 регистрируется более высокий уровень $T_{\text{рег}}$ в периферическом кровотоке, что приводит к подавлению артрита [42]. Таким образом, влияние уровня IP-10 на гомеостаз $T_{\text{рег}}$ у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Уровень IP-10 достоверно изменяется на фоне терапии различными классами лекарственных препаратов. Так, представляют интерес данные о влиянии тофацитиниба на уровень IP-10 при РА. D.L. Boyle и соавт. [43] оценили влияние тофацитиниба в комбинации с МТ на широкий спектр лабораторных показателей у 29 пациентов с РА. Через 4 нед терапии авторы выявили значительное снижение уровня IP-10, матриксных металлопротеиназ (ММП) 1 и 3; достоверного изменения уровней других биомаркеров не наблюдалось. Сходные данные о снижении уровня IP-10 также были продемонстрированы на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) этанерцептом и инфликсимабом [36, 38, 44].

В последнее время накапливаются данные о взаимосвязи продукции IP-10 с прогрессированием деструктивных изменений суставов при РА. Имеющиеся результаты показывают, что рецептор активированного ядерного фактора κ B-лиганд (RANKL) способствует экспрессии CXCL10 на предшественниках остеокластов, а также об опосредованной экспрессии RANKL на CD4+ T-лимфоцитами путем взаимодействия CXCL10 с G α i-субъединицей CXCR3 в синовиальной ткани. Таким образом, это перекрестное взаимодействие между CXCL10 и RANKL, а также с другими цитокинами, такими как ФНО α , может приводить к прогрессированию воспаления и деструктивных изменений суставов при РА [32]. Эти данные были подтверждены в ряде исследований на лабораторных жи-

вотных. Jong-No Lee и соавт. [45] продемонстрировали значительную экспрессию RANKL, ФНО α и интерлейкина 6 (ИЛ6) мРНК CD4+ лимфоцитами, выделенными от WT и Tlr4-/- линий мышей под влиянием IP-10.

Широко обсуждается вопрос о взаимосвязи гиперпродукции IP-10 с развитием интерстициального поражения легких (ИПЛ), ассоциированного с РА. ИПЛ — это наиболее распространенный вид поражения легких в рамках РА. Недавно проведенные исследования продемонстрировали, что на фоне снижения общей смертности среди пациентов с РА в группе больных с ИПЛ, ассоциированным с РА, уровень смертности остается высоким [46–50]. Благодаря внедрению в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения ИПЛ выявляется более чем у 40% пациентов с РА [51], причем в среднем только у 10% больных имеются клинические проявления болезни [52]. B.R. Gochuico и соавт. [53], проанализировав динамику рентгенологических изменений в группе из 21 пациента с субклиническими вариантами РА, ассоциированного с ИПЛ, выявили рентгенологическую прогрессию в течение 2 лет более чем у 50% пациентов. Сходные данные были получены J.K. Dawson и соавт. [54] в группе из 29 пациентов с ИЗЛ. В течение 24 мес наблюдения прогрессирование легочного поражения регистрировалось у 34% больных. Учитывая представленные данные, необходимы поиск маркеров и выявление факторов, влияющих на прогрессирование легочного поражения. Учитывая, что сама ИПЛ труднодоступна, необходимо использовать для изучения альтернативные биоматериалы и делать больший упор на молекулярные биомаркеры, имеющее тесную взаимосвязь с патогенезом заболевания, по сравнению с данными рентгенологического исследования. В ряде исследований было продемонстрировано повышение уровней хемокинов (CXCL9, CXCL10) в сыворотках пациентов с ИПЛ, что, по мнению авторов, характерно для ранних стадий заболевания [55]. Это мнение было подтверждено данными гистологических исследований, выявивших появление CXCR3+ лимфоцитов в легочной ткани на ранних стадиях заболевания [56]. J. Chen и соавт. [57] проанализировали уровень лабораторных биомаркеров в двух когортах пациентов ($n=133$ и $n=86$) с ИПЛ, ассоциированным с РА. Авторы выявили значительно более высокий уровень ММП7 и IP-10 среди пациентов с ИПЛ, по сравнению с больными без патологии легких. Данные логистического регрессионного анализа с коррекцией на пол, возраст, активность заболевания также подтвердили значимость ММП7 и IP-10 в качестве независимых маркеров развития ИПЛ. Таким образом, мониторингирование уровня IP-10 имеет важное прогностическое значение для выявления группы пациентов, имеющих потенциально более высокий риск развития поражения легких или начальные бессимптомные стадии заболевания, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения этой группы пациентов.

Интерес представляют данные F. Abji и соавт. [58], продемонстрировавшие роль IP-10 в прогнозировании развития псориатического артрита (ПсА) у пациентов с псориазом. В исследование было включено 620 пациентов с псориазом без признаков артрита. Больные ежегодно обследовались и распределялись на две группы: те, у кого развился ПсА, и больные без признаков артрита. У всех пациентов до включения в исследование проводилась оценка активности заболевания, величины кожного поражения, а также изучались лабораторные показатели с последую-

щим сравнительным анализом этих параметров в группах пациентов с развившимся ПсА (n=46) и без него (n=45). Авторы продемонстрировали исходно более высокий уровень IP-10 среди пациентов из группы ПсА, по сравнению с больными без артрита (493 [356; 984] и 371 [263; 578] пг/мл соответственно; $p=0,005$). Также была выявлена более высокая экспрессия мРНК CXCL10 в клетках синовиальной жидкости по сравнению с периферическим кровотоком у пациентов с ПсА, что указывает на важную роль IP-10 в развитии воспаления. По данным многопараметрического анализа, концентрация CXCL10 являлась независимым биомаркером перехода псориаза в ПсА, уровень данного показателя 100 мкг/мл приводил к 30% увеличению шансов развития ПсА у больных с псориазом [относительный риск (ОР)=1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,5; $p=0,004$]. Клинические данные, а также уровень других лабораторных биомаркеров (острофазовых показателей) не позволяли прогнозировать развитие ПсА. Эти данные демонстрируют способность IP-10 независимо от клинических показателей прогнозировать риск развития ПсА у пациентов с псориазом.

Нами были получены сходные данные о важной роли IP-10 при РА [59–62]. Мы проанализировали уровень IP-10 в группе из 159 пациентов с РА, из которых с ранней стадией были 45 больных, из них 35 женщин, средний возраст – 53,5 [46; 59,5] года, длительность заболевания – 7,0 [4,0; 11,5] мес, DAS28=5,8 [4,9; 6,4], позитивных по ревматоидному фактору (РФ) – 91%, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП) – 96% и 114 – с развернутой стадией заболевания (93 женщины, средний возраст – 53,0 [42,0; 60,0] года, длительность заболевания – 60,0 [28,0; 08,0] мес, DAS28=5,9 [5,2; 6,7], РФ-позитивных – 82,5%, АЦЦП-позитивных – 83,3%). Уровень IP-10 в группе как раннего, так и развернутого РА был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (5176,5 [2679,7; 8788,9], 8764,25 [1195,1; 22 743,9] и 717,8 [188,7; 4064,8] пг/мл соответственно; $p<0,05$). Регистрировалась положительная корреляционная взаимосвязь уровня IP-10 с показателями активности заболевания: в группе раннего РА – с ЧБС28 ($r=0,46$; $p=0,002$), ЧПС28 ($r=0,44$; $p=0,003$), DAS28 ($r=0,46$; $p=0,002$), SDAI ($r=0,49$; $p=0,001$), CDAI ($r=0,49$; $p=0,001$); в группе развернутого РА – с DAS28 ($r=0,4$; $p=0,009$), SDAI ($r=0,4$; $p=0,01$), CDAI ($r=0,5$; $p=0,005$).

Затем мы оценили динамику уровня IP-10 на фоне различных схем терапии как базисными противовоспалительными (МТ), так и генно-инженерными биологическими препаратами (адалимумабом, ритуксимабом, тоцилизумабом). Динамика уровня IP-10 оценивалась совместно с другими показателями цитокинового профиля.

На фоне монотерапии МТ к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровней провоспалительных (ИЛ6, ИЛ17, ФНО α), противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) цитокинов, хемокинов (IP-10) и факторов роста (FGF; $p<0,05$); к 24-й неделе – снижение уровней ИЛ6, ИЛ9, IP-10, PDGF-bb, а также повышение концентрации ИЛ10 ($p<0,05$; рис.1). При использовании комбинирован-

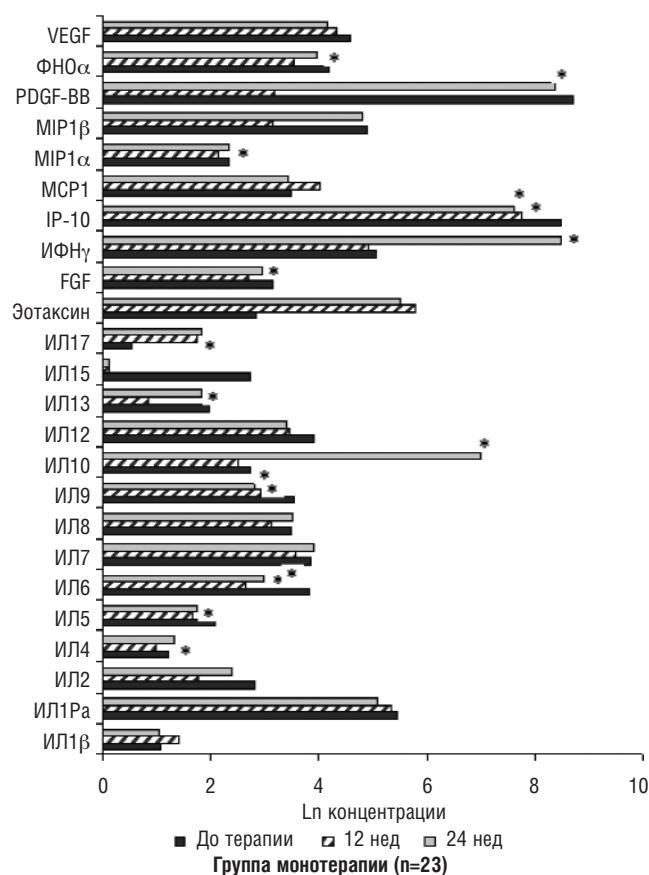


Рис. 1. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне монотерапии МТ. * $p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем (на рис. 1–3)

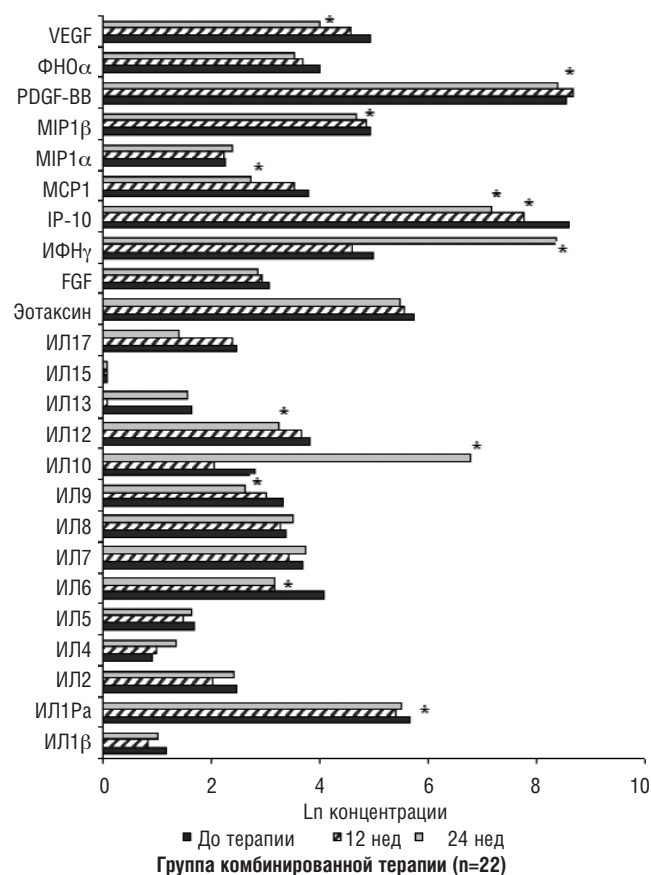


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне комбинированной терапии МТ и адалимумабом

ной терапии МТ+адалимумаб к 12-й неделе лечения выявлено снижение уровней ИЛ6, ИЛ1 α , IP-10 ($p<0,05$); к 24-й неделе лечения — снижение уровней провоспалительных (ИЛ12), противовоспалительных (ИЛ9) цитокинов, хемокинов (IP-10, MCP1, MIP1 β), факторов роста (VEGF), повышение уровня ИЛ10 ($p<0,05$; рис. 2).

Применение ритуксимаба сопровождалось снижением уровня IP-10 лишь в группе пациентов, хорошо отвечающих на терапию (10 481,7 [4204,1; 13 748,4] и 5223,9 [3163,8; 10741,5] пг/мл; $p<0,05$); среди больных с удовлетворительным эффектом препарата концентрация IP-10 достоверно не изменялась.

Использование тоцилизумаба сопровождается быстрым и выраженным снижением уровня IP-10 уже через 2 нед после первой инфузии препарата, которое сохранялось на всем протяжении терапии, достигая нормальных значений к 24-й неделе лечения (24 148,2 [16 915,3; 32 123,6] пг/мл исходно и 1238,3 [865,8; 1717,4] пг/мл к 24-й неделе; $p<0,05$).

Затем мы оценили различия в динамике показателей цитокинового профиля среди пациентов с ранним РА в зависимости от эффективности терапии МТ: среди «ответивших» на терапию через 12 нед выявлено достоверное снижение ИЛ1 α , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ13, IP-10, ФНО α , VEGF, в группе «не ответивших» уровень показателей цитокинового профиля достоверно не изменялся (рис. 3). Таким образом, отсутствие динамики показателей цитокинового профиля через 12 нед терапии МТ можно рассматривать в качестве возможного предиктора отсутствия эффекта препарата, что может позволить выявить группу пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной терапии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли IP-10 в патогенезе РА, развитии синовиального воспаления и прогрессировании суставной деструк-

ции. Оценка уровня данного маркера совместно с клиническими показателями имеет важное значение для мониторингирования активности заболевания. Содержание IP-10 в периферическом кровотоке, в отличие от острофазовых показателей или индексов активности, более точно может отражать состояние ремиссии заболевания, что необходимо учитывать при решении вопроса об оптимизации терапии. Следует обратить внимание на информативность именно динамической оценки уровня IP-10 на протяжении лечения, поскольку его концентрация может зависеть от ряда параметров и однократное исследование данного показателя не имеет прогностического значения. Снижение уровня IP-10 на фоне терапии способствует восстановлению баланса $T_{рег}/T_{эфф}$, что также приводит к снижению выраженности воспаления.

IP-10 может являться маркером более тяжелого течения заболевания и использоваться для оценки риска развития ПсА у пациентов с псориазом, его прогностическое значение у пациентов с вероятным РА требует дальнейшего уточнения.

Повышенный уровень IP-10 может ассоциироваться с развитием ИПЛ у пациентов с РА и выявляться у больных на ранней стадии заболевания с бессимптомным течением.

Таким образом, IP-10 может являться полезным и перспективным прогностическим маркером при РА, значение которого требует дальнейшего изучения.

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.

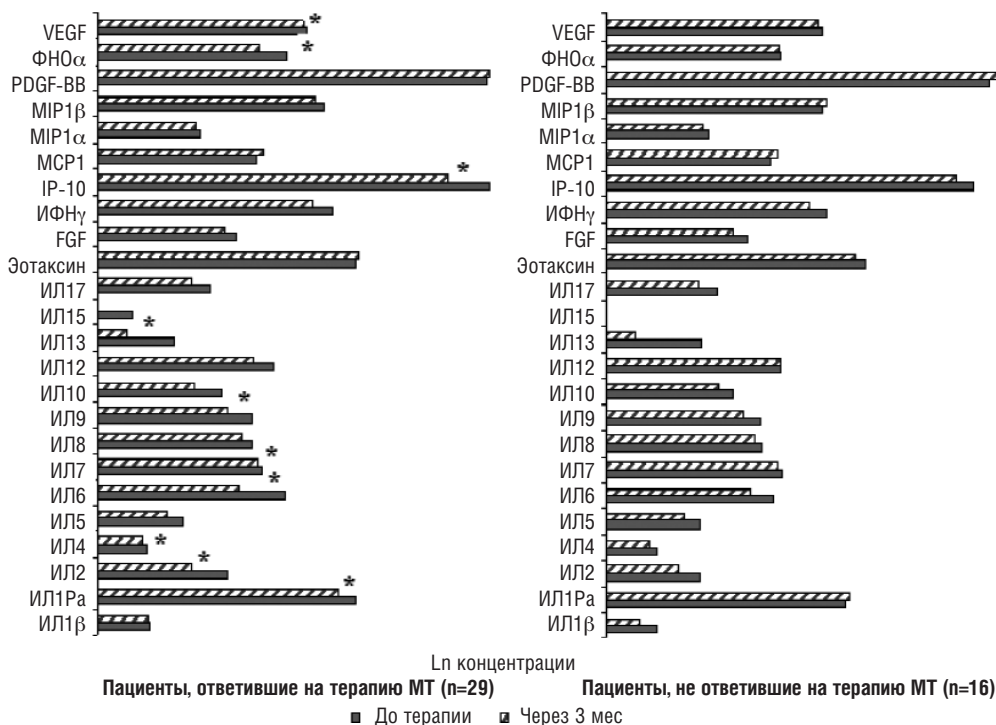


Рис. 3. Взаимосвязь динамики показателей цитокинового профиля с эффективностью терапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
2. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
3. Choy E, Panayi G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907-16. doi: 10.1056/NEJM200103223441207
4. Weyand C, Goronzy J. Ectopic germinal center formation in rheumatoid synovitis. *Ann NY Acad Sci*. 2003;987:140-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06042.x
5. Lee EY, Lee ZH, Song YW. CXCL10 and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8(5):379-83. doi: 10.1016/j.autrev.2008.12.002
6. Schulthess FT, Paroni F, Sauter NS, et al. CXCL10 impairs beta cell function and viability in diabetes through TLR4 signaling. *Cell Metab*. 2009;9(2):125-39. doi: 10.1016/j.cmet.2009.01.003
7. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, et al. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases. *Endocr Rev*. 2007;28(5):492-520. doi: 10.1210/er.2006-0044
8. Soejima K, Rollins BJ. A functional IFN- γ -inducible protein-10/CXCL10-specific receptor expressed by epithelial and endothelial cells that is neither CXCR3 nor glycosaminoglycan. *J Immunol*. 2001;167:6576-82. doi: 10.4049/jimmunol.167.11.6576
9. Campanella GS, Lee EM, Sun J, Luster AD. CXCR3 and heparin binding sites of the chemokine IP-10 (CXCL10). *J Biol Chem*. 2003;278:17066-74. doi: 10.1074/jbc.M212077200
10. Campanella GS, Colvin RA, Luster AD. CXCL10 can inhibit endothelial cell proliferation independently of CXCR3. *PLoS One*. 2010;5:e12700. doi: 10.1371/journal.pone.0012700
11. Shimada A, Morimoto J, Kodama K, et al. Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:510-5. doi: 10.2337/diacare.24.3.510
12. Nicoletti F, Conget I, DiMauro M, et al. Serum concentrations of the interferon-gamma-inducible chemokine IP-10/CXCL10 are augmented in both newly diagnosed type I diabetes mellitus patients and subjects at risk of developing the disease. *Diabetologia*. 2002;45:1107-10. doi: 10.1007/s00125-002-0879-5
13. Nakagawa Y, Shimada A, Oikawa Y, et al. Two cases of «fulminant» type 1 diabetes suggesting involvement of autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2003;1005:359-61. doi: 10.1196/annals.1288.059
14. Gabbay MA, Sato MN, Duarte AJ, Dib SA. Serum titres of anti-glutamic acid decarboxylase-65 and anti-IA-2 autoantibodies are associated with different immunoregulatory milieu in newly diagnosed type 1 diabetes patients. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:60-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04538.x
15. Kemp EH, Metcalfe RA, Smith KA, et al. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol*. 2003;59:207-13. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01824.x
16. Kimura H, Kimura M, Rose NR, Caturegli P. Early chemokine expression induced by interferon-gamma in a murine model of Hashimoto's thyroiditis. *Exp Mol Pathol*. 2004;77:161-7. doi: 10.1016/j.yexmp.2004.08.004
17. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. High levels of circulating CXCL10 chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5496-9. doi: 10.1210/jc.2004-0977
18. Hanaoka R, Kasama T, Muramatsu M, et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R74-81. doi: 10.1186/ar616
19. Prud'homme GJ, Kono DH, Theofilopoulos AN. Quantitative polymerase chain reaction analysis reveals marked overexpression of interleukin-1 beta, interleukin-10 and interferon gamma mRNA in the lymph nodes of lupus-prone mice. *Mol Immunol*. 1995;32:495-503. doi: 10.1016/0161-5890(95)00024-9
20. Flier J, Boersma DM, van Beek PJ, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001;194:398-405. doi: 10.1002/1096-9896(200108)194:4<397::AID-PATH899>3.0.CO;2-S
21. Wenzel J, Wöhrle E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol*. 2005;205:435-42. doi: 10.1002/path.1721
22. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: an amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1504-16. doi: 10.1002/art.21034
23. Gambichler T, Genc Z, Skrygan M, et al. Cytokine and chemokine ligand expression in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol*. 2012;22:319-23.
24. Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of IFN-inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2000;12:1561-5. doi: 10.1006/cyto.2000.0757
25. Fujii H, Shimada Y, Hasegawa M, et al. Serum levels of a Th1 chemoattractant IP-10 and Th2 chemoattractants, TARC and MDC, are elevated in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2004;35:43-51. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.03.001
26. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, et al. Systemic sclerosis and cryoglobulinemia: our experience with overlapping syndrome of scleroderma and severe cryoglobulinemic vasculitis and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1058-63. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.013
27. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:53-60. doi: 10.1097/00002281-200001000-00009
28. Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med*. 2002;137:571-80. doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00008
29. Ferri C, Pileri S, Zignego AL. Hepatitis C virus infection and in non-Hodgkin's lymphoma. In: Goedert J, editor. Infectious causes of cancer. Targets for intervention. Totowa, New Jersey: The Human Press Inc.; 2000. P. 349-68.
30. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, et al. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:765-74. doi: 10.1002/1529-0131(200004)43:4<765::AID-ANR7>3.0.CO;2-B
31. Ruth JH, Rottman JB, Katschke Jr KJ, et al. Selective lymphocyte chemokine receptor expression in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2750-60. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2750::AID-ART462>3.0.CO;2-C
32. Kwak HB, Ha H, Kim HN, et al. Reciprocal cross-talk between RANKL and interferon-gamma-inducible protein 10 is responsible for bone-erosive experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1332-42. doi: 10.1002/art.23372
33. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin Immunol*. 2001;98(1):39-45. doi: 10.1006/clim.2000.4957
34. Hueber W, Tomooka BH, Zhao XY, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):712-9. doi: 10.1136/ard.2006.054924

35. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383-91. doi: 10.1002/art.27186
36. Eriksson C, Rantapaa-Dahlqvist S, Sundqvist KG. Changes in chemokines and their receptors in blood during treatment with the TNF inhibitor infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(4):260-5. doi: 10.3109/03009742.2012.754937
37. Pandya J, Lundell A, Andersson K, et al. Blood chemokine profile in untreated early rheumatoid arthritis: CXCL10 as a disease activity marker. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:20. doi: 10.1186/s13075-017-1224-1
38. Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, et al. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):725-30. doi: 10.1007/s00296-009-1356-y
39. Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(2):257-64. doi: 10.3899/jrheum.090769
40. Van Hooij A, Boeters D, Tjon Kon Fat E, et al. Longitudinal IP-10 serum levels are associated with the course of disease activity and remission in rheumatoid arthritis. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(8):e00060-17. doi: 10.1128/CI.00060-17
41. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of mdx-1100, a fully human anti-cxcl10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1730-9. doi: 10.1002/art.34330
42. Heller EA, Liu E, Tager AM, et al. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells. *Circulation.* 2006;113:2301-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.605121
43. Boyle D, Wei N, Singhal A. The Jak inhibitor Tofacitinib suppresses synovial Jak-stat signalling in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl:764.
44. Han BK, Kuzin I, Gaughan JP, et al. Baseline CXCL10 and CXCL13 levels are predictive biomarkers for tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a pilot, prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2015;18:93. doi: 10.1186/s13075-016-0995-0
45. Lee J, Kim B, Jong Jin W, et al. Pathogenic roles of CXCL10 signaling through CXCR3 and TLR4 in macrophages and T cells: relevance for arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:163. doi: 10.1186/s13075-017-1353-6
46. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:722-7. doi: 10.1136/ard.62.8.722
47. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, et al. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol.* 2004;69 Suppl:3-8.
48. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis – interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
49. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:443-8. doi: 10.1513/pats.200703-045MS
50. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/art.27405
51. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001;56:622-7. doi: 10.1136/thorax.56.8.622
52. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;185:1147-53. doi: 10.1164/rccm.201108-1420PP
53. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008;168:159-66. doi: 10.1001/archinternmed.2007.59
54. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:517-21. doi: 10.1136/ard.61.6.517
55. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2183-92. doi: 10.1002/art.24631
56. Shimizu S, Yoshinouchi T, Niimi T, et al. Differing distributions of CXCR3- and CCR4-positive cells among types of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Virchows Arch.* 2007;450:51-8. doi: 10.1007/s00428-006-0330-2
57. Chen J, Doyle T, Liu Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):28-38. doi: 10.1002/art.38904
58. Abji F, Remy A, Pollock R, et al. CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheuma.* 2016;68:2911-6. doi: 10.1002/art.39800
59. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина-6 при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2014;(1):28-34 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. The value of cytokine profile in evaluating the effectiveness of monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina.* 2014;(1):28-34 (In Russ.)].
60. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Сравнение влияния терапии ритуксимабом и тоцилизумабом на активность и лабораторные показатели у больных ревматоидным артритом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;(1):25-32 [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. Comparison of the effect of rituximab and tocilizumab on activity and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;(1):25-32 (In Russ.)].
61. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):254-63 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):254-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
62. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Взаимосвязь показателей цитокинового профиля с активностью заболевания и уровнем аутоантител при раннем ревматоидном артрите (РА). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014;59(9):37 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Interrelation of cytokine profile with disease activity and level of autoantibodies in early rheumatoid arthritis (RA). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2014;59(9):37 (In Russ.)].

Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Каледа М.И., Никишина И.П., Шаповаленко А.Н., Костарева О.М., Федоров Е.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: Мария Игоревна Каледа;
kaleda-mi@yandex.ru

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

Поступила 30.10.17

Тоцилизумаб (ТЦЗ) — один из генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), наиболее часто используемых в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), особенно его системного варианта. Развитие нейтропении, ассоциированное с применением ТЦЗ и обусловленное его механизмом действия, требует детального изучения.

На основе анализа собственных результатов и сопоставления их с данными литературы в статье анализируются аспекты развития нейтропении на фоне терапии ТЦЗ.

Цель исследования — провести анализ всех случаев нейтропении на фоне применения ТЦЗ при полиартикулярном (пЮИА) и системном (сЮИА) вариантах заболевания.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование включены 27 пациентов с пЮИА и 83 — с сЮИА, резистентных к предшествующей стандартной терапии. Длительность лечения составила от 4 до 84 мес (медиана — 22 мес для пЮИА, 34 мес — для сЮИА). Изучались частота и сроки развития нейтропении, связь с инфекцией и сопутствующей/предшествующей терапией.

Результаты и обсуждение. Продолжают лечение 22 и 62 пациента с пЮИА и сЮИА соответственно, медиана продолжительности терапии — 27,4 [9; 72] мес. У 7 пациентов с пЮИА и 21 — с сЮИА ТЦЗ был отменен: из-за серьезных неблагоприятных реакций (n=2 и n=11 соответственно), по организационным причинам (n=5 и n=7); при сЮИА у двух пациентов терапия была прекращена в связи со стойкой ремиссией, у одного — в связи с развитием вторичной неэффективности. По крайней мере один эпизод нейтропении отмечался у 63% пациентов с пЮИА и 48,2% с сЮИА, из них нейтропения 1-й степени зарегистрирована у 5 и 15 больных соответственно, 2-й степени — у 6 и 15, 3-й степени — у 4 и 10, и 4-й степени — у двух пациентов с пЮИА. При пЮИА нейтропения чаще наблюдалась в первые месяцы терапии, при сЮИА — при достижении неактивного статуса болезни. У 5 пациентов с сЮИА зафиксирована нейтропения как проявление синдрома активации макрофагов (САМ), связи с инфузиями ТЦЗ не выявлено. Нейтропения не ассоциировалась с увеличением частоты инфекций. Использование метотрексата не было достоверно связано с низким уровнем нейтрофилов, тогда как более ранний возраст ассоциировался со степенью и частотой нейтропении. Все случаи нейтропении зафиксированы у пациентов с уровнем терапевтического ответа >50% согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi).

Полученные данные свидетельствуют о различных механизмах и сроках развития нейтропении на фоне терапии ТЦЗ при ЮИА: 1) «доброкачественная», транзиторная нейтропения — предиктор высокой эффективности терапии, развивается прежде всего в первые несколько дней после инфузии; 2) нейтропения как явление «избыточности» терапии (более резистентная) развивается чаще в неактивной фазе болезни; 3) нейтропения как компонент САМ, которая связана с другими маркерами САМ. Не выявлено связи нейтропении с повышенным риском инфекций. Пациенты, получающие терапию ТЦЗ, требуют тщательного клинико-лабораторного мониторинга, в том числе с учетом риска нейтропении, и последующей индивидуальной коррекции терапии при ее выявлении.

Ключевые слова: тоцилизумаб; нейтропения; ювенильный идиопатический артрит; генно-инженерная биологическая терапия.

Для ссылки: Каледа МИ, Никишина ИП, Шаповаленко АН и др. Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):662–667.

THE PHENOMENON OF NEUTROPENIA DURING TOCILIZUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Shapovalenko A.N., Kostareva O.M., Fedorov E.S.

Tocilizumab (TCZ) is one of the biological agents that are most commonly used in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA), especially its systemic variant. The development of neutropenia, which is associated with the use of TCZ and its mechanism of action, requires a detailed study.

Based on the analysis of their own results and comparison of the latter with the data available in the literature, the authors analyze the aspects of development of neutropenia during TCZ therapy.

Objective: to analyze all cases of neutropenia with the use of TCZ in polyarticular (pJIA) and systemic (sJIA) variants of the disease.

Subjects and methods. The open-label prospective study enrolled 27 patients with pJIA and 83 patients with sJIA, who were resistant to prior standard therapy. The treatment duration was 4 to 84 months (median, 22 months for pJIA; 34 months for sJIA). The frequency and timing of neutropenia and the relationship to infection and concomitant/previous therapy were examined.

Results and discussion. 22 and 62 patients with pJIA and sJIA, respectively, continued treatment; its median duration was 27.4 [9; 72] months. 7 patients with pJIA and 21 with sJIA, discontinued TCZ due to severe adverse events (n=2 and n=11, respectively) and organizational reasons (n=5 and n=7); in sJIA, therapy was discontinued for sustained remission in two patients and for secondary inefficiency in one patient. At least one episode of neutropenia was observed in 63% of patients with pJIA and in 48.2% of those with sJIA; among them, there was grade 1 neutropenia in 5 and 15 patients, respectively; grade 2 in 6 and 15, grade 3 in 4 and 10, and grade 4 in two patients with pJIA.

Neutropenia was more frequently observed in the first months of therapy for pJIA; that was seen in patients with sJIA when the latter reached its inactive status. In 5 patients with sJIA, neutropenia was recorded as a manifestation of macrophage activation syndrome (MAS); no correlation with TCZ infusions was found. Neutropenia was not associated with an increased rate of infections. The use of methotrexate was not significantly related to the low level of neutrophils, whereas the earlier age was associated with the degree and frequency of neutropenia. All cases of neutropenia were recorded in patients with a therapeutic response rate of >50% according to the American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) criteria. The findings suggest that there are different mechanisms and periods of neutropenia during TCZ therapy for JIA: 1) benign, transient neutropenia, a predictor of the high efficiency of therapy, develops primarily in the first few days after infusion; 2) neutropenia as a phenomenon of «redundancy» of therapy (more resistant) develops more often in the inactive phase of the disease; 3) neutropenia as a component of MAS, which is associated with its other markers. No relationship was found between neutropenia and an increased risk of infections. TCZ-treated patients need careful clinical and laboratory monitoring, including consideration of a risk for neutropenia and subsequent individual treatment when this condition is identified.

Keywords: tocilizumab; neutropenia; juvenile idiopathic arthritis; biological drugs.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Shapovalenko AN, et al. The phenomenon of neutropenia during tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):662-667 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-662-667>

Одним из перспективных направлений в фармакотерапии ревматических заболеваний в начале XXI в. стала ингибция интерлейкина 6 (ИЛ6) – цитокина, вовлеченного во многие аспекты воспаления и, тем самым, определяющего разнообразные клинические и лабораторные проявления ревматоидного артрита (РА) у взрослых и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [1]. Препаратом с таким механизмом действия является тоцилизумаб (ТЦЗ) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело к рецептору ИЛ6, которое селективно связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ6. ТЦЗ продемонстрировал высокую эффективность у взрослых пациентов с РА, а также при ювенильном артрите с системным дебютом (сЮИА) и при полиартикулярном варианте ЮИА как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в клинической практике [2–6]. При изучении аспектов безопасности ТЦЗ уже на стадии доклинических исследований была выявлена повышенная частота нейтропений на фоне его применения. В связи с этим феноменом в инструкцию по применению препарата были внесены указания, не рекомендуемые его использование при исходном уровне нейтрофилов $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$, и о прекращении/приостановке лечения ТЦЗ при снижении уровня нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [7].

На сегодняшний день окончательно не изучен механизм развития нейтропении при применении ТЦЗ, хотя внимание многих ученых было привлечено к этому феномену. Так, L. Gibiansky и N. Frey [8] показали, что снижение уровня нейтрофилов напрямую связано с концентрацией ТЦЗ в крови и обусловлено быстрым переходом нейтрофилов из циркулирующего в маргинальный пул под влиянием ТЦЗ. После введения препарата в дозе 8 мг/кг уровень нейтрофилов восстанавливался медленнее, чем при использовании дозы 4 мг/кг. Более позднее исследование T. Suwa и соавт. [9] также продемонстрировало, что снижение количества нейтрофилов при применении ТЦЗ может быть обусловлено повышенной маргинализацией циркулирующих нейтрофилов, а не «классической» лекарственной нейтропенией, наблюдаемой при применении миелотоксических препаратов. По мнению H.L. Wright и соавт. [10], ТЦЗ может не только влиять на распределение нейтрофилов между циркулирующими и маргинальными пулами, но также увеличивать время прохождения нейтрофилов через костный мозг. Блокада ИЛ6, согласно исследованию этих авторов, одновременно вызывая переходную нейтропению, не влияет непосредственно на функции нейтрофилов, связанные с защитой хозяина. ТЦЗ-ассоциированная нейтропения не может быть объяс-

нена прямой индукцией апоптоза ТЦЗ, индукцией апоптоза после истощения ИЛ6, а также повышенным фагоцитозом нейтрофилов [10]. Чаще всего она развивается непосредственно после инфузии (1–2 дня), но не носит стойкий характер, возвращаясь к нормальному уровню к 4–6-й неделе [11].

В многочисленных клинических исследованиях ТЦЗ как при РА взрослых, так и при ЮИА нейтропения регистрируется у значительной доли пациентов [12–14], поэтому данный феномен заслуживает детального изучения.

Цель исследования – провести анализ всех случаев нейтропении на фоне применения ТЦЗ при полиартикулярном (пЮИА) и системном (сЮИА) вариантах ЮИА.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 110 пациентов, из них 27 пациентов с пЮИА и 83 пациента с сЮИА, резистентных к предшествующей стандартной терапии (табл. 1). Инфузии проводились в соответствии с принятыми рекомендациями по расчету дозировки и интервала между инфузиями для сЮИА и пЮИА. При динамическом наблюдении в последующем проводилась коррекция интервалов между инфузиями и дозировки в зависимости от активности заболевания, уровня и устойчивости достигнутого ответа на терапию, уровня нейтропении. Длительность наблюдения после начала терапии ТЦЗ составила от 4 до 84 мес (медиана 22 мес для пЮИА, 34 мес для сЮИА). У всех пациентов проводилось исследование клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитов и нейтрофилов в абсолютных цифрах накануне выполнения инфузии, на 1-е, 3-и сутки после инфузии; в случае выявления нейтропении 2-й степени и ниже оценка клинического анализа крови проводилась ежедневно до достижения уровня нейтрофилов $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Степень нейтропении оценивалась в соответствии с градацией, предложенной ВОЗ и используемой в рандомизированных клинических исследованиях: 1-я степень ($\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$), 2-я степень ($\geq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$), 3-я степень ($\geq 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$), 4-я степень ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), при этом для каждого пациента фиксировалось наименьшее число нейтрофилов после инфузии.

Предшествующий опыт применения других ГИБП имели 63% пациентов с пЮИА и 24% пациентов с сЮИА, ТЦЗ назначался как ГИБП первой линии в 10/63 случаях при пЮИА/сЮИА, второй – в 6/14, третьей – 9/6, четвертой линии – 2/0 соответственно. Из пациентов с сЮИА 24 (27,3%) до начала терапии ТЦЗ перенесли синдром активации макрофагов (САМ), из них 19 – в дебюте заболевания.

По дизайну исследование было открытое проспективное, с последовательным включением пациентов.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение значений количественных переменных выполнялось с помощью U-теста по методу Манна–Уитни (при сравнении двух независимых групп), а также с использованием критерия χ^2 (точный критерий Фишера) при сравнении качественных параметров при значении ожидаемой частоты <5 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Продолжают лечение ТЦЗ 22/62 пациента с пЮИА/сЮИА, медиана продолжительности терапии – 27,4 [9; 72] мес. У 7 пациентов с пЮИА и 21 – с сЮИА ТЦЗ был отменен: из-за серьезных неблагоприятных реакций – у 2/11, по организационным причинам – у 5/7; при сЮИА у двух пациентов терапия была прекращена в связи со стойкой ремиссией, у одного – в связи с развитием вторичной неэффективности. Имели по крайней мере один эпизод нейтропении 1–4-й степени 63% пациентов с пЮИА и 48,2% с сЮИА, из них нейтропения 1-й степени зарегистрирована у 5 больных пЮИА и 15 сЮИА, 2-й степени – у 6 и 15 соответственно, 3-й степени – у 4 и 10 и 4-й степени – у 2 пациентов с пЮИА (рис. 1).

Максимальное снижение уровня нейтрофилов в 1-й день после инфузии имели 73% пациентов. При пЮИА нейтропения чаще наблюдалась в первые месяцы терапии, тогда как при сЮИА – у большинства пациентов при достижении неактивного статуса болезни (рис. 2).

За весь период наблюдения САМ на фоне терапии ТЦЗ зафиксирован у 8 пациентов, двое из них не имели в анамнезе САМ до назначения ТЦЗ и развитие САМ было достоверно связано с превышением рекомендованного интервала между инфузиями на ранних сроках терапии, у других это были повторные эпизоды САМ. Среди пациентов с предшествующим анамнезом САМ только у 25% возникли повторные эпизоды на фоне применения ТЦЗ, которые не потребовали отмены терапии. Нейтропения как проявление САМ выявлена у 5 пациентов с сЮИА на фоне тоцилизумаба, в трех случаях уровень снижения нейтрофилов соответствовал 1-й степени нейтропении, в двух – 2-й степени, достоверная связь с инфузиями ТЦЗ не выявлена ни в одном из этих случаев, интервал от момента выполнения инфузии ТЦЗ до развития САМ составил от 5 до 21 дня, в двух случаях выявлена связь с острой респираторной инфекцией, в двух – с превышением рекомендованного интервала между инфузиями, еще в одном случае – с быстрой отменой пероральных ГК, несмотря на сохраняющиеся признаки системности заболевания в виде рецидивирующей сыпи.

При обработке результатов исследования с помощью U-теста по методу Манна–Уитни проводились сравнение частоты инфекций, зафиксированных в период нейтропении, с частотой инфекций при нормальном уровне нейтрофилов, сопоставление частоты нейтропений в зависимости от возраста (группа младшего возраста – до 6 лет, старшая возрастная группа – после 6 лет), сопутствующей терапии МТ и ГК, предшествующей терапии другими ГИБП.

Частота инфекций в течение периода, когда число нейтрофилов соответствовало норме, была сопоставима с частотой инфекций при выявлении нейтропении 1–4-й степени в диапазоне ± 15 дней, без тенденции к увеличению риска развития инфекции при более тяжелой степени нейтропении. Факт использования МТ не ассоциировался с низким уровнем нейтрофилов ($p=0,515$), тогда как между младшим возрастом пациентов со степенью и частотой нейтропении была выявлена достоверная связь ($p=0,002$). Отмечено, что при комбинации ТЦЗ с пероральными ГК в подавляющем большинстве наблюдений регистрировался нормальный уровень нейтрофилов ($p=0,638$).

У пациентов, имевших опыт применения других ГИБП, риск развития нейтропении оказался сопоставимым с таковым у ГИБП-наивных пациентов ($p=0,524$). Все случаи нейтропении в нашем исследовании, за исключением нейтропении в рамках САМ, были зафиксированы только у пациентов, достигших уровня терапевтического ответа более 50% согласно критериям Американ-

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	пЮИА (n=27)	сЮИА (n=83)
Мальчики/девочки	8/19	35/48
Возраст начала терапии ТЦЗ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	11,1 [9,0; 14,7]	6,25 [4,8; 11,25]
Продолжительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [2,0; 8,9]	2,5 [0,8; 5,7]
РФ+	4	0
АНФ+	11	0
Поражение глаз (увеит)	8	0
Предшествующая терапия, %:		
НПВП	100	65
ГК <i>per os</i>	56	83
МТ	93	86,7
ГИБП	63	24

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АНФ – антинуклеарный фактор, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикостероиды, МТ – метотрексат, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

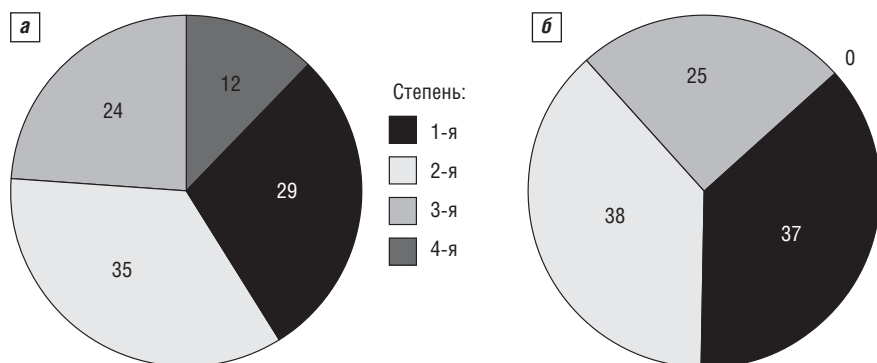


Рис. 1. Выраженность нейтропении в соответствии с градацией ВОЗ у пациентов с ЮИА на фоне терапии ТЦЗ, %: а – у больных пЮИА; б – у больных сЮИА

ской коллегии ревматологов (ACRpedi), что наглядно демонстрирует диаграмма на рис. 2.

Обсуждение

Анализ полученных в настоящем исследовании данных свидетельствует о высокой частоте нейтропении на фоне применения ТЦЗ, составившей 48,2% при сЮИА и 63% при пЮИА. При сопоставлении полученных данных с результатами других исследований следует отметить, что данные о частоте нейтропений существенно разнятся, особенно при пЮИА (табл. 2) [6, 13–17]. На наш взгляд, это может быть обусловлено как различиями в клинической картине заболевания в исследуемых группах пациентов, так и сроками выполнения контрольных обследований (в нашем исследовании на 1-й, 3-й дни после инфузии, в других исследованиях — через неделю, 15, 28 дней), а также сопутствующей терапией, в первую очередь приемом ГК. У взрослых пациентов с РА частота нейтропений по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) была существенно ниже и составила 4,7%, хотя следует отметить, что авторы фиксировали только нейтропении 3-й и 4-й степени [12], которые в нашем исследовании суммарно составили 12% при сЮИА и 22,7% при пЮИА от числа всех нейтропений.

Максимальное снижение уровня нейтрофилов у подавляющего большинства пациентов (73%) выявлялось в 1-е сутки после инфузии, что соответствует данным исследования I. Nakamiga и соавт. [11] при РА у взрослых пациентов, где зафиксировано быстрое снижение нейтрофилов после инфузии в течение 1–2 дней с последующим восстановлением. Согласно полученным нами данным, у детей процесс нормализации уровня нейтрофилов происходит быстрее, с достижением, как правило, нормальных референсных значений через 5–10 дней после инфузии. К сожалению, протоколами международных РКИ при сЮИА и пЮИА [13, 14] детальное изучение динамики числа нейтрофилов после выполнения инфузии не предусматривалось.

Исследование H.L. Wright и соавт. [10] не выявило прямого влияния ТЦЗ на функцию нейтрофилов при РА у взрослых пациентов. Кроме того, *in vivo* терапевтическая блокада ИЛ6 при РА, индуцируя переходную нестойкую нейтропению, не влияла на функции нейтрофилов, связанные с эффективной антибактериальной защитой. Этим фактом можно объяснить отсутствие четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и развитием серьезных инфекционных заболеваний на фоне терапии ТЦЗ согласно опубликованным исследованиям по применению ТЦЗ как у взрослых пациентов с РА [12], так и в РКИ при сЮИА и пЮИА [13, 14]. В нашем исследовании также не зафиксировано нарастания частоты инфекций у пациентов с нейтропенией по сравнению с частотой инфекций в тот период, когда уровень нейтрофилов соответствовал нормальным значениям.

Среди наблюдавшихся нами пациентов только двое имели нейтропению 4-й степени, развившуюся после первой инфузии. В обоих случаях это были пациенты с пЮИА, но существенно различавшиеся как по вариан-

ту заболевания, так и по проводимой терапии. В первом случае нейтропения развилась у девочки 8,5 лет с высокоактивным ювенильным РА, высокоактивным полиарткулярным вариантом, серопозитивным по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), длительностью заболевания на момент начала терапии ТЦЗ 2 года 9 мес, которая получала МТ 15 мг/м² поверхности тела в неделю и НПВП, не имела предшествующего опыта терапии ГК и ГИБП. В другом наблюдении максимальная степень нейтропении развилась у мальчика 9,5 лет с полиарткулярным вариантом ЮИА, АНФ-позитивным, ассоциированным с хроническим увеитом, получающим МТ в дозе 12,5 мг/м² в неделю и ГК из расчета 0,25 мг/кг по преднизолону, с предшествующим опытом терапии двумя ГИБП (этанерцепт и адалимумаб), длительностью заболевания на момент начала терапии ТЦЗ 3 года 3 мес.

В нашем исследовании терапия МТ и младший возраст ассоциировались с повышенным риском нейтропении, тогда как применение ТЦЗ в сочетании с ГК сопровождалось нормальным уровнем нейтрофилов, что согласуется с данными исследования TENDER при сЮИА [13] и может свидетельствовать о своеобразно «протективной» функции ГК в отношении нейтропении.

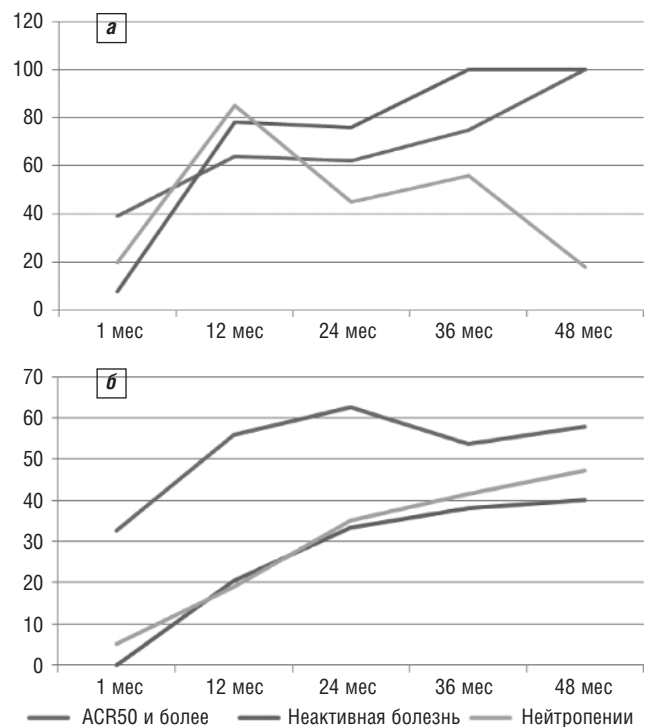


Рис. 2. Соотношение терапевтической эффективности с частотой нейтропений при пЮИА (а) и сЮИА (б)

Таблица 2 Сопоставление частоты нейтропений на фоне терапии ТЦЗ при ЮИА по данным различных исследований

Данные	сЮИА	пЮИА
Международные РКИ	1) 57,1%, из них 16,9% серьезных НП [14]; 2) 19,4% [15]	1) 37,2% [14]; 2) не зафиксировано [16]
Данные других российских центров	40,0% [17]	7,5% [6]
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой	48,2%	63%

Представляется интересным тот факт, что при пЮИА, в отличие от сЮИА, мы чаще наблюдали транзиторную кратковременную нейтропению на начальных этапах лечения с постепенным восстановлением нормального уровня нейтрофилов. Эти результаты согласуются с данными международного РКИ CHERISH при пЮИА, в котором нейтропения чаще регистрировалась в первые 16 нед применения ТЦЗ при последующей нормализации уровня нейтрофилов или его стабилизации на приемлемых значениях [14]. Аналогичная закономерность была выявлена М.Н. Schiff и соавт. [12] при РА у взрослых, обративших внимание на медленное повышение уровня нейтрофилов по мере увеличения длительности лечения ТЦЗ. Напротив, при сЮИА, в отличие от пЮИА, как показало наше исследование, нейтропения, как правило, развивалась при длительном, часто многолетнем применении ТЦЗ у пациентов, достигших неактивного статуса болезни, и имела более стойкий характер. Возможное влияние сопутствующей ГК терапии и ее коррекции нами предполагалось, но было отвергнуто при детальном изучении.

В нашем исследовании у пациентов, имевших опыт применения других ГИБП, среди которых 70,6% при пЮИА и 65% при сЮИА ранее получали ингибиторы фактора некроза опухоли α , риск развития нейтропении оказался сопоставимым с таковым у ГИБП-наивных пациентов. Согласно данным литературы, при РА у взрослых пациентов нейтропении на фоне терапии ТЦЗ чаще развивались у пациентов с предшествующей нейтропенией, в основном зафиксированной на фоне терапии этанерцептом или сульфасалазином [18].

Ранее на основании анализа применения ТЦЗ у 49 пациентов с сЮИА нами уже было отмечено, что нейтропения фиксировалась только у тех из них, которые являлись ответившими на терапию и достигали уровня терапевтического ответа $>50\%$ согласно критериям ACRpedi [19]. Настоящее исследование подтвердило полученные результаты как в отношении пациентов с сЮИА, так и при пЮИА. Эти данные согласуются с результатами других российских авторов [20], сделавших вывод из собственного исследования о том, что выраженность нейтропении у пациентов с сЮИА на фоне ТЦЗ может рассматриваться в качестве маркера биологической чувствительности к проводимой терапии.

У наблюдаемых нами пациентов при выявлении снижения уровня нейтрофилов до 2-й степени и ниже проводилась коррекция терапии как за счет изменения сроков и вводимой дозы ТЦЗ, так и путем уменьшения дозы либо отмены БПВП (МТ). Подобная терапевтическая тактика оказала положительное действие во всех случаях, что подтверждает эффективность индивидуального подбора дозы ТЦЗ, предложенного ранее при РА у взрослых [12, 18]. В ряде случаев у пациентов с предшествующей историей частых интеркуррентных инфекций нами проводились инфузии внутривенного иммуноглобулина в низких (заместительных) дозах. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) среди наших пациентов было осуществлено только в трех случаях: у одного пациента с нейтропенией 4-й степени при пЮИА непосредственно в нашем отделении и у двух пациентов с сЮИА с нейтропенией 2-й степени в стационарах по месту жительства, что, на наш взгляд, представлялось не совсем оправданным. Согласно

имеющимся представлениям о влиянии ТЦЗ на нейтрофилы, использование Г-КСФ патогенетически не вполне обосновано. Кроме того, современные рекомендации гематологов [21] предусматривают назначение Г-КСФ только при тяжелой нейтропении и агранулоцитозе как разовая процедура. Следует учитывать, что длительное использование Г-КСФ при лечении нейтропении сопряжено с повышенным риском развития острого миелобластного лейкоза [22].

Отдельного обсуждения требует анализ случаев развития САМ у пациентов, получающих ТЦЗ. В настоящее время отсутствует однозначная точка зрения на взаимосвязь между лечением ТЦЗ, как и другими ГИБП, и САМ. С одной стороны, при применении ТЦЗ описаны случаи развития САМ, что служит фактором, ограничивающим применение этого препарата у данной категории пациентов [3, 23]. С другой стороны, в ряде публикаций обсуждается отсутствие повышенного риска развития САМ при использовании биологических препаратов, в частности ТЦЗ [24]. Среди наших пациентов с сЮИА, получающих ТЦЗ, 26 перенесли САМ в течение всего периода болезни, из них только у двоих развитие САМ впервые зафиксировано на фоне терапии ТЦЗ, но при достоверном нарушении сроков выполнения инфузий. Ни в одном случае развитие САМ не было причиной отмены ТЦЗ. Несмотря на отсутствие достоверной взаимосвязи, о возможности развития САМ на фоне терапии не стоит забывать в клинической практике, особенно с учетом данных о том, что ТЦЗ может маскировать симптомы САМ [25].

Развитие лейко-/нейтропении среди наших пациентов только в одном случае стало основанием для отмены ТЦЗ (нейтропения 4-й степени при пЮИА, РФ- и АЦЦП-позитивном полиартрите). Возможно, с учетом нашего последующего клинического опыта применения ТЦЗ при пЮИА, отмены препарата у этой пациентки можно было бы избежать, осуществив попытку титрования дозы, коррекции интервала между инфузиями, сопутствующей терапии для получения лучшего результата в долгосрочной перспективе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различных механизмах и сроках развития нейтропении на фоне терапии ТЦЗ при ЮИА:

- 1) «доброкачественная», транзиторная нейтропения – предиктор высокой эффективности ТЦЗ, развивается прежде всего в первые несколько дней после инфузии;
- 2) нейтропения как явление «избыточности» терапии (более резистентная), которая требует коррекции дозы ТЦЗ и сопутствующей терапии и развивается чаще в неактивной фазе болезни;
- 3) нейтропения как компонент САМ, обусловленная неадекватностью проводимой терапии или «истощением» полученного терапевтического ответа, которая связана с другими маркерами САМ. Мы не выявили связи между нейтропенией и повышенным риском инфекций.

Пациенты, получающие терапию ТЦЗ, требуют тщательного клиничко-лабораторного мониторинга (в том числе с учетом риска нейтропении) и последующей индивидуальной коррекции терапии при ее выявлении как за счет индивидуального титрования дозы, изменения сроков выполнения инфузий, так и за счет пересмотра сопутствующей терапии.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):583-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202470
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
- Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205351
- Каледя МИ, Никишина ИП. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):204-13 [Kaledia MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):204-13 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-204-213
- Костик ММ, Чикова ИА, Исупова ЕА и др. Применение тоцилизумаба у 40 пациентов с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного исследования. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):148-55 [Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with a polyarticular variant of juvenile idiopathic arthritis: the results of a retrospective study. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2017;16(2):148-55 (In Russ.)].
- RoActemra 20 mg/ml concentrate for solution for infusion [prescribing information]. Welwyn Garden City, UK: Roche Registration Ltd; 2014.
- Gibiansky L, Frey N. Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2012 Feb;39(1):5-16. doi: 10.1007/s10928-011-9227-z. Epub 2011 Nov 19.
- Suwa T, Hogg JC, English D, van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Dec;279(6):H2954-60. PubMed PMID: 11087252.
- Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1321-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu035. Epub 2014 Mar 7.
- Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):459-60. doi: 10.3899/jrheum.080930
- Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthr Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
- De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:23-24. doi: 10.1002/art.38422
- De Benedetti F, Rubio-Perez N, Salazar CD, et al. A45: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:S67-8. doi: 10.1002/art.38461
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(4):759-67. doi: 10.3899/jrheum.130690
- Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):109-15. doi: 10.1007/s10165-011-0481-0. Epub 2011 Jun 12.
- Валиева СИ. Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014. 48 с. [Valieva SI. *Novye tekhnologii v lechenii sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita*. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [New technologies in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Author's abstract. diss. ... Doct. med. science]. Moscow; 2014. 48 p.]
- Shovman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunol Res*. 2015 Feb;61(1-2):164-8. doi: 10.1007/s12026-014-8590-4
- Каледя МИ, Никишина ИП. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде. Вопросы современной педиатрии. 2015;(2):236-46 [Kaledia MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the treatment of children with a systemic version of juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long-term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015;(2):236-46 (In Russ.)].
- Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4 doi: 10.1186/1546-0096-13-4
- Агеевкова ЭВ, редактор. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Москва: Медпрактика-М; 2009 [Ageenkova EV, editor. *Standarty okazaniya spetsializirovannoi pomoshchi detyam i podrostkam s gematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevaniyami* [Standards for the provision of specialized care for children and adolescents with hematological and oncological diseases]. Moscow: Medpraktika-M; 2009].
- Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, et al. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Brit J Haematol*. 2010;150(2):196-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08216.x
- Kessler E, Vora S, Verbsky J. Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheum Online J*. 2012;10(1):30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
- Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2014;66 Suppl 11:83-4. doi: 10.1002/art.38472
- Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine*. 2012;58:287-94. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.006

Высокая тибальная остеотомия при лечении больных со II–III стадией гонартроза. Ближайшие результаты и факторы, влияющие на результат

Бялик В.Е., Макаров С.А., Алексеева Л.И., Бялик Е.И., Архипов С.В., Глухова С.И.

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

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

Контакты: Валерий Евгеньевич Бялик;
DoctorBjalik@yandex.ru

Contact:
Valery Bjalik;
DoctorBjalik@yandex.ru

Поступила 24.10.17

Наиболее частая форма остеоартрита (ОА) — гонартроз. Консервативное лечение ОА у значительной части больных не дает желаемого эффекта. В условиях увеличения частоты ОА коленного сустава (КС) и омоложения патологии все более актуальной становится высокая тибальная остеотомия (ВТО), позволяющая продлить срок функционирования собственного КС и отдалить или вовсе избежать тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС).

Цель исследования — изучить эффективность ВТО при II–III стадии гонартроза и влияние возраста, индекса массы тела (ИМТ) и угла коррекции на ближайший результат операции.

Материал и методы. За период с 2003 по 2016 г. было выполнено 35 ВТО у 32 пациентов. Соотношение мужчин и женщин составило примерно 2:1. Средний возраст был равен 59,0±13,1 года, ИМТ — 29,04±3,57 кг/м² и угол коррекции — 12,5±2,78°. Для оценки боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), а для оценки функционального и объективного состояния КС — шкалу Knee Society Score (KSS). Стадию дегенеративного процесса оценивали по рентгенологической классификации Kellgren–Lawrence.

Результаты и обсуждение. ВТО оказалась эффективной у больных как со II, так и с III стадией гонартроза. Через год после операции было выявлено существенное снижение боли по ВАШ (с 72,27±11,79 до 7,72±6,62 мм) и улучшение функционального и объективного счета по KSS (с 43,66±11,5 и 54,39±11,77 до 86,51±10,86 и 81,93±6,65 соответственно). Получены отличные (36,4%), хорошие (57,6%) и удовлетворительные (6%) результаты. Рентгенологических признаков прогрессирования гонартроза через год после операции выявлено не было. Влияние на ближайший результат оказывал ИМТ (коэффициент Спирмена — 0,34 при $p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что при II стадии гонартроза ВТО более эффективна, чем при III. Возраст и угол коррекции не влияют на ближайший результат, в то время как повышенные значения ИМТ ассоциированы с худшими результатами и осложнениями.

Ключевые слова: коленный сустав; остеоартрит; гонартроз; высокая тибальная остеотомия; индекс массы тела; преемственность.

Для ссылки: Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексеева ЛИ и др. Высокая тибальная остеотомия при лечении больных со II–III стадией гонартроза. Ближайшие результаты и факторы, влияющие на результат. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):668–674.

HIGH TIBIAL OSTEOTOMY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE II–III OF KNEE OSTEOARTHRITIS. IMMEDIATE RESULTS AND FACTORS INFLUENCING THE OUTCOME Bjalik V.E., Makarov S.A., Alekseeva L.I., Bjalik E.I., Arkhipov S.V., Glukhova S.I.

Knee osteoarthritis (OA) is the most common form of OA. Medical treatment for OA does not provide the desired effect in a significant proportion of patients. With greater rates of knee OA and its rejuvenation, high tibial osteotomy (HTO) that can prolong the period of the patient's own knee joint (KJ) function and postpone or completely avoid total knee arthroplasty is becoming increasingly relevant.

Objective: to investigate the efficiency of HTO for stage II–III knee OA and the impact of age, body mass index (BMI), and correction angle on the immediate result of surgery.

Subjects and methods. Thirty-five HTOs were carried out in 32 patients in 2003 to 2016. The male and female ratio was approximately 2:1. The patients' mean age was 59.0±13.1 years; BMI, 29.04±3.57 kg/m², correction angle, 12.5±2.78°. A visual analog scale (VAS) was used to assess pain; and the Knee Society Score (KSS) was employed to rate the functional and objective status of the KJ. The degenerative process was graded using the Kellgren–Lawrence radiographic classification.

Results and discussion. HTO proved to be effective in patients with both Stage II and III knee OA. A year after surgery, there was a substantial reduction in VAS pain (from 72.27±11.79 to 7.72±6.62 mm) and an improvement in functional and objective KSS scores (from 43.66±11.5 and 54.39±11.77 to 86.51±10.86 and 81.93±6.65 mm, respectively). The results were excellent (36.4%), good (57.6%), and satisfactory (6%). No X-ray signs of progressive OA were revealed one year after surgery. BMI affected immediate results (Spearman correlation coefficient = -0.34; $p < 0.05$).

Thus, HTO has been established to be more effective in Stage II knee OA than in its Stage III. Age and correction angle do not affect immediate results while higher BMI is associated with worse outcomes and complications.

Keywords: knee osteoarthritis; high tibial osteotomy; body mass index; continuity.

For reference: Bjalik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, et al. High tibial osteotomy in the treatment of patients with Stage II–III of knee osteoarthritis. Immediate results and factors influencing the outcome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):668–674 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-668-674>

Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящи, субхондральная кость, связки, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы [1]. ОА является ведущей причиной хронической боли и находится на четвертом месте среди причин инвалидности [2]. Наиболее частой формой ОА является гонартроз, причем частота симптоматического ОА коленного сустава (КС) в общей популяции составляет 25% [3]. Чаще всего в патологический процесс вовлекается медиальный тибioфemorальный отдел (75%), на втором месте — пателлофemorальный (48%), реже — латеральный тибioфemorальный отдел (26%) КС [4].

Среди впервые обратившихся за консультацией по поводу болей в КС нелеченный гонартроз II—III стадии был диагностирован у 85% женщин и 74% мужчин [5], при этом консервативное лечение ОА более эффективно при I и II стадиях заболевания [6]. Среди методов хирургического лечения гонартроза с преимущественным поражением медиального отдела особое место занимает высокая тиббиальная остеотомия (ВТО), которая делится на три основных вида: закрывающая угол (ЗУ), сводчатая (dome или barrel-vault osteotomy) и открывающая угол (ОУ) остеотомия [7]. Независимо от метода операции, любая корректно выполненная ВТО приводит к восстановлению механической оси нижней конечности, перенесению нагрузки с пораженного медиального отдела КС на интактный латеральный, замедлению прогрессирования дегенеративного процесса, продлению функции собственного КС и отдалению тотального эндопротезирования КС (ТЭК) [8–10]. Тем не менее по сей день продолжают споры о факторах, влияющих на результат ВТО (возраст больных, индекс массы тела — ИМТ, угол коррекции) и ее выживаемость [11–13]. Это важно ввиду увеличения частоты ОА и омоложения патологии [14, 15]. Целями нашего исследования были: уточнение показаний к операции, изучение влияния возраста, ИМТ и угла коррекции на ближайший результат, а также оценка эффективности ВТО как при первичном, так и при вторичном гонартрозе II—III стадии.

Материал и методы

В лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2003 по 2016 г. было выполнено 35 ВТО у 32 пациентов. Соотношение мужчин и женщин было 2 : 1, средний возраст больных составлял $59,0 \pm 13,1$ года, ИМТ — $29,04 \pm 3,57$ кг/м² и угол коррекции — $12,5 \pm 2,78^\circ$.

Операции выполняли как при первичном, так и при вторичном артрозе КС. Абсолютное большинство прооперированных больных (n=25) имели диагноз ОА (при этом у троих были поэтапно, с разницей от 6 мес до 1 года, прооперированы оба КС). В нашем лечебном учреждении методом ВТО также были прооперированы трое больных с посттравматическим гонартрозом, двое — с ревматоидным артритом (РА), один — с псориатическим артритом и один — с болезнью Кенига (табл. 1).

Мы считали, что ВТО была показана в следующих случаях: изолированный ОА медиального отдела КС любой стадии без костных дефектов, отсутствие изменений или I—II стадия ОА в пателлофemorальном сочленении,

интактный латеральный тибioфemorальный отдел КС, амплитуда движений $>100^\circ$, ИМТ <40 кг/м², высокая степень исходной функциональной активности пациента, варусная деформация КС до $17,5^\circ$. Противопоказаниями к данной операции были: тяжелые сопутствующие соматические заболевания, предшествующая инфекция, пателлофemorальный артроз III—IV стадии, артроз латерального тибioфemorального отдела любой стадии, ИМТ >40 кг/м², ограничение объема сгибательных движений $>25^\circ$, отсутствие латерального мениска.

В предоперационном периоде оценивали боль при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), а также клиническое и функциональное состояние КС по шкале Knee Society Score (KSS). Данные параметры были изучены повторно через 3 мес и через год после операции. Ближайшие результаты оценивали по изменению показателей вышеуказанных шкал. Так, значения боли по ВАШ от 0 до 20 мм мы оценивали как отличный результат, 21–40 мм — как хороший, 41–60 мм — как удовлетворительный, >60 мм — как неудовлетворительный результат. Аналогичным образом оценивали изменения функционального и объективного состояния КС по шкале KSS. Значения функционального и объективного счета <50 баллов соответствовали неудовлетворительному результату, 51–70 — удовлетворительному, 71–85 — хорошему и 86–100 баллов — отличному результату. Поскольку общий счет KSS является суммой указанных выше параметров, при его значении <100 результат считали неудовлетворительным, 101–140 — удовлетворительным, 141–170 — хорошим и >171 — отличным.

Для предоперационного планирования использовали телерентгенограмму нижней конечности, угол коррекции рассчитывали по методу Миниацци. Дополнительно использовали рентгеновские снимки КС в боковой проекции. Стадию дегенеративного процесса оценивали по рентгенологической классификации Kellgren—Lawrence, и в большинстве случаев — 25 КС (71,5%) — она соответствовала III стадии. В других 10 КС (28,5%) была выявлена II стадия артроза.

Из 35 ВТО 12 (34,3%) были дополнены артроскопической пластикой (АП) КС (10 пациентам с III стадией гонартроза и двоим со II стадией). Интраоперационно проводили оценку дефектов хрящевой ткани по артроскопической классификации повреждений суставного хряща Outerbridge. Были визуализированы повреждения суставного хряща на медиальном мыщелке бедра, соответствующие II стадии по Outerbridge у троих, III стадии — у 7, IV стадии — у двух пациентов. Смежные дефекты медиальных мыщелков большеберцовой и бедренной костей были выявлены у 6 пациентов. Используемые методы сопутствующей АП КС представлены в табл. 2.

Таблица 1 Диагнозы больных

Диагноз	Число больных, n (%)
ОА	25 (78,18)
Посттравматический гонартроз	3 (9,38)
РА	2 (6,25)
Псориатический артрит	1 (3,12)
Болезнь Кенига	1 (3,12)
Всего...	32 (100)

Наиболее часто (28 операций, 80%) мы предпочитали открывающую угол технику ВТО. Закрывающую угол и сводчатую остеотомию применили в 3 (8,57%) и 4 (11,43%) случаях соответственно. Это связано с тем, что мы считаем ОУ ВТО менее травматичной по сравнению с ЗУ и сводчатой методикой выполнения ВТО. Так, при ОУ ВТО нет необходимости в массивной диссекции мягких тканей, остеотомии малоберцовой кости и нарушении целостности проксимального тиббиофибулярного сочленения, как при ЗУ ВТО. При помощи сводчатой остеотомии можно восстановить механическую ось нижней конечности даже при варусной деформации, превышающей 20°, за счет полного отделения проксимального эпифиза от метафиза большеберцовой кости и последующей ручной репозиции под рентгеновским контролем до желаемого угла коррекции. Однако при меньших углах коррекции ОУ техника ВТО, на наш взгляд, предпочтительнее, поскольку позволяет сохранить интактным задненаружный кортикальный слой большеберцовой кости, что менее травматично в сравнении со сводчатой ВТО.

Послеоперационная программа реабилитации включала в себя, помимо анальгетической, антибактериальной и антикоагулянтной терапии, иммобилизацию в ортезе, в положении полного разгибания в КС, в течение 8 нед со дня операции. Тем не менее больные выполняли упражнения, направленные на пассивную разработку движений в КС (на аппарате пассивной роботизированной механотерапии суставов Artrgomot), мобилизацию надколенника, а также упражнения на укрепление мышц бедра. Для ходьбы больные использовали дополнительную опору на костыли в течение 2 мес, далее 2 нед с опорой на трость, после чего им разрешали ходьбу с полной опорой на оперированную ногу.

Таблица 2 Методы сопутствующей АП КС

АП	Число операций, n (%)
Нанесение микропереломов	6 (50,0)
Абразивная хондропластика + нанесение микропереломов	2 (16,67)
Парциальная резекция медиального мениска	2 (16,67)
Парциальная резекция медиального мениска + нанесение микропереломов	2 (16,67)
Всего...	12 (100)

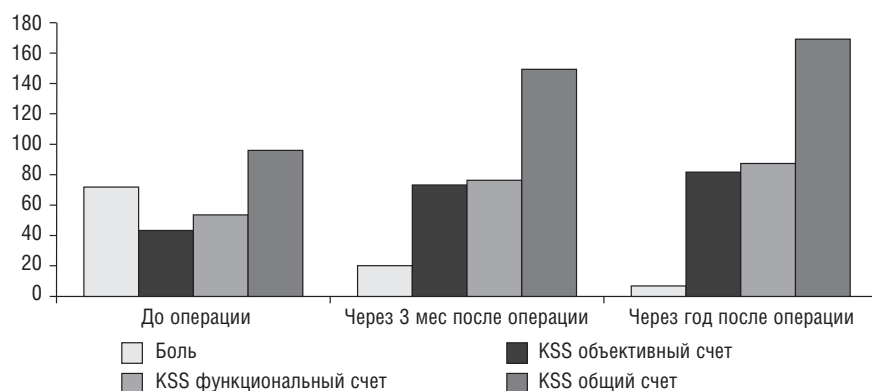


Рис. 1. Динамика боли и KSS в течение года после операции (средние значения)

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану и частоту в процентах. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ с применением коэффициентов Спирмена или Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ближайшие результаты были оценены через 3 мес и через год после операции (рис. 1). Через 3 мес после ВТО боль уменьшилась с $72,27 \pm 11,79$ до $17,87 \pm 11,04$ (от 5 до 50) мм, а по прошествии года данный показатель имел значения $7,72 \pm 6,62$ (от 0 до 20) мм. Аналогичную картину демонстрировали показатели объективного и функционального счета коленного сустава KSS: так, до операции объективный счет составлял $43,66 \pm 11,50$ балла, а функциональный — $54,39 \pm 11,77$ балла. Вместе с уменьшением интенсивности боли через 3 мес после операции мы отмечали улучшение объективного счета до $77,72 \pm 9,48$ балла, а функционального — до $80,0 \pm 12,86$ балла. Через год после операции эти показатели составили соответственно $81,93 \pm 6,65$ и $86,51 \pm 10,86$ балла. Коэффициент корреляции Пирсона демонстрирует сильную связь уменьшения боли по ВАШ с улучшением функционального и объективного состояния КС ($-0,62$ при $p < 0,05$).

При изучении рентгенограмм в прямой и боковой проекциях раскрытие суставной щели было отмечено через 3 мес после операции. Прогрессирования медиального артроза по прошествии года не было, дегенеративные изменения в наружном тибioфemorальном отделе также отсутствовали (рис. 2 и 3).

Два осложнения потребовали повторных оперативных вмешательств в течение 9 мес после первичной операции. В обоих случаях имел место интраоперационный внутрисуставной перелом латерального тибального плато (один перелом произошел во время ручной репозиции при сводчатой остеотомии, другой — во время расклинивания при ОУ ВТО). Следует отметить, что возраст обоих пациентов превышал 60 лет (63 года и 66 лет). Также оба пациента имели максимальные для нашего исследования значения ИМТ ($35,08$ и $36,3$ кг/м²), а угол коррекции составил 15° и 17,5° соответственно. У обоих пациентов по прошествии 3 мес со дня операции отсутствовали признаки консолидации перелома, а через полгода после операции были выявлены перелом фиксатора (винтов) и потеря коррекции. В итоге одному больному было выполнено ТЭКС с хорошим функциональным результатом, а другому — удаление металлофиксатора с последующей костной пластикой остеотомического клина аутоотрансплантатом из крыла подвздошной кости с удовлетворительным функциональным результатом.

Поскольку больные РА представляют особенный интерес, то динамику их показателей боли и KSS мы приводим отдельно. Оценку активности РА и эффективности противоревматической терапии осуществляли при помощи индекса DAS28. Обе пациентки были 54-летнего возраста, ИМТ составлял 32,5 и 31,3 кг/м². У обеих больных была ремиссия по DAS28. Обе больные на момент операции получали метотрексат (MT) 15 мг/нед. Первая пациентка получала дополнительно метипред 4 мг/сут. В дни, свободные от приема MT, больные получали фолиевую кислоту по 1 мг/сут. Обеим пациенткам была произведена ОУ ВТО без АП КС.

Угол коррекции составил 9° в обоих случаях. Фиксацию осуществляли пластиной для ВТО фирмы Osteomed. В послеоперационном периоде проводили реабилитационную программу, описанную выше. В обоих случаях рана зажила первичным натяжением и швы были удалены на 14-е сутки со дня операции. В дальнейшем у одной из пациенток была отмечена боль в проекции имплантированной пластины и больная, при необходимости, принимала мелоксикам. В целом, данное осложнение не повлияло на ближайший результат операции. Консолидация в обоих случаях произошла в течение 3 мес со дня операции. Удаление пластины осуществляли в промежутке от 12 до 18 мес после операции. Ближайшие результаты ВТО у этих пациенток оценены как хороший и отличный и представлены на рис. 4.

В целом, мы получили 12 (36,4%) отличных, 19 (57,6%) хороших и 2 (6%) удовлетворительных результата. Отличные результаты чаще отмечали в группе пациентов со II стадией артроза. В то же время у пациентов с III стадией гонартроза имеются два удовлетворительных результата, которых в группе пациентов со II стадией нет вовсе (табл. 3). Статистический анализ с применением корреляционного коэффициента Пирсона демонстрирует достаточно сильную связь ближайшего результата со стадией дегенеративного процесса на момент операции. Коэффициент Пирсона равен 0,64 ($p < 0,05$).

Исследование связей ближайшего результата с полом, возрастом, ИМТ, сопутствующей АП и величиной остеотомического клина при помощи непараметрического коэффициента Спирмена продемонстрировало его достоверную связь с ИМТ. При этом чем выше ИМТ, тем хуже результат (табл. 4).

Обсуждение

Результаты ВТО тем лучше, чем меньше выражен артроз в медиальном отделе КС на момент операции [11]. В нашем исследовании удельный вес отличных и хороших результатов также был выше в группе пациентов с меньшей стадией артроза. Некоторые авторы, как и мы, оценивали исходы ВТО по KSS. Так, Su Chan Lee и соавт. [16] выполнили ОУ ВТО 37 КС у 33 пациентов и через год получили улучшение объективного счета КС с $52,19 \pm 11,82$ до $92,49 \pm 5,10$ балла, а функционального счета — с $52,84 \pm 6,23$ до $89,05 \pm 5,53$ балла. А. М. Asik и соавт. [17] оценивали ре-



Рис. 2. Больной Т., 57 лет, правосторонний гонартроз III стадии. Варусная деформация правого КС. а – до операции, б – через 3 мес и в – через год после операции



Рис. 3. Больная М., 54 года, РА. Вторичный правосторонний гонартроз II стадии. Варусная деформация правого коленного сустава. а – до операции, б – через 3 мес и в – через год после операции

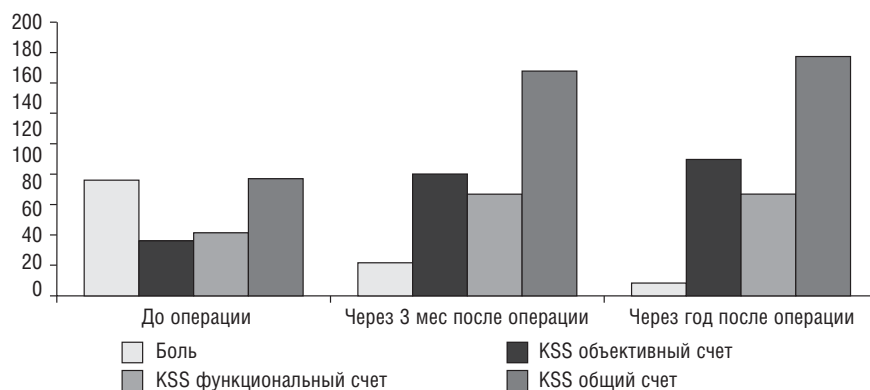


Рис. 4. Динамика боли, функционального, объективного и общего счета KSS у больных РА (средние значения)

Таблица 3 Зависимость результатов ВТО от стадии дегенеративного процесса

Стадия артроза	Ближайший результат, n (%)				
	неудовлетворительный	удовлетворительный	хороший	отличный	всего
II	0	0	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100)
III	0	2 (8,3)	15 (62,5)	7 (29,2)	24 (100)
Всего...	0	2 (6,0)	19 (57,6)	12 (36,4)	33 (100)

Таблица 4 Влияние различных факторов на результаты ВТО (коэффициент корреляции Спирмена; $p < 0,05$)

Факторы, влияющие на результат ВТО	Возраст	ИМТ	АП КС	Пол	Угол коррекции	Ближайший результат
Возраст	1,00	0,19	0,31	-0,32	0,10	-0,21
ИМТ	0,19	1,00	-0,17	-0,02	0,19	-0,34
АП КС	0,31	-0,17	1,00	0,10	0,08	0,04
Пол	-0,32	-0,02	0,10	1,00	-0,13	-0,03
Угол коррекции	0,10	0,19	0,08	-0,13	1,00	-0,26
Ближайший результат	-0,21	-0,34	0,04	-0,03	-0,26	1,00

зультаты в среднем через 34 мес после операции и выявили улучшение объективного счета с 35,70 до 85,60, а функционального — с 53,50 до 83,50 балла. Полученные нами результаты сопоставимы с данными зарубежных авторов (улучшение объективного счета с $43,66 \pm 11,50$ до $81,93 \pm 6,65$, а функционального — с $54,39 \pm 11,77$ до $86,51 \pm 10,86$ балла).

На сегодняшний день РА и другие воспалительные артропатии причислены к абсолютным противопоказаниям к ВТО [18, 19]. Нам не удалось найти статьи о лечении методом ВТО вторичного гонартроза при РА, опубликованных после 1990 г. Исторически так сложилось, что ВТО в 60–80-х годах XX в. применяли для лечения как пациентов с ОА КС, так и больных РА и с вторичным гонартрозом [20–25]. L.S. Matthews и соавт. [20] прооперировали 4 КС у больных с РА и получили результаты, сопоставимые с таковыми при ОА КС. R.N.W. Chan и J.P. Pollard [21] из 36 КС, прооперированных у больных РА, в 15 случаях (42%) получили хорошие, в 7 (19%) — удовлетворительные и в 14 (39%) — плохие результаты. A. Benjamin [22] привел данные о 36 КС, прооперированных у больных с ОА, и 21 КС у больных с РА и пришел к выводу, что для обеих категорий больных операция одинаково эффективна. A. Ahlberg и соавт. [23] выявили улучшение только у 2 из 11 больных РА. M.B. Devas [24] в своей статье описал 4 ВТО, которые были выполнены при РА. В одном случае был получен хороший и в трех — удовлетворительный результат. Следует отметить, что дополнительно к ВТО автор выполнял пателлэктомию, и это также влияло на результаты. M.B. Coventry [25] описал удовлетворительные результаты 6 ВТО у 4 больных РА, которых наблюдал от 2 до 5 лет после операции (в данном исследовании результаты делились исключительно на удовлетворительные и неудовлетворительные). Итак, несмотря на значительное количество хороших и удовлетворительных результатов ВТО у больных РА, число неудовлетворительных результатов было достаточно высоким и, следовательно, не удавалось добиться отдаления ТЭКС, что и заставило ортопедов отказаться от ВТО у данной категории больных. Это было обусловлено отсутствием адекватной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), отбором на операцию пациентов с множественными суставными деформациями и отсутствием учета воспалительной активности и эффективности проводимого лечения. Однако за последние десятилетия ревматология активно развивалась: была доказана высокая эффективность МТ, который на сегодняшний день является препаратом выбора для лечения раннего РА [26]. В конце XX — начале XXI вв. для лечения РА начали применять генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [27]. Терапия БПВП

и ГИБП позволяет подавить активность воспалительного процесса, снизить боль, улучшить функцию и замедлить прогрессирование деструкции суставов [26, 27]. Однако у части больных, несмотря на проводимое лечение, развиваются необратимые изменения суставов. Поэтому вопрос о возможности лечения вторичного гонартроза у больных РА при помощи ВТО представляется достаточно актуальным. Мы считаем, что больным РА может быть выполнена ВТО при сочетании следующих условий: 1) наличие ремиссии или низкой активности РА; 2) регулярный прием БПВП в достаточной дозировке; 3) отсутствие вторичного коксартроза и крузартроза на стороне предполагаемой операции; 4) соответствие пациента основным показаниям к ВТО. Таких больных, к сожалению, не много, однако полученные нами ближайшие результаты ВТО у больных с РА дают надежду на расширение показаний к данной операции в будущем. Целесообразно изучение среднесрочных и отдаленных результатов у этих больных.

T.O. Smith и соавт. [28] в метаанализе, посвященном сравнению результатов ОУ- и ЗУ-остеотомии, пришли к выводу, что существенных различий в исходах нет. Исследований, сравнивающих результаты сводчатой остеотомии с ОУ или ЗУ ВТО, в доступных источниках нам найти не удалось. Интересно, что G. Spahn и соавт. [29] в метаанализе, посвященном сравнению 43 исследований одномышечковых эндопротезирований КС (ОЭК) с 46 ВТО, пришли к выводу, что статистически достоверных различий в исходах этих операций нет. При этом среднее время после ВТО до ТЭКС составило 9,7 года, а после ОЭК — 9,2 года. Также не было существенных различий по числу осложнений. Кокрановский обзор R.W. Brouwer и соавт. [30] по применению ВТО при ОА КС показал, что исходы ОУ ВТО, других хирургических техник ВТО и ОЭК достоверных различий не имеют. В то же время не существует исследований, сравнивающих эффективность ВТО с консервативными методами лечения гонартроза. Следует также учесть, что ни один из авторов не описывает, велось ли наблюдение за прооперированными больными после первого года с момента операции травматологами-ортопедами или ревматологами, получали ли данные пациенты какую-либо консервативную терапию (хондропротекторы, препараты гиалуроновой кислоты, обогащенную тромбоцитарную плазму, нестероидные противовоспалительные препараты) и как долго сохранялся безболевого период. ВТО может способствовать замедлению прогрессирования гонартроза и регрессированию клинической симптоматики. Однако со временем дегенеративным изменениям подвергается наружный тибеофemorальный отдел КС, на который переносится механическая ось нижней конечности во время

ВТО. Следовательно, основной задачей травматолога-ортопеда и/или ревматолога является профилактика уменьшения высоты суставной щели в наружном тибioфemorальном сочленении КС. Мы считаем, что должна быть налажена преемственность между травматологом-ортопедом и ревматологом, поскольку это может улучшить результаты лечения больных с ОА КС. Целесообразно проведение дальнейшего комплексного лечения ОА КС у пациентов, перенесших ВТО.

Влияние возраста, ИМТ и угла коррекции на результаты ВТО остается противоречивым по сей день [11–13]. В нашем исследовании статистически достоверная связь между возрастом больных и ближайшими результатами отсутствовала, но, безусловно, этот фактор должен быть повторно исследован при изучении среднесрочных и отдаленных результатов. В отличие от возраста, ИМТ имеет принципиальное значение уже для ближайших результатов. Так, повышенные значения ИМТ были ассоциированы с худшими ближайшими результатами.

Анализ влияния величины остеотомического клина на результат ВТО описан S. Floerkemeier и соавт. [12] и E.M. Nelissen и соавт. [13]. При этом первые сделали вывод о том, что величина угла коррекции не оказывает никакого влияния на результат ВТО, а вторые показали, что при размере остеотомического клина, превышающем 10°, число осложнений достоверно больше, чем при размере клина менее 10°. E.M. Nelissen и соавт. рекомендуют выполнять ВТО на возможно более ранней стадии ОА КС, когда имеется минимальная варусная деформация. В нашем исследовании не было выявлено связи между размером угла коррекции и ближайшим результатом.

Выводы:

1. ВТО более эффективна на ранних стадиях гонартроза (I–II стадия), сопровождающихся варусной деформацией.

2. Возраст больных и угол коррекции не влияют на ближайшие результаты ВТО, в то время как повышенные значения ИМТ ассоциированы с худшим исходом.

3. Несмотря на то что ВТО как метод лечения гонартроза существует уже 60 лет, по сей день нет исследований, сравнивающих консервативное лечение гонартроза с ВТО, отсутствуют данные о ведении больных после окончания реабилитационного периода до финальных точек лечения (повторной остеотомии, конвертации в ТЭКС, смерти).

4. Полученные нами результаты позволяют предположить, что ВТО может быть использована не только при ОА, но и при РА, поскольку применение БПВП и ГИБП позволяет подавлять воспалительную активность заболевания и значительно снижать скорость деструкции суставных поверхностей.

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

- Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS. Osteoarthritis. Oxford: Oxford Medical Publications; 1998. P. 598.
- Freitag J, Bates D, Boyd R, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy – a review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:230. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270-85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009
- Бадокин ВВ. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2013;7(3):70-5 [Badokin VV. Knee osteoarthrosis: Clinical presentation, diagnosis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):70-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-277
- Попова ЛА, Сазонова ВП. Структурная характеристика остеоартрозов нижних конечностей у жителей Курганской области, занятых в различных сферах деятельности. Травматология и ортопедия России. 2009;51(1):107-11 [Popova LA, Sazonova VP. Structural characteristics of lower limb osteoarthritis in Kurgan region residents, engaged in various fields of activity. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2009;51(1):107-11 (In Russ.)].
- Матвеев РП, Брагина СВ. Актуальность проблемы остеоартроза коленного сустава с позиции врача-ортопеда (обзор литературы). Вестник СПбГУ (Серия 11). 2014;(4):186-95 [Matveev RP, Bragina SV. The urgency of the problem of knee osteoarthritis from the position of an orthopedic physician (literature review). *Vestnik SPbGU = Bulletin of St. Petersburg State University (Series 11)*. 2014;(4):186-95 (In Russ.)].
- Esenkaya I, Unay K, Akan K. Proximal tibial osteotomies for the medial compartment arthrosis of the knee: a historical journey. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2012 Apr; 7(1):13-21. doi: 10.1007/s11751-012-0131-x
- Spahn G, Klinger HM, Harth P, Hofmann GO. Cartilage regeneration after high tibial osteotomy. Results of an arthroscopic study. *Z Orthop Unfall*. 2012 Jun;150(3):272-9. doi: 10.1055/s-0031-1298388. Epub 2012 Jun 22.
- Kanamiya T, Naito M, Hara M, Yoshimura I. The influences of biomechanical factors on cartilage regeneration after high tibial osteotomy for knees with medial compartment osteoarthritis: clinical and arthroscopic observations. *Arthroscopy*. 2002 Sep;18(7):725-9. doi: 10.1053/jars.2002.35258
- Sundaram NA, Hallett JP, Sullivan MF. Dome osteotomy of the tibia for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg*. 1986 Nov;68-B(5). Available from: <http://bjj.boneandjoint.org.uk/content/bjj-br/68-B/5/782.full.pdf>
- Bonasia DE, Dettoni F, Sisto G, et al. Medial opening wedge high tibial osteotomy for medial compartment overload/arthritis in the varus knee. *Amer J Sports Med*. 2014;42(3). doi: 10.1177/0363546513516577
- Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, et al. Outcome after high tibial open-wedge osteotomy: a retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:170-80. doi: 10.1007/s00167-012-2087-2
- Nelissen EM, van Langelaan EJ, Nelissen RGHH. Stability of medial opening wedge high tibial osteotomy: a failure analysis. *Int Orthopaed (SICOT)*. 2010;34:217-23. doi: 10.1007/s00264-009-0723-3
- Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50-7

- [Zaytseva EM, Alekseeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867
15. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 456 [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 456].
 16. Su Chan Lee, Kwang Am Jung, Chang Hyun Nam, et al. The Short-term Follow-up Results of Open Wedge High Tibial Osteotomy with Using an Aescula Open Wedge Plate and an Allogenic Bone Graft: The Minimum 1-Year Follow-up Results. *Clin Orthop Surg*. 2010 Mar;2(1):47-54. doi: 10.4055/cios.2010.2.1.47
 17. Asik M, Sen C, Kilic B, et al. High tibial osteotomy with Puddu plate for the treatment of varus gonarthrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006;14:948-54. doi: 10.1007/s00167-006-0074-1
 18. Dong Chul Lee, Seong Joon Byun. High Tibial Osteotomy. *Knee Surg Relat Res*. 2012 Jun;24(2):61-9. doi: 10.5792/ksrr.2012.24.2.61
 19. Bode G, von Heyden J, Pestka J, et al. Prospective 5-year survival rate data following open-wedge valgus high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Jul;23(7):1949-55. doi: 10.1007/s00167-013-2762-y. Epub 2013 Nov 19.
 20. Matthews LS, Goldstein SA, Malvitz TA, et al. Proximal tibial osteotomy. Factors that influence the duration of satisfactory function. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;229:193-200.
 21. Chan RNW, Pollard JP. High tibial osteotomy for rheumatoid arthritis of the knee. A One to Six Year Follow-Up Study. *Acta Orthop Wand*. 1978;49:78-84. doi: 10.3109/17453677809005729
 22. Benjamin A. Double osteotomy for the painful knee in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Bone Joint Surg*. 1969 Nov;51B(4):694-99.
 23. Ahlberg A, Scham S, Unander-Scharin L. Osteotomy in degenerative and rheumatoid arthritis of the knee joint. *Acta Orthop Scand*. 1968;39:379-88. doi: 10.3109/17453676808989473
 24. Devas MB. High tibial osteotomy for arthritis of the knee. A Method Specially Suitable for the Elderly. *J Bone Joint Surg*. 1969 Feb;51-B(1):95-9.
 25. Coventry MB. Osteotomy of the upper portion of the tibia for degenerative arthritis of the knee a preliminary report. *J Bone Joint Surg*. 1965 Jul;47-A(5):984-90. doi: 10.2106/00004623-196547050-00008
 26. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
 27. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita*. [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
 28. Smith TO, Sexton D, Mitchell P, Hing CB. Opening- and closing-wedged high tibial osteotomy: A meta-analysis of clinical and radiological outcomes. *The Knee*. 2011;18:361-8. doi: 10.1016/j.knee.2010.10.001
 29. Spahn G, Hofmann GO, von Engelhardt LV, et al. The impact of a high tibial valgus osteotomy and unicondylar medial arthroplasty on the treatment for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(1):96-112. doi: 10.1007/s00167-011-1751-2
 30. Brouwer RW, Jakma TSC, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;1:CD004019. doi: 10.1002/14651858.CD004019.pub2

**Ответы на вопросы к статье
Д.Л. Алексеева, И.П. Никишиной
«Ультразвуковое исследование
опорно-двигательного аппарата
в диагностике и мониторинге
болезни при ювенильных артритах»**

(с. 654):

1 - Г

2 - Б

3 - Г

4 - Б

5 - Б

6 - Б

Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика

Мороз Е.В.¹, Каратеев А.Е.², Крюков Е.В.¹, Чернецов В.А.¹

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹105229 Москва, Госпитальная пл., 3 ;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105229; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aeekarat@yandex.ru

Contact:
 Andrei Karateev;
aeekarateev@rambler.ru

Поступила 14.09.17

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) — прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан — все шире используются в реальной клинической практике как эффективное антитромботическое средство. К сожалению, эти препараты могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции, среди которых одним из наиболее частых является желудочно-кишечное кровотечение. Это осложнение ежегодно развивается у 2–3% больных, принимающих НОАК. Источники кровотечения могут находиться как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Передко причиной кровотечения становятся недиагностированные новообразования ЖКТ, чаще — колоректальный рак. Согласно данным клинических и когортных исследований, наибольший риск кровотечений отмечается при использовании ривароксабана. Факторами риска являются пожилой возраст, сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин, других антикоагулянтов, патология ЖКТ, инфекция *H. pylori*, нарушение функции почек и печени, прием алкоголя. Лечение желудочно-кишечного кровотечения осуществляется по общим принципам, с использованием эндоскопических и хирургических методов. Особое значение придается блокаде антикоагулянтного действия НОАК. В последнее время с этой целью была разработана и проходит клиническую апробацию целая серия «антидотов» — идаруцизумаб (он уже применяется в ряде стран мира), андексанет и цирапарантаг. Профилактика кровотечений заключается в контроле факторов риска, рациональном использовании НОАК, профилактическом назначении ингибиторов протонной помпы, своевременном прерывании приема антикоагулянтов перед травматичными медицинскими манипуляциями на органах ЖКТ (в частности, перед определенными эндоскопическими процедурами).

Ключевые слова: антикоагулянты; дабигатран; ривароксабан; апиксабан; неблагоприятные реакции; желудочно-кишечное кровотечение; факторы риска; лечение; профилактика.

Для ссылки: Мороз ЕВ, Каратеев АЕ, Крюков ЕВ, Чернецов ВА. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):675–684.

GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH THE USE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, TREATMENT, AND PREVENTION

Moroz E.V.¹, Karateev A.E.², Kryukov E.V.¹, Chernetsov V.A.¹

Novel oral anticoagulants (NOACs), such as the direct thrombin inhibitor dabigatran and the selective factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban, are increasingly used as an effective antithrombotic drug in real clinical practice. Unfortunately, these medications can cause severe adverse events, including gastrointestinal bleeding, one of the most common events. This complication annually develops in 2–3% of patients taking NOACs. The sources of bleeding can be in both the upper or lower gastrointestinal tract (GIT). The common cause of bleeding is undiagnosed GIT neoplasms, often colorectal cancer. Clinical and cohort studies show that the greatest risk of bleeding is observed with the use of rivaroxaban. The risk factors are advanced age, concurrent administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and other anticoagulants, gastrointestinal diseases, *H. pylori* infection, impaired renal and hepatic functions, and alcohol intake. Gastrointestinal bleeding is treated on general principles, by applying endoscopic and surgical techniques. Particular importance is attached to the blockade of the anticoagulant effects of NOACs. For this, the entire range of antidotes, such as idarucizumab (it has been already applied in several countries of the world), andexanet, and ciraparantag, has been recently designed and is undergoing clinical trials. Bleeding prevention involves control of risk factors, rational use of NOACs, prophylactic administration of proton pump inhibitors, timely discontinuation of anticoagulation prior to traumatic medical procedures on the gastrointestinal organs (before certain endoscopic procedures in particular).

Keywords: anticoagulants; dabigatran; rivaroxaban; apixaban; adverse events; gastrointestinal bleeding; risk factors; treatment; prevention.

For reference: Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):675–684 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-675-684>

Антикоагулянты — один из наиболее востребованных классов лекарственных препаратов. Они предотвращают развитие сосудистых тромбозов, которые являются веду-

щей причиной «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной коронарной смерти), которые наиболее часто становятся причиной ги-

бели людей в развитых странах мира. Эти препараты незаменимы в кардиологии, для профилактики осложнений сахарного диабета, при периферических заболеваниях сосудов (в частности, при тромбозах), в хирургической практике для профилактики послеоперационной тромбоэмболии [1–3].

За последнее десятилетие возможности антикоагулянтной терапии существенно расширились. Был создан и внедрен в практику новый класс препаратов, эффективно влияющих на свертывание крови, — так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК): прямой ингибитор тромбина дабигатран, селективные ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Эти препараты эффективнее, чем низкие дозы аспирина (НДА), и значительно удобнее в использовании, чем антагонисты витамина К (АВК), такие как варфарин, ведь действие варфарина наступает не сразу (через 5–7 дней), его эффект может существенно различаться у разных пациентов из-за генетического полиморфизма (в частности, по VKORC1 и CYP2C9), при его использовании нужно обязательно контролировать лабораторные показатели свертывания крови — протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), проводить «титрацию» дозы. Для НОАК такой необходимости нет, поэтому они быстро завоевали популярность у врачей и с каждым годом все шире используются в реальной клинической практике [1–3].

Например, в 2014 г. в США на амбулаторных визитах было зафиксировано 4,21 млн назначений НОАК [4]. По данным Французского национального агентства по контролю безопасности лекарств (ANSM), в 2014 г. антикоагулянты регулярно принимали 1,73 млн пациентов, причем 30% — НОАК [5].

К сожалению, антикоагулянты могут вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР), прежде всего кровотечения. Вследствие широкого использования этих лекарств связанные с ними осложнения стали важной медицинской и социальной проблемой [5–7]. Серьезность данной проблемы показывает работа американских ученых, посвященная частоте летальных исходов, связанных с приемом НОАК. Были представлены данные национальной базы по регистрации HP FAERS (система сообщений о НР Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США — FDA). Для варфарина было зарегистрировано 153 911 сообщений (ноябрь 1997 г. — декабрь 2015 г.), для дабигатрана — 46 250 (март 2005 г. — декабрь 2015 г.), для ривароксабана — 64 512 (октябрь 2007 г. — декабрь 2015 г.), для апиксабана — 17 789 (сентябрь 2006 г. — декабрь 2015 г.), для эдоксабана — 755 (май 2012 г. — декабрь 2015 г.). Доля летальных исходов среди этих сообщений составила 12,7; 15,1; 9,8; 9,5; 7,0% соответственно [8].

Одной из наиболее частых и опасных НР при использовании НОАК являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Как оказалось, НОАК, хотя имеют иной механизм действия, чем НДА и варфарин, вызывают желудочно-кишечные кровотечения столь же часто, как «старые» антитромботические средства [6, 7].

В качестве примера можно привести результаты масштабного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) RE-LY, в котором сравнивались эффективность и безопасность варфарина (n=6022), дабигатрана в дозе 220 мг/сут (n=6015) и 300 мг/сут (n=6076)

у больных с фибрилляцией предсердий. В этой работе, как и во всех приведенных далее, в качестве основного критерия риска осложнений оценивалась частота так называемых больших кровотечений. «Большим» кровотечение считалось в том случае, когда отмечалось снижение уровня гемоглобина на 2 г/дл или требовалось переливание как минимум двух стандартных доз эритроцитарной массы. Кровотечение из ЖКТ считалось «угрожающим жизни», если оно приводило к смерти, снижало уровень гемоглобина на 5 г/дл, требовало переливания четырех и более стандартных доз эритроцитарной массы, сопровождалось нарушением гемодинамики (была необходимость в инотропной поддержке) или хирургического вмешательства [9].

Доля желудочно-кишечных кровотечений при приеме варфарина составила 1,25%. На фоне терапии дабигатраном, в зависимости от дозы препарата, доля кровотечений из ЖКТ была 1,36 и 1,85%. Видно, что дабигатран в дозе 300 мг/сут вызывал кровотечения в 1,5 раза чаще, чем варфарин (p<0,001). Нужно отметить, что структура источников кровотечения различалась. На фоне приема варфарина в большинстве случаев это были верхние отделы ЖКТ (75%), и лишь 25% составили кишечные кровотечения. При лечении дабигатраном в дозах 220 и 300 мг/сут источники кровотечения распределились почти поровну: 53% — из верхних отделов, а 47% — из нижних отделов ЖКТ [9].

Аналогичная ситуация касается сравнения безопасности НОАК и НДА. Это демонстрируют данные 12-месячного РКИ (n=3365), в котором сравнивалась эффективность ривароксабана в дозах 20 и 10 мг/сут, и НДА, назначенных для профилактики венозной тромбоэмболии. Ривароксабан в обеих дозировках оказался достоверно эффективнее. Но доля «больших» кровотечений при использовании нового препарата оказалась несколько большей: 0,5% — в группе 20 мг, 0,4% — в группе 10 мг и 0,3% — в группе НДА [10].

Метаанализ 7 РКИ (n=6778), где сравнивались варфарин, НОАК и НДА, показал, что риск «больших» кровотечений при терапии НОАК был даже выше, чем на фоне приема НДА, — отношение шансов (ОШ) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19–18,06 и 1,28 (95% ДИ 0,47–3,48) соответственно [11].

Очевидно, что данное осложнение требует самого пристального внимания, поскольку оно представляет реальную угрозу жизни больных. Следует также учесть финансовую составляющую этой проблемы. По данным американских ученых, лечение одного «большого» желудочно-кишечного кровотечения, возникшего на фоне приема НОАК, в среднем обходилось в 28 тыс. долларов и требовало 5,3 сут госпитализации [12].

Патогенез желудочно-кишечных кровотечений, вызванных новыми пероральными антикоагулянтами

Почему НОАК вызывают кровотечения из ЖКТ? Это не простой вопрос, потому что на развитие данного осложнения могут влиять многие факторы, конкретный вклад которых неизвестен. Во-первых, антикоагулянты могут вызывать кровотечение, если уже имеется нарушение целостности слизистой оболочки (СО) ЖКТ. Как известно, подслизистый слой насыщен кровеносными сосудами, необходимыми для поддержания высокого метаболизма и ре-

паративного потенциала эпителиоцитов. Локальное повреждение богатой сосудами ткани неизбежно вызывает минимальное кровоизлияние в СО. Однако НОАК вследствие как системного, так и местного действия блокируют свертывание крови и образование тромба, а также могут спровоцировать продолжение кровотечения [6, 7].

Небольшие повреждения СО могут возникать достаточно часто, ведь она постоянно находится под воздействием агрессивной внешней среды. В желудке это кислота и пепсин, *Helicobacter pylori* (который встречается у 30–50% жителей развитых стран). В тонкой кишке — химус, богатый ферментами и желчными кислотами (сильными детергентами), в толстой — активная бактериальная флора, включая персистирующие условно-патогенные организмы. Нельзя забывать и о повреждающем действии пищи, содержащей раздражающие специи, органические кислоты, тугоплавкие жирные кислоты, ксенобиотики. СО также повреждают крепкий алкоголь и компоненты сигаретного дыма у курильщиков.

Хорошо известен тот факт, что единичные эрозии и геморрагии возникают даже у людей, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны ЖКТ и не принимающих лекарства, вызывающие повреждения СО. Например, у здоровых добровольцев, участвовавших в испытаниях нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), до их назначения эрозии верхних отделов ЖКТ и тонкой кишки обнаруживались в 5–10% случаев [6]. Есть и более серьезная патология. По статистике, каждый десятый житель Земли хотя бы раз в жизни имел пептическую язву, а частота язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, составляет в популяции 5–6% [13, 14]. Не у всех пациентов язва выявляется или правильно лечится, что создает возможность рецидива. Поэтому даже считающие себя «здоровыми» люди могут иметь не диагностированную патологию ЖКТ. Например, в недавнем исследовании японских ученых Т. Shimamoto и соавт. [15] изучалось влияние приема кофе на развитие осложнений со стороны ЖКТ. Было обследовано 8013 здоровых жителей, и оказалось, что у 43 (0,5%) были язвы желудка, у 32 (0,4%) — язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), а у 994 — рефлюкс-эзофагит (12,4%). У 31,2% обследованных лиц был обнаружен *H. pylori*.

Нельзя также забывать о широком использовании НПВП — одного из главных факторов, являющихся причиной развития пептической язвы и желудочно-кишечных кровотечений в современном мире. Сотни миллионов людей принимают эти средства, в основном в режиме «по требованию», при этом, как известно, у 20–30% возникают бессимптомные эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ [16, 17].

Важным моментом, который может влиять на развитие кровотечений из ЖКТ при использовании НОАК, является их низкая биодоступность. Так, для дабигатрана этексилата в капсулах она составляет всего 6,5%, для апиксабана в дозе 10 мг — 50%. Самая высокая биодоступность, порядка 80%, у ривароксабана, однако она подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Таким образом, после перораль-

ного приема в содержимом ЖКТ остается большое количество НОАК, которое выводится с калом. При этом дабигатрана этексилат (пролекарство) подвергается биотрансформации под воздействием кишечных эстераз с высвобождением активного дабигатрана. Это создает предпосылки для контактного повреждающего действия на СО ЖКТ, в том числе кишечника [6, 7]. Важно отметить, что для дабигатрана описано развитие поражения пищевода (см. ниже), которое не зафиксировано при использовании других НОАК. Этот факт косвенно отражает возможность контактного повреждающего действия данного препарата. Кроме того, обсуждается биологическое действие НОАК, не связанное с антитромботическим эффектом. Вероятно, они могут вызывать изменения состояния слизи, покрывающей СО и защищающей ее от действия внешних факторов агрессии, или замедлять заживление уже имеющихся повреждений СО [6, 7, 18].

Источники кровотечения

Для оптимального подхода к лечению и профилактике желудочно-кишечных кровотечений, вызванных НОАК, необходимо четко знать, что является источником этого кровотечения. К сожалению, очень мало работ, где детально описывается эндоскопическая картина верхних и нижних отделов ЖКТ на фоне приема антикоагулянтов. Мы не встретили специальных исследований, в которых изучалась динамика изменений ЖКТ на фоне приема НОАК, с использованием регулярного эндоскопического контроля.

Поэтому большой интерес представляют работы, в которых ученые проводили анализ точных источников кровотечений из органов ЖКТ, возникших при лечении варфарином. Так, К. Thomopoulos и соавт. [19] сопоставили источники кровотечения у 111 больных (средний возраст — 67,7 года), у которых это осложнение развилось на фоне приема варфарина, и 604 пациентов (средний возраст — 62,9 года) с желудочно-кишечным кровотечением, которое возникло без использования этих лекарств. Следует отметить, что во второй группе гораздо чаще использовались НПВП — (63,5%), тогда как среди получавших варфарин эти лекарства принимали только 31,5% пациентов. Структура источников кровотечения показана на рис. 1. Как видно, при использовании варфарина было существенно меньше язв, и главное — более чем у четверти больных источник не был выявлен. Доля летальных исходов оказалась практически одинаковой — 3,6 и 3,3% соответственно [19].

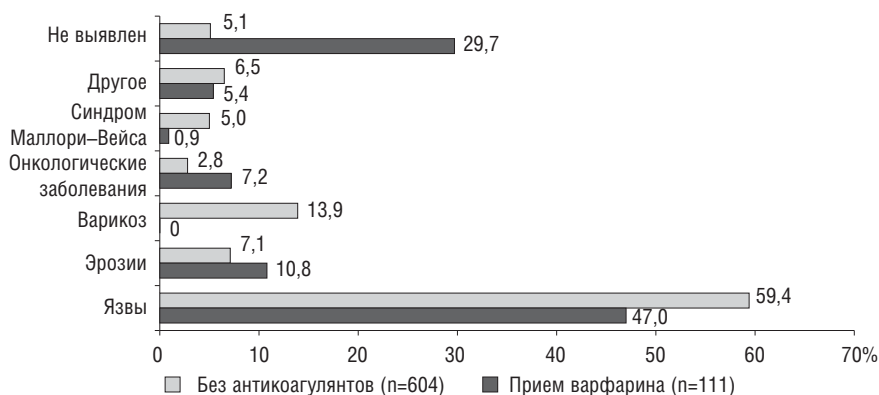


Рис. 1. Источники желудочно-кишечных кровотечений у лиц, получавших и не получавших варфарин [19], %

Т. Rubin и соавт. [20], проведя ретроспективный анализ 98 случаев желудочно-кишечных кровотечений (7,3% летальных исходов), возникших на фоне приема варфарина, получили близкие результаты. Так, источниками кровотечения из верхних отделов ЖКТ в 17,0% случаев были язвы, в 18,2% — эрозии желудка, в 9,1% — эрозии ДПК, в 11,4% — эзофагит, в 10,2% — ангиодисплазия, в 9,4% — синдром Маллори—Вейса, в 2,3% — варикоз. У 21,6% больных источник не был выявлен. В этой работе также представлены данные эндоскопии толстой кишки, которая проводилась при отсутствии патологии верхних отделов ЖКТ и признаках кишечного кровотечения. Авторы определили следующие источники кровотечения: дивертикулы — в 24,3% случаев, онкология — в 13,5%, ангиодисплазия — в 10,8%, колит и геморрой — по 5,4%; в 40,5% случаев изменения не были выявлены.

Как видно из представленных работ, у существенной части больных с развившимся на фоне приема антикоагулянтов желудочно-кишечным кровотечением его причину не удается установить. Вероятно, речь могла идти о диффузном диапедезном кровотечении или патологии тонкой кишки, которую трудно диагностировать. Следует учесть, что работы К. Thomopoulos и соавт. [19] и Т. Rubin и соавт. [20] были опубликованы в 2005 и 2003 гг., когда капсульная эндоскопия, основной современный метод эндоскопической диагностики поражения тощей и подвздошной кишки, только входила в клиническую практику.

Важно отметить, что существенная часть случаев кровотечений из ЖКТ приходилась на не диагностированную до этого онкологическую патологию. Возможность кровотечения из злокачественной опухоли или доброкачественного изъязвленного полипа всегда следует учитывать в данной ситуации, ведь большинство больных, получающих антикоагулянты, — люди пожилого возраста.

Данный вопрос специально изучался в работе К. Flack и соавт. [21], которые проанализировали, как часто злокачественные опухоли являлись причиной кровотечения при использовании НОАК. Материалом для оценки были данные РКИ, где дабигатран сравнивался с варфарином ($n=18\,113$). Из 546 случаев серьезного желудочно-кишечного кровотечения, развившегося у участников исследования, 44 (8,1%) оказались связаны с недиагностированным раком. В группе дабигатрана это было 34 случая из 398, в группе варфарина — 10 из 148 (различие недостоверно; $p=0,60$). Большинство случаев онкологической патологии — 35 из 44 (79,5%) — были представлены колоректальным раком.

Особенностью дабигатрана, как было отмечено выше, является способность вызывать серьезное поражение пищевода в виде тяжелого эзофагита. Имеется немало спонтанных сообщений и описаний случаев развития множественных эрозий, язв или десквамации СО пищевода, возникшей на фоне приема этого антикоагулянта [22–26]. По всей вероятности, единственной работой, где проведен статистический анализ данной патологии, стало исследование Y. Тоуа и соавт. [27]. Они проанализировали данные эндоскопии 91 больного, получавшего дабигатран, и выявили эзофагит у 19 (20,9%) из них. Эзофагит проявлялся линейными участками десквамации эпителия, захватывающими нижнюю и среднюю треть пищевода. У 68,4% больных эта патология сопровождалась выраженной клинической симптоматикой.

Любопытно отметить, что в РКИ (например, RE-LY) частота поражения пищевода у пациентов, получавших дабигатран и варфарин, существенно не различалась [9].

Риск желудочно-кишечных кровотечений при использовании разных новых пероральных антикоагулянтов по данным рандомизированных контролируемых исследований

Большое число РКИ, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность антикоагулянтов, а также опыт реальной клинической работы позволяют сопоставить риск НР при использовании разных представителей этой лекарственной группы.

Дабигатран сравнивался с варфарином в нескольких РКИ. В исследовании RE-COVER ($n=2539$) кровотечения из ЖКТ возникли у 4,2% больных, получавших дабигатран 300 мг/сут, и у 2,8% больных, принимавших варфарин [28]. В уже упомянутом исследовании RE-LY ($n=18\,113$) «большие» желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 1,85% больных, получавших дабигатран в дозе 300 мг/сут, у 1,36% получавших 220 мг/сут и у 1,25% получавших варфарин. Число кровотечений на большей дозе дабигатрана было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$) [9].

Ривароксабан в дозе 20–15 мг/сут прошел сравнение с варфарином в исследовании ROCKET AF ($n=14\,624$). Число кровотечений из органов ЖКТ было достоверно выше при использовании ривароксабана: 3,2 и 2,2% соответственно ($p<0,001$). Правда, число угрожающих жизни кровотечений было практически одинаковым — 52 и 47 эпизодов, которые стали причиной гибели одного и пяти больных соответственно [29].

В РКИ ARISTOTLE ($n=18\,201$) проводилось сравнение апиксабана 10 мг/сут и варфарина. К сожалению, в тексте статьи не было указано, сколько всего было кровотечений. Но число опасных желудочно-кишечных кровотечений было несколько ниже при использовании нового препарата: 0,76 и 0,86% соответственно (различие недостоверно) [30].

Эдоксабан в дозе 60 и 30 мг/сут сравнили с варфарином в РКИ ENGAGE AFTIMI 48 ($n=2105$). Частота кровотечений на фоне терапии эдоксабаном, который назначался по 60 мг/сут, составила 1,51%, 30 мг/сут — 0,82%, при приеме варфарина — 1,23% [31].

Как видно из представленных работ, ривароксабан, а также дабигатран и эдоксабан в максимальных дозах демонстрируют большую опасность развития серьезных желудочно-кишечных кровотечений, чем варфарин. Дабигатран в дозе 220 мг/сут вызывает это осложнение не чаще, чем варфарин, а эдоксабан в дозе 30 мг/сут — достоверно реже. Наиболее безопасным показал себя апиксабан.

Эти выводы подтверждает недавно опубликованный метаанализ 43 РКИ ($n=166\,289$), в которых сравнился риск НР всех четырех представителей группы НОАК. Суммарно частота «больших» кровотечений из ЖКТ для новых препаратов составила 1,5%, для препаратов контроля — 1,3% (ОШ=0,98; 95% ДИ 0,80–1,21). При этом не было различий по частоте кровотечений из верхних (1,6 и 1,5%) и нижних отделов ЖКТ (1,0 и 1,0% соответственно) [32].

Однако между отдельными представителями НОАК различия были существенными (рис. 2). Можно видеть, что дабигатран и ривароксабан чаще вызывают «большие» кровотечения, чем апиксабан и эдоксабан [32].

Риск «больших» кровотечений при использовании разных новых пероральных антикоагулянтов по данным наблюдательных и эпидемиологических исследований

Реальная клиническая практика зачастую показывает иные результаты использования лекарств, чем РКИ. Этот факт демонстрируют данные ряда национальных популяционных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность НОАК.

N. Abraham и соавт. [33]. провели анализ трех национальных когорт пациентов с мерцательной аритмией, получавших НОАК в 2010–2015 гг. Они сопоставили риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании ривароксабана и дабигатрана (31 574 больных), апиксабана и дабигатрана (13 084 больных) и апиксабана и ривароксабана (13 130 больных). Апиксабан показал себя намного безопаснее, чем два других препарата: риск желудочно-кишечного кровотечения при его использовании оказался почти в 3 раза ниже, чем при использовании ривароксабана (ОШ=0,33; 95% ДИ 0,22–0,49; $p<0,001$) и дабигатрана (ОШ=0,39; 95% ДИ 0,27–0,58; $p<0,001$). Ривароксабан вызывал осложнения на 20% чаще, чем дабигатран (ОШ=1,20; 95% ДИ 1,00–1,45).

Более высокий риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне лечения ривароксабаном был показан и в масштабном когортном исследовании D. Graham и соавт. [34]. Они сравнили частоту осложнений у 52 240 больных, принимавших дабигатран по 300 мг/сут и 66 651 пациента, принимавшего ривароксабан 20 мг/сут (период 2011–2014 гг.). На 1000 пациенто-лет ривароксабан вызывал на 9,4 случая кровотечений из ЖКТ больше, чем дабигатран: ОШ=1,40 (95% ДИ 1,23–1,59; $p<0,001$).

Близкие данные были получены в работе датских ученых P. Nielsen и соавт. [35], которые провели анализ осложнений при использовании апиксабана у 4400, дабигатрана — у 8875, ривароксабана — у 3476 и варфарина — у 38 893 датских больных с мерцательной аритмией. Частота «больших» кровотечений при наблюдении в течение года оказалась ниже при использовании дабигатрана (3,31%), чем на фоне лечения апиксобоном (4,14%) и ривароксабаном (4,59%). Риск развития этого осложнения достоверно не различался (в сравнении с варфарином) при использовании апиксабана и ривароксабана, но был достоверно ниже у принимавших дабигатран: ОШ=0,80 (95% ДИ 0,70–0,92).

G. Mauga и соавт. [36] с 2011–2012 гг. наблюдали когорту французских пациентов, из которых 19 713 получали АВК, 8443 — дабигатран и 4651 — ривароксабан. Число осложнений со стороны ЖКТ при использовании этих антикоагулянтов в данной национальной когорте существенно не различалось. Так, для дабигатрана в сравнении с АВК риск составил: ОШ=0,88 (95% ДИ 0,64–1,21), для ривароксабана — ОШ=0,98 (95% ДИ 0,64–1,51).

В Дрезденской когорте больных, получавших антикоагулянты, наблюдается 1204 лица, принимавших ривароксабан, 514 — апиксабан и 341 — дабигатран. Частота «больших» кровотечений на фоне приема этих препаратов оказалась примерно равной: 3,0; 2,8 и 2,3% на 100 пациенто-лет соответственно [37–39].

В относительно небольшом когортном наблюдении японских исследований T. Shirai и соавт. [40] (610 больных, получавших антикоагулянты), частота желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК была недос-

товерно выше, чем у получавших варфарин: 2,1 и 1,5% соответственно.

Любопытно отметить, что F. Valent [41], оценив частоту кровотечений из ЖКТ в одном из регионов Италии, где было зафиксировано 1626 назначений НОАК, вообще не отметил повышения ее частоты у принимавших эти препараты в сравнении с общей популяцией.

Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при использовании новых пероральных антикоагулянтов

Многие работы были направлены на определение факторов риска кровотечений из ЖКТ, связанных с приемом антикоагулянтов. Очень ценный материал для этого дают данные масштабных РКИ, которые проводились для каждого представителя НОАК. Так, в исследовании RE-LY было показано четкое увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших дабигатран по 300 мг/сут, в сравнении с 220 мг/сут: 1,85 и 1,36% соответственно. Зависимость развития НР от возраста была практически линейной: например, при использовании дабигатрана у лиц моложе 65 лет частота кровотечений составила 0,89%, 65–74 лет — 2,6%, 75 лет и старше — 5,1%. На развитие кровотечений также достоверно влияли сопутствующий прием НДА, низкая масса тела пациентов (до 50 кг), нарушение функции почек [9].

Анализ РКИ и наблюдательных когортных исследований подтверждает большую роль предшествующей патологии ЖКТ в развитии НР, связанных с приемом антикоагулянтов. Это не удивительно, поскольку именно эрозивно-язвенные изменения верхних и нижних отделов ЖКТ наиболее часто становятся источниками кровотечения. Особенно важно учитывать наличие в анамнезе язвы и желудочно-кишечного кровотечения [42–44].

Инфекция *H. pylori*, будучи основной причиной развития язвенной болезни и хронического гастрита (приводящего к формированию эрозий), должна рассматриваться как весьма важный фактор риска развития «большого» желудочно-кишечного кровотечения. Это показала, например, работа J. Lauffenburger и соавт. [45], которые наблюдали когорту из 21 033 американских больных, получавших дабигатран в 2010–2012 гг. Желудочно-кишечное кровотечение было зафиксировано у 446 (2,1%) из них. Наличие *H. pylori* увеличивало риск развития этого осложнения более чем в 4,5 раза (ОШ=4,75; 95% ДИ 1,93–11,68). Кстати, очень высокий риск был связан со злоупотреблением алкоголем: ОШ=2,57 (95% ДИ 1,52–4,35).

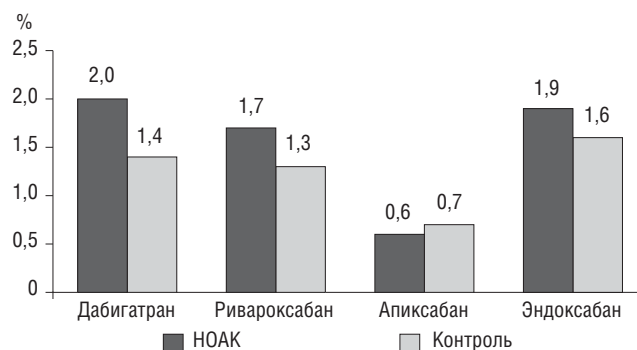


Рис. 2. Сопоставление частоты желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК и других антикоагулянтов (в основном варфарина), %. Метаанализ 43 РКИ (n=166 289)

Основные факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании НОАК:

- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- язва желудка и/или ДПК в анамнезе;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит;
- хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит;
- иная патология ЖКТ: воспалительные заболевания кишки, дивертикулы, геморрой, ангиодисплазия;
- новообразования ЖКТ в анамнезе;
- возраст >65 лет;
- сопутствующий прием НПВП (включая НДА), других препаратов, влияющих на свертывание крови или оказывающих контактное повреждающее действие на ЖКТ;
- нарушение функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <50 мл/мин;
- использование высоких доз НОАК (дабигатран 300 мг/сут, эдоксабан 60 мг/сут);
- значение по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов.

Для оценки риска развития «большого» кровотечения при использовании антикоагулянтов голландскими учеными была предложена простая в использовании шкала HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly). Она содержит 9 параметров, каждому из которых присваивается 1 балл (табл. 1). При счете >3 баллов риск кровотечения должен считаться высоким (соответствует частоте 3,74 на 100 пациенто-лет) [46]. В настоящее время эта шкала нашла широкое применение в реальной клинической практике, прежде всего для планирования профилактики НР.

Лечение желудочно-кишечных кровотечений, вызванных новыми пероральными антикоагулянтами

Лечение кровотечений из ЖКТ, вызванных НОАК, имеет три главных составляющих: локальный гемостаз, устранение факторов, способствующих продолжению кро-

вотечения и восстановление эффективной системной коагуляции [6, 47, 48].

Локальный гемостаз осуществляется при проведении эндоскопического исследования. Здесь может быть использован стандартный набор методов, используемых при желудочно-кишечных кровотечениях любого генеза: орошение ледяным раствором аминокaproновой кислоты, инфильтрация стенки в области кровоточащего сосуда 0,1–1,0% раствором адреналина, этиловым спиртом, биполярная электрокоагуляция, аргон-плазменная коагуляция, клипирование гемостатическими клипсами, лигирование эластичными кольцами, эндоплетей и др. Однако следует помнить, что проведение любых инвазивных манипуляций в условиях гипокоагуляции само по себе представляет определенный риск. Поэтому, если состояние пациента стабильно (нет нарушений гемодинамики и явных признаков профузного кровотечения), проведение эндоскопического исследования лучше отложить на 12–24 ч. Дело в том, что фармакологическое действие НОАК ограничено по времени, и если нет нарушения функции печени или почек (что может замедлить элиминацию), за этот период препарат выведется из организма и система коагуляции нормализуется. Кроме того, за 12–24 ч можно лучше подготовить больного к проведению эндоскопической процедуры — обеспечить голодание перед эзофагогастродуоденоскопией и провести очистку толстого кишечника перед колоноскопией. Разумеется, в этот период пациент должен находиться под тщательным стационарным наблюдением в отделении интенсивной терапии [6, 7, 47, 48].

Однако если кровотечение носит массивный характер, имеет явные внешние проявления (гематемезис, мелена) и сопровождается признаками нарастающей гиповолемии, эндоскопическое исследование следует делать по жизненным показаниям немедленно, независимо от времени последнего приема НОАК. Если источником кровотечения является артериальный сосуд (например, при язве желудка, ангиодисплазии, распаде опухоли или после полипэктомии) либо варикозно расширенные вены пищевода и/или желудка, только своевременное эндоскопическое или хирургическое вмешательство может спасти жизнь больного [6, 7, 47, 48].

Хирургическое вмешательство — резекцию ЖКТ или перевязку сосуда — следует рассматривать как крайнюю меру, поскольку пожилые больные с множественной коморбидной патологией (основной контингент больных с НОАК-ассоциированными кровотечениями) очень плохо переносят подобные вмешательства [6, 7].

Основным фактором, способствующим развитию кровотечения из верхних отделов ЖКТ, является низкий уровень pH желудочного сока, препятствующий формированию стабильного тромба. Поэтому комплексное лечение этого тяжелого осложнения обязательно включает применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) в виде внутривенной инфузии [6, 7, 47, 48]. По данным контролируемых и наблюдательных исследований, использование ИПП на 50% снижает риск гибели, повторного кровотечения и необходимость в хирургическом вмешательстве [49].

К сожалению, даже самые современные методы терапии могут оказаться безрезультатными, если у пациента с профузным желудочно-кишечным кровотечением под действием НОАК сохраняется выраженное снижение коагуляции. Следует учесть, что в ряде случаев (особенно если

Таблица 1 Оценка риска развития кровотечения при использовании НОАК (шкала HAS-BLED) [46]

Клинические параметры	Баллы
1. Артериальная гипертензия (систолическое давление >160 мм рт. ст.)	1
2. Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени или биохимические признаки нарушения функции печени: билирубин >2 норм + повышение уровня АЛТ/АСТ >3 норм)	1
3. Нарушение функции почек (диализ, трансплантация почки, креатинин >200 мкмоль/л)	1
4. Ишемический инсульт в анамнезе	1
5. Эпизод кровотечения в анамнезе, потребовавший госпитализации или гемотрансфузии	1
6. Лабильные показатели МНО при приеме варфарина (значения выше терапевтического уровня более 60% времени)	1
7. Возраст > 65 лет	1
8. Сопутствующий прием НПВП (включая НДА) или антиагрегантов	1
9. Прием алкоголя (более 8 стандартных порций в неделю)	1

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

пациент совместно с НОАК получал НДА и/или НПВП), кровотечение может иметь диффузный характер из множественных язв или эрозий. Проведение полноценного эндоскопического гемостаза в этой ситуации может оказаться малоэффективным. Единственным методом, позволяющим обеспечить эффективный гемостаз в этом случае, является фармакологическая блокада действия НОАК.

Если препарат принят недавно (за 2–4 ч), то определенную помощь здесь может оказать использование сорбентов — например, активированного угля, который способен связать большую часть дабигатрана и ривароксабана, находящегося в ЖКТ. С другой стороны, активированный уголь существенно затруднит эндоскопическую диагностику источника кровотечения [6, 7, 47, 48].

Неспецифические меры для восстановления гемостаза после применения НОАК заключаются в использовании свежзамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса. Однако в настоящее время фармакологами разработаны гораздо более эффективные препараты для подавления действия НОАК — их специфические антитоды идаруцизумаб, андексат и цирапарантаг [50, 51].

Идаруцизумаб — генно-инженерный биологический препарат, фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, прочно связывающий и полностью нейтрализующий дабигатран и его активный метаболит в плазме крови в первые минуты после внутривенного введения. В настоящее время проведена серия доклинических и клинических исследований, подтвердивших эффективность этого препарата в отношении восстановления коагуляционной способности крови [50, 51].

Самой крупной работой является мультицентровое открытое исследование RE-VERSE AD. В него были включены 503 больных, получавших дабигатран. У 301 из них (группа А) развилось неконтролируемое «большое» кровотечение (45,5% — ЖКТ). У 202 (группа В) возникла экстренная потребность в проведении urgentных инвазивных процедур или хирургического вмешательства, в основном по поводу абдоминальных заболеваний (грыжи, перитонит), переломов, септического артрита и кардиоваскулярной патологии (аневризма, установка водителя ритма). Идаруцизумаб назначался внутривенно в дозе 5 г/сут. По показателям разбавленного тромбинового времени и этакринового времени свертывания, характеризующим фармакологическое действие дабигатрана, полностью устранить эффект этого антикоагулянта удалось в 100% случаев. Из 203 больных группы А, у которых источник кровотечения можно было четко визуализировать, кровотечение было остановлено полностью в течение 24 ч у 67,7% в среднем через 2,5 ч после введения идаруцизумаба; 90-дневная летальность составила 18,8%. В группе В устойчивый гемостаз в период операции сохранялся у 93,4% больных, летальность составила 18,9% [52].

Идаруцизумаб разрешен для клинического использования и применяется в США и Западной Европе. Это достаточно дорогостоящее средство: одна доза этого препарата обходится в 3500 долларов США.

В качестве специфического антитода для всех ингибиторов Х-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) был создан препарат андексанет. Это модифицированная молекула рекомбинантного человеческого фактора Ха, которая необратимо блокирует данный тип антикоагулянтов. Эффективность и безопасность андексанета прошла про-

верку на здоровых добровольцах, которым назначались ингибиторы Х-фактора. Первым клиническим исследованием нового препарата стало ANNEXA-4, в которое вошли 67 больных с «большим» кровотечением (из них 33 — с неконтролируемым желудочно-кишечным кровотечением), получавшие ривароксабан или апиксабан. Доза препарата зависела от времени последнего приема антикоагулянта. Если прошло более 7 ч, то андексанет вводился внутривенно болюсно в дозе 400 мг, а затем дополнительно 480 мг капельно. Если прошло менее 7 ч, доза удваивалась. Сразу после введения препарата активность, направленная против фактора Ха, снизилась на 89% у получавших ривароксабан и на 93% у пациентов, получавших апиксабан, через 4 ч — на 39 и 30% соответственно. Устойчивый гемостаз через 12 ч был достигнут у 79% больных. Летальный исход был отмечен в 10 случаях (15%) [53].

Цирапарантаг (арипазин) представляет собой перспективный универсальный антитод для всех НОАК: как для ингибиторов тромбина, так и для Ха фактора, а также для низкомолекулярных гепаринов. Первые результаты по использованию арипазина оказались вдохновляющими. Так, у здоровых добровольцев после приема эдоксабана время свертывания крови в среднем повышается на 37%; после внутривенного введения арипазина время свертывания снижалось практически до исходного уровня (превышало его не более чем на 10%). Однако результаты клинических испытаний нового препарата пока неизвестны [50, 51].

Очевидно, что антитоды НОАК — очень мощный инструмент, который позволяет существенно повысить эффективность лечения «больших» кровотечений, возникших на фоне антикоагулянтной терапии. Однако надо помнить, что устранение действия НОАК неизбежно приводит к возрастанию риска тромбозов — угрожающего осложнения, заставляющего с предельной осторожностью относиться к применению идаруцизумаба и других препаратов этой группы. Так, в исследовании RE-VERSE AD отмечалось 5 эпизодов тромбоэмболических осложнений после применения идаруцизумаба. Практикующим врачам приходится также учитывать высокую стоимость этого средства. Поэтому, согласно рекомендациям международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH), идаруцизумаб показан при желудочно-кишечном кровотечении только в том случае, если оно носит неконтролируемый характер (стандартные методы лечения неэффективны) или после его остановки имеется очень высокий риск рецидива при продолжении приема НОАК [54, 55].

Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у лиц, принимающих новые пероральные антикоагулянты

Перед назначением антикоагулянтов всегда следует взвешивать ожидаемую пользу и возможный вред, связанный с их использованием, и учитывать наличие факторов риска осложнений. Особое внимание следует уделить наличию в анамнезе патологии ЖКТ — прежде всего, язвенной болезни, эрозивного эзофагита, воспалительных заболеваний кишечника и новообразований. Конечно, для уточнения состояния ЖКТ перед назначением НОАК было бы целесообразно выполнить эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ и толстой кишки, особенно у пожилых пациентов. Однако в реальной практике проводить подобный скрининг едва ли удастся.

Очень важно учитывать патологию почек и печени, нарушение функции которых способно увеличить время выведения НОАК и существенно повысить концентрацию препаратов и их активных метаболитов в плазме крови. Кроме этого, необходимо тщательно собрать медицинский анамнез. Прием НПВП и НДА существенно (в 2 раза) увеличивает риск развития кровотечений на фоне приема НОАК. Однако во многих случаях пациенты не сообщают о применении обезболивающих препаратов, которые используют, например, для лечения головной боли или боли в спине [6, 7, 47, 48].

Если факторы риска можно устранить, это нужно сделать. Это касается эрадикации *H. pylori*, перехода на более безопасные для ЖКТ НПВП (если эти лекарства необходимы), рекомендации отказаться от курения и приема алкоголя [6, 7, 47, 48].

При оценке риска важно использовать стандартные шкалы, позволяющие фиксировать в медицинской документации его уровень (HAS-BLED).

В случае необходимости применять НОАК у больных с факторами риска (HAS-BLED >3 баллов) для профилактики НР рекомендуется использовать меньшие дозы дабигатрана (220 мг/сут) или назначать более безопасный апиксабан. Важное значение для предупреждения НР со стороны верхних отделов ЖКТ имеет назначение ИПП. Эти препараты достоверно (на 40–50%) снижают риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Следует учитывать, что ИПП в некоторой степени снижают биодоступность НОАК, однако не столь сильно, как биодоступность варфарина или клопидогрела [6]. До настоящего времени не существует общепризнанных подходов для профилактики осложнений со стороны тонкой и толстой кишки. Вероятно, в этой ситуации можно использовать гастроэнтеропротектор ребамипид, однако данные о его эффективности ограничены и касаются лишь осложнений со стороны ЖКТ, связанных с НДА.

Для снижения риска кровотечения, вызванного плановыми медицинскими манипуляциями (в том числе связанными с ЖКТ, например эндоскопической полипэктомией или папиллосфинктеротомией), НОАК следует отменить непосредственно перед процедурой (за 24 ч в обычных случаях и за 48 ч при HAS-BLED >3). Обычно этого срока достаточно для «вымывания» препарата и его активных метаболитов. Однако при нарушении функции почек этот срок следует увеличить в зависимости от значения СКФ. Так, при СКФ <50 мл/мин дабигатран должен быть отменен не менее чем за 96 ч, а ингибиторы Ха — за 48 ч до манипуляции. Важно отметить, что обычная диагностическая эндоскопия не считается травматичной процедурой и не требует отмены НОАК (табл. 2). После планового вмешательства вернуться к приему НОАК возможно через 12–24 ч в обычных случаях и через 48 ч в группах высокого риска, если манипуляция прошла без осложнений [56].

Сложным и неоднозначным является вопрос о сроках возвращения к приему НОАК после остановки желудочно-кишечного кровотечения. Длительная отмена НОАК представляет опасность из-за повышения риска сосудистых тромбозов. С другой стороны, слишком быстрое начало терапии антикоагулянтами чревато рецидивом кровотечения [57]. Это было показано в двух когортных исследованиях: возвращение к приему варфарина менее чем через 7 дней существенно повышало риск повторного развития НР. Так, в работе W. Qureshi и соавт. [58] (n=1329) этот риск составил: ОШ=3,27 (95% ДИ 1,82–5,91). По данным D. Witt и соавт. [59] (n=502), частота рецидивов кровотечения при начале приема варфарина менее чем через 7 дней была в 2 раза выше, чем при более позднем его назначении: 12,4 и 6,23% соответственно (p=0,03). Но после 7 дней риск рецидивов кровотечения уже не нарастал.

Этот вопрос обсуждается в недавно опубликованном обзоре K. Kido и M. Scalese [60], которые провели анализ серии проспективных и когортных исследований. Авторы обзора считают разумным возвращение к приему антикоагулянтов (в том числе НОАК) в срок от 7 до 15 дней после перенесенного кровотечения, разумеется, в том случае, когда устойчивый гемостаз подтвержден и не вызывает сомнений.

Но в любом случае вопрос о повторном назначении НОАК после перенесенного желудочно-кишечного кровотечения должен решаться для каждого пациента консиллиумом специалистов.

Таким образом, можно заключить, что желудочно-кишечные кровотечения, связанные с приемом НОАК, — серьезная медицинская проблема, значение которой, в связи с постоянным расширением использования этого класса антикоагулянтов, будет только возрастать. Основной контингент «потребителей» НОАК представляют люди пожилого возраста с множественной коморбидной патологией. Очевидно, что существенная часть из них имеют факторы риска, существенно повышающие вероятность развития кровотечения из органов ЖКТ. Поэтому решение о назначении НОАК требует взвешенного подхода, а их применение — тщательного контроля состояния пациента, своевременного выявления заболеваний ЖКТ и использования рациональных методов профилактики. Лечение желудочно-кишечного кровотечения должно быть активным и комплексным, включая применение самых современных средств — «антидотов» НОАК, которые, будем надеяться, скоро появятся и в нашей стране.

Таблица 2 Степень риска развития кровотечения при проведении эндоскопических процедур (рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, ESGE, 2016) [56]

Степень риска	Эндоскопические процедуры
Низкий	• Диагностические процедуры с биопсией или без нее • Установка билиарного или панкреатического стента • Баллонная энтероскопия без полипэктомии
Высокий	• Эндоскопическая полипэктомия • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография • Сфинктеротомия + баллонная дилатация • Ампулэктомия • Эндоскопическая резекция СО или подслизистая диссекция • Эндоскопическая дилатация стриктур верхних и нижних отделов ЖКТ • Эндоскопическое лечение варикозно расширенных вен • Чрескожная эндоскопическая гастростомия • Эндоскопическая сонография с тонкоигльной биопсией • Пищеводное, тонкокишечное и толстокишечное стентирование

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. Сатыбалдыева МА, Решетняк ТМ. Новые оральные антикоагулянты в терапии антифосфолипидного синдрома. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):219-26 [Satybalдыева МА, Reshetnyak TM. New oral anticoagulants in the therapy of antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):219-226 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-219-226
2. Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Res*. 2017 Jun 23;6:985. doi: 10.12688/f1000research.11174.1. eCollection 2017.
3. Pan KL, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jul 18;6(7). doi: 10.1161/JAHA.117.005835
4. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1300-5.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044. Epub 2015 Jul 2.
5. Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):495-505. doi: 10.1177/1756283X17702092. Epub 2017 Apr 17.
6. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11):1954-63. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954
7. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013 Aug;110(2):205-12. doi: 10.1160/TH13-02-0150. Epub 2013 May 23.
8. Serebruany V, Cherepanov V, Fortmann S, Kim MH. Mortality and oral anticoagulants in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Open Heart*. 2017 Jun 1;4(2):e000629. doi: 10.1136/openhrt-2017-000629
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
10. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-22. doi: 10.1056/NEJMoa1700518
11. Marik PE, Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143252. doi: 10.1371/journal.pone.0143252
12. Deitelzweig S, Neuman WR, Lingohr-Smith M, et al. Incremental economic burden associated with major bleeding among atrial fibrillation patients treated with factor Xa inhibitors. *J Med Econ*. 2017 Aug 11:1-7. doi: 10.1080/13696998.2017.1362412 [Epub ahead of print].
13. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Prim Care*. 2011 Sep;38(3):383-94, vii. doi: 10.1016/j.pop.2011.05.001
14. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:9-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x
15. Shimamoto T, Yamamichi N, Kodashima S, et al. No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PLoS One*. 2013 Jun 12;8(6):e65996. doi: 10.1371/journal.pone.0065996
16. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscanada.org) 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F
18. Kundu A, Sardar P, Sen P, et al. Patient taking a novel oral anticoagulant presents with major GI bleeding. *J Atr Fibrillation*. 2015 Oct 31;8(3):1218. doi: 10.4022/jafib.1218
19. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 7;11(9):1365-8. doi: 10.3748/wjg.v11.i9.1365
20. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2003 Sep;58(3):369-73.
21. Flack KF, Desai J, Kolb JM, et al. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):682-90. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.011. Epub 2016 Oct 17.
22. Wood M, Shaw P. Pradaxa-induced esophageal ulcer. *BMJ Case Rep*. 2015 Oct 9;2015. doi: 10.1136/bcr-2015-211371
23. Singh S, Savage L, Klein M, Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ Case Rep*. 2013 Apr 22;2013. doi: 10.1136/bcr-2013-009139
24. Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S, et al. Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2014 Jun;111(6):1096-104.
25. Scheppach W, Meesmann M. [Exfoliative esophagitis while taking dabigatran]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Apr;140(7):515-8 (In Germ.). doi: 10.1055/s-0041-101313. Epub 2015 Mar 31.
26. Okada M, Okada K. Exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E23-4. doi: 10.1055/s-0031-1291503. Epub 2012 Mar 6.
27. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, et al. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;31(3):610-4. doi: 10.1111/jgh.13024
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.

31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19.
32. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 27. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031 [Epub ahead of print].
33. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A large population-based study. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1014-22.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018. Epub 2016 Dec 30.
34. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2016 Nov 1;176(11):1662-71. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954
35. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017 Feb 10;356:j510. doi: 10.1136/bmj.j510
36. Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710. Epub 2015 Jul 21.
37. Helmert S, Marten S, Mizera H, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Aug;44(2):169-78. doi: 10.1007/s11239-017-1519-8
38. Hecker J, Marten S, Keller L, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):939-49. doi: 10.1160/TH15-10-0840. Epub 2016 Jan 21.
39. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1247-57. doi: 10.1160/TH14-11-0954. Epub 2015 Mar 5.
40. Shirai T, Yamamoto T, Kawasaki K, et al. Gastrointestinal bleeding risk of non-vitamin K oral anticoagulants is similar to warfarin – a Japanese retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016 Nov;54(11):841-6. doi: 10.5414/CP202607
41. Valent F. New oral anticoagulant prescription rate and risk of bleeding in an Italian region. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Jul 31. doi: 10.1002/pds.4279 [Epub ahead of print].
42. Vicente V, Martin A, Lecumberri R, et al. Clinical perspectives on the management of bleeding in patients on oral anticoagulants: the DECOVER Study (DELphi Consensus on oral COagulation and therapy action reVERsal). *Emergencias*. 2017 Feb;29(1):18-26.
43. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jun;16(6):673-85. doi: 10.1080/14740338.2017.1325870. Epub 2017 May 17.
44. Albaladejo P, Samama CM, Sie P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: An observational registry analysis. *Anesthesiology*. 2017 Jul;127(1):111-20. doi: 10.1097/ALN.0000000000001631
45. Lauffenburger JC, Rhoney DH, Farley JF, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding among patients with atrial fibrillation after initiating dabigatran therapy. *Pharmacotherapy*. 2015 Jun;35(6):560-8. doi: 10.1002/phar.1597. Epub 2015 Jun 4.
46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093. doi: 10.1378/chest.10-0134
47. Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis*. 2015 Aug;47(8):621-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.029. Epub 2015 Apr 13.
48. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015 Nov 6;6(4):172-82. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.172
49. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30272.x
50. Almegren M. Reversal of direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017 Jul 19;13:287-92. doi: 10.2147/VHRM.S138890
51. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 1;214:292-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.056. Epub 2016 Mar 28.
52. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-41. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
53. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016 Sep 22;375(12):1131-41. doi: 10.1056/NEJMoa1607887. Epub 2016 Aug 30.
54. Milling TJ Jr, Frontera J. Exploring indications for the use of direct oral anticoagulants and the associated risks of major bleeding. *Am J Manag Care*. 2017 Apr;23(4 Suppl):S67-S80.
55. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
56. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4):385-402. doi: 10.1055/s-0042-102652. Epub 2016 Feb 18.
57. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x
58. Qureshi WT, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113:662-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044
59. Witt DM, Delate T, Garcia DA, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*. 2012;172:1484-91. doi: 10.1001/archinternmed.2012.4261
60. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother*. 2017 Jun 1;1060028017717019. doi: 10.1177/1060028017717019 [Epub ahead of print].

Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований

Бекетова Т.В., Селифанова Е.И.

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

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

Контакты: Татьяна
Валентиновна
Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 29.12.15

Обзор посвящен исследованиям, направленным на изучение взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа, к наиболее ярким моделям которого относят системные васкулиты (СВ). Заболевания периодонта ассоциируются с системным воспалением и сосудистой патологией, что характеризуется эндотелиальной дисфункцией и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных болезней. Обсуждается перспективность междисциплинарных исследований, направленных на изучение биологических эффектов ПП при СВ и других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: системный васкулит; ревматические заболевания; периодонт; периодонтит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Селифанова ЕИ. Патология периодонта и системные васкулиты: взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):685–689

PERIODONTAL DISEASES AND SYSTEMIC VASCULITIS: A VIEW THROUGH THE PRISM OF INTERDISCIPLINARY STUDIES Beketova T.V., Selifanova E.I.

The review deals with investigations aimed to examine the relationship between periodontal diseases (PDs) and a chronic autoimmune inflammatory response, the most striking models of which include systemic vasculitis (SV). PDs are associated with systemic inflammation and vascular pathology, which is characterized by endothelial dysfunction and a considerable risk for cardiovascular and cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, and autoimmune diseases. The paper also discusses the prospect of interdisciplinary studies focused on the examination of the biological effects of PDs in SV and other rheumatic diseases.

Keywords: systemic vasculitis; rheumatic diseases; periodontium; periodontal disease; antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For reference: Beketova TV, Selifanova EI. Periodontal diseases and systemic vasculitis: a view through the prism of interdisciplinary studies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):685–689 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-685-689>

В настоящее время большой интерес вызывают исследования, направленные на изучение взаимосвязи патологии периодонта (ПП) и хронического аутоиммунного воспалительного ответа [1], к наиболее ярким моделям которого относят системные васкулиты (СВ) [2]. Установлено, что ПП ассоциируется с системным воспалением и сосудистой патологией, это характеризуется эндотелиальной дисфункцией [3] и существенным риском кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета (СД), аутоиммунных болезней [4–6]. Отмечено повышение частоты ПП у больных с таким аутоиммунным заболеванием, как ревматоидный артрит (РА) [7], в то же время исследования ПП при СВ фрагментарны и немногочисленны.

Поскольку в Международной классификации стоматологических заболеваний, а также в Международной и Российской анатомических номенклатурах отсутствует понятие «пародонт», вместо него применяют термин «периодонт». В связи с этим в зарубежной литературе повсеместно используют термин «периодонтит» (ПД), что соответствует принятому в России термину «пародонтит».

ПД характеризуется воспалительным процессом в тканях, прилежащих к периодон-

тальной щели, и представляет собой многофакторный патологический процесс, в основе которого лежит комплекс микробиологических и иммунологических нарушений, как правило, развивающихся на фоне генетической предрасположенности [8]. ПД, возникающий под действием микроорганизмов, организованных в биопленке полости рта, рассматривают как хроническое воспалительное заболевание, при котором важной составляющей патогенеза являются иммунные нарушения [8–10].

Широко обсуждается концепция аутоиммунной природы ПП с участием разнообразных механизмов, включая презентацию антигена, опосредованную иммуноглобулином А (IgA), Т-клеточные реакции, гиперпродукцию аутоантител, эффекты идиотип-антиидиотипической сети, перекрестную реактивность с бактериальными или вирусными антигенами, влияние генетических факторов [9, 10]. Получены данные, свидетельствующие об участии в патогенезе наиболее агрессивных форм ПД аутоиммунных механизмов [11]. Возможно, иммунные реакции, прежде всего направленные на физиологическую ликвидацию поврежденных клеток и тканей, при определенных обстоятельствах становятся чрезмерными и способствуют прогрессированию патологического процесса [12].

Микроорганизмы, присутствующие на зубах и в поддесневом пространстве, выделяют широкий спектр эндотоксинов, в первую очередь липополисахаридов и структурных антигенов грамотрицательных бактерий, которые способны вызывать и поддерживать воспаление. Защитные реакции местного иммунного ответа при ПД прежде всего направлены на устранение патогенных микроорганизмов. Вместе с тем активация клеточного иммунитета, в том числе при участии лимфоцитов и макрофагов, способствует повреждению тканей с персистенцией воспаления и локальной костной резорбцией. Таким образом, патологические изменения и клинические проявления ПД могут больше зависеть от активности клеточных иммунных реакций, чем от непосредственного воздействия патогенных микроорганизмов [8].

Персистенция очагов локального воспаления при хроническом ПД может нарушать системный баланс воспалительных медиаторов, потенцируя системную патологию, чем можно объяснить повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от традиционных факторов риска (ФР) [4, 8] и неблагоприятного исхода беременности [13–15] среди пациентов, страдающих ПД.

Тяжелое течение ПП ассоциируется с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6) и количества нейтрофилов в крови [16, 17]. В эксперименте на животных получены доказательства связи ПД, вызванного грамотрицательной анаэробной инфекцией *Tannerella forsythia*, с повышением в крови уровня белков острой фазы и изменением липидного профиля [18]. Обусловленное ПП усиление системной воспалительной активности, возможно, провоцирует воспалительные реакции в атеросклеротических бляшках и повышает риск серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [19, 20].

Взаимосвязь ССЗ и повышения продукции СРБ продемонстрирована в популяционных исследованиях [21], у больных РА наблюдается значительное повышение риска ССЗ [22, 23]. Давно обсуждается и роль инфекции в развитии атеросклероза [24, 25]. Предполагают, что присутствие инфекционных агентов провоцирует хроническое воспаление и блокирует апоВ-100-лиганд-рецепторное взаимодействие, поглощение клетками липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот и избыток в крови ЛПНП трансформируют синдром воспаления в синдром атеросклероза. Действительно, у пациентов с хроническими инфекциями и высоким уровнем СРБ установлено повышение риска атеросклероза сонных артерий и ССЗ [26].

Стоматологические инфекции и различные формы ПП весьма распространены в популяциях с высоким риском атеросклероза, патогены периодонта обнаруживают в составе атеросклеротических бляшек [5], получены свидетельства общей генетической предрасположенности атеросклероза и ПП [5]. Показано, что у больных атеросклерозом повышение уровней СРБ и ИЛ6 ассоциируется с ПП [27], а концентрации СРБ и сывороточного амилоида А при сочетании ПД и ССЗ существенно выше, чем при изолированных состояниях или у здоровых лиц [28]. Кроме того, при хроническом ПД установлено повышение частоты кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний независимо от традиционных ФР [4, 8, 29]. Выявление асимптомной ПП предложено использовать для скрининга ССЗ [30].

Лечение ПД способствует нормализации уровня СРБ, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1, фибрино-

гена, молекул адгезии и снижению риска ССЗ [3]. В свою очередь назначение статинов может быть эффективно для предотвращения или уменьшения проявлений ПД [5].

Имеются свидетельства взаимосвязи ПД с другими патологическими состояниями. Так, продемонстрирована достоверная связь между ПД и преждевременными родами и/или низкой массой тела новорожденного [31–33]. При этом ПД рассматривается как независимый ФР для неблагоприятного исхода беременности, на который можно оказывать влияние [15, 34]. Кроме того, установлена ассоциация между гестационным СД и ПП [35].

По-видимому, существуют двусторонние взаимодействия между СД и ПД: СД оказывает негативное влияние на состояние периодонта, в свою очередь ПД усугубляет течение СД и влияет на его осложнения [36]. ПД ассоциируется с прогрессированием нарушения толерантности к глюкозе вплоть до развития СД и неконтролируемой гипергликемии [37]. В качестве ключевого механизма повреждения инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы предполагают персистенцию высокой концентрации провоспалительных цитокинов [38, 39].

Хронический ПД рассматривают как независимый ФР рака полости рта, глотки и гортани [40, 41]. В проспективном исследовании установлена значительная ассоциация ПП и злокачественных новообразований легких, почек, поджелудочной железы, гематологических заболеваний [41]. Наиболее тесная связь прослежена с новообразованиями полости рта и пищевода, отмечено, что при ПД чаще встречаются низкодифференцированный плоскоклеточный рак полости рта, чем у лиц, не страдающих ПД [42].

Получены свидетельства взаимосвязи ПП и ревматических заболеваний, в частности РА. При тяжелом течении ПД отмечена тенденция к повышению частоты РА [7, 43], ДНК бактерий периодонта обнаруживают в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА, страдающих ПД [44]. Некоторые исследователи рассматривают хронический ПД в качестве ФР РА [1], в то же время, по данным крупного американского проспективного исследования у женщин с ПД, осложненным потерей зубов или оперативными вмешательствами, не установлено последующее повышение заболеваемости РА [45].

Решающую роль в ассоциации РА и ПД может играть *Porphyromonas gingivalis*, единственный прокариот, выделяющий пептидил-аргинин деиминазу — фермент, катализирующий процесс расщепления аргинина до цитруллина [44]. Колонизация полости рта *P. gingivalis* может нарушать иммунную толерантность к цитруллинированным антигенам или усиливать аутоиммунный ответ и способствовать развитию РА у генетически предрасположенных больных. Показана корреляция между гиперпродукцией антител к *P. gingivalis* и уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду у больных РА [46]. В эксперименте на животных артрит тяжелой степени быстрее развивался у инфицированных *P. gingivalis* [47].

Прослежена генетическая общность ПД и РА [48]. Так, установлена ассоциация ПД с HLA-DR4, присутствующим у 50% больных РА и встречающимся лишь у 14% здоровых лиц [49, 50]. Тяжелое течение РА определяет наличие HLA-DRB1, с которым также ассоциируется ПД [7, 51–53]. При ПД тяжелого течения, как и у больных РА, выявлена выраженная экспрессия гена Toll-подобного рецептора 2, распознающего рецептора врожденной иммунной системы [54].

Механизмы хронического воспаления при ПД и РА объединяет много общих черт, включая высокое содержание ИЛ1, ФНО α и низкую концентрацию таких противовоспалительных цитокинов, как ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β [43, 55–57], что дополняется сходством процессов околоуставного остеопороза и деструкции костной ткани челюсти, зубов [58]. Вероятно, системное подавление активности провоспалительных цитокинов должно контролировать ПП. Действительно, у больных РА лечение ингибиторами ФНО α способствует обратному развитию клинических проявлений ПД и снижению в тканях десны локальной продукции ФНО α [43, 59].

Интересно, что у больных ПД, страдающих РА или системной красной волчанкой, были обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) с неутонченной эпипопной специфичностью [60]. При обследовании 73 больных ПД в 5 случаях с наиболее тяжелым течением (генерализованной агрессивной формой) были выявлены АНЦА с перинуклеарным типом свечения [61]. Предполагают, что гиперпродукция АНЦА может участвовать в патогенезе ПП [10].

АНЦА, специфичные к антигенам первичных гранул нейтрофилов, обладают широким спектром патологических эффектов [2, 62–64], напрямую воздействуют на клетки-мишени (нейтрофилы, моноциты) за счет связывания с соответствующими антигенами, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны, что вызывает их активацию с выбросом реактивных кислородных радикалов, протеолитических ферментов и провоспалительных цитокинов. АНЦА увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов. Наконец, АНЦА вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что индуцирует хронизацию воспаления.

Обсуждается связь между ПП и АНЦА-СВ, при которых поражение десен и слизистой оболочки полости рта встречается в 10–62% случаев [65–68] и у 6–10% больных может становиться манифестным симптомом [65, 69], порой намного опережая развитие системных проявлений заболевания [65, 70–72]. Получены свидетельства важной роли микроорганизмов, прежде всего *Staph. aureus*, в инициации и поддержании АНЦА-ассоциированных аутоиммунных воспалительных реакций [73], являющихся многофакторным процессом. Хорошо известно, что инфекции, в первую очередь респираторные, способны провоцировать рецидивы АНЦА-СВ [74]. Присутствие хронической локальной инфекции, обусловленной ПД, в этих обстоятельствах может создавать условия для рецидива АНЦА-СВ, что до настоящего времени не изучено.

В свою очередь, неоспоримым фактом является связь ПД с респираторными заболеваниями [75, 76]. Так, при-

сутствие патологии полости рта пятикратно увеличивает риск хронических заболеваний органов дыхания [77]. Среди возможных механизмов обсуждаются колонизация зубного налета патогенной флорой с последующей аспирацией, качественные изменения слюны и повреждение цитокинами респираторного эпителия, приводящее к снижению его барьерной функции [77, 78].

Хроническая инфекция, включая патогены полости рта, традиционно рассматривается в качестве этиологического фактора другой формы СВ, IgA-васкулита (Шенлейна–Геноха). Представлены данные, свидетельствующие, что успешное лечение инфекции полости рта при этом заболевании позволяет оптимизировать эффект стандартной терапии [79].

При еще одной форме СВ, болезни Бехчета, ПП ассоциируется с тяжестью заболевания [80], а эффективное лечение зубов и ПД в долгосрочной перспективе улучшает течение заболевания [81].

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность изучения взаимного влияния ПП и СВ. Слизистую оболочку полости рта можно рассматривать как хорошо доступную для исследования модель, зеркально отражающую системные тканевые воспалительные реакции, происходящие в организме. Кроме того, приблизительно 73% белков слюны не обнаруживают в плазме, что открывает уникальные возможности исследования протеомных маркеров слюны [82]. Достижения в области протеомики в последние годы способствовали появлению многочисленных методик для оценки компонентов слюны [83]. Исследование профиля биомаркеров слюны рассматривается как перспективный метод оценки ФР и неинвазивной диагностики широкого круга патологических состояний человека, включая болезнь Крона, синдром Шегрена, панкреатит, рак поджелудочной железы, полости рта и молочной железы, ожирение, ССЗ [84–86]. Так, повышенное содержание в слюне IgA, коррелирующее с уровнем СРБ и асимптомным поражением зубов, предложено рассматривать как возможный ФР ССЗ [87].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой актуальности междисциплинарных исследований, направленных на изучение биологических эффектов ПП при различных нозологических формах СВ.

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

- De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):218–24. doi: 10.1038/nrrheum.2009.28
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- Saffi MAL, Furtado MV, Polanczyk CA, et al. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol*. 2015;7(1):26–30. doi: 10.4330/wjc.v7.i1.26
- Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, et al. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117(13):1668–74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507
- Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease – Fact or

- fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819
6. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2010;81(11):1622-8. doi: 10.1902/jop.2010.100058
 7. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003;30(9):761-72. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.00371.x
 8. Brook I. Microbiology and management of periodontal infections. *Gen Dent*. 2003;51(5):424-8.
 9. Nair S, Faizuddin M, Dharmapalan J. Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmun Dis*. 2014;2014:596824. doi: 10.1155/2014/596824
 10. Sharma CG, Pradeep AR. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: a renewed paradigm in periodontal disease pathogenesis? *J Periodontol*. 2006;77(8):1304-13. doi: 10.1902/jop.2006.050308
 11. Takeuchi Y, Yoshie H, Hara K. Expression of interleukin-2 receptor and HLA-DR on lymphocyte subsets of gingival crevicular fluid in patients with periodontitis. *J Periodont Res*. 1991;26(6):502-10. doi: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01802.x
 12. Sugawara M, Yamashita K, Yoshie H, Hara K. Detection of, and anti-collagen antibody produced by, CD5-positive B cells in inflamed gingival tissues. *J Periodont Res*. 1992;27(5):489-98. doi: 10.1111/j.1600-0765.1992.tb01822.x
 13. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, et al. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(3 Suppl):1-11.
 14. Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(4):487-91. doi: 10.4103/0972-124X.106878
 15. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcome: A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003;8:70-8. doi: 10.1902/annals.2003.8.1.70
 16. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, et al. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1172-9. doi: 10.1001/archinte.163.10.1172
 17. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2106-15. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2106
 18. Chukkappalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, et al. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathogen Dis*. 2015;73(3). doi: 10.1093/femspd/ftv009
 19. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000;71(10):1554-60. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1554
 20. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endodont*. 2009;35(5):626-30. doi: 10.1016/j.joen.2009.01.012
 21. Mendall MA, Patel P, Ballan L, et al. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factor: a population based cross-section study. *Brit Med J*. 1996;312:1061-5. doi: 10.1136/bmj.312.7038.1061
 22. Banks M, Flint J, Bacon P, Kitis G. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischemic heart disease. *Arthritis Rheum*. 2000;43 Suppl:385.
 23. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013
 24. Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk: how good is the clinical evidence? *Circulation*. 1998;97(17):1671-4. doi: 10.1161/01.CIR.97.17.1671
 25. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1997;96(7):2144-8. doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2144
 26. Wiedermann CJ, Kiechl S, Zenzendorfer S, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results for the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1975-81. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00448-9
 27. Etemadifar R, Konarizadeh S, Zarei A, et al. Relationship between periodontal status and C-reactive protein and interleukin-6 levels among atherosclerotic patients in Bandar Abbas, Iran in 2014. *Electr Phys*. 2015;7(1):1010-6.
 28. Glurich I, Grossi S, Albin B, et al. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(2):425-32. doi: 10.1128/CDLI.9.2.425-432.2002
 29. Pradeep AR, Hodge P, Arjun Raju P, et al. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodont Res*. 2010;45(2):223-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01220.x
 30. Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, et al. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation*. 2004;109(9):1095-100. doi: 10.1161/01.CIR.0000118497.44961.1E
 31. Vettore MV, Leal M, Leao AT, et al. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birth weight. *J Dent Res*. 2008;87:73-8. doi: 10.1177/154405910808700113
 32. Goldenberg RL, Culhane JF. Preterm Birth and Periodontal Disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1925-7. doi: 10.1056/NEJMe068210
 33. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;107:29-36. doi: 10.1097/01.AOG.0000190212.87012.96
 34. Pitiphat W, Joshupura K, Gillman MW, et al. Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2008;36:3-11.
 35. Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Vastardis S, et al. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol*. 2009;80(11):1742-9. doi: 10.1902/jop.2009.090250
 36. Negrato CA, Tarzia O, Jovanovic L, Chinellato LE. Periodontal disease and diabetes mellitus. *J Appl Oral Sci*. 2013;21(1):1-12. doi: 10.1590/1678-7757201302106
 37. Dunning T. Periodontal disease – the overlooked diabetes complication. *Nephrol Nurs J*. 2009;36(5):489-95.
 38. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6:125-37. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.125
 39. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:135-41. doi: 10.1097/MED.0b013e32828f24b7
 40. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J*. 2005;179:1-66.
 41. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: A prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:550-8. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70106-2
 42. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2409-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0334
 43. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab*. 2007;8(8):750-7. doi: 10.2174/138920007782798162
 44. Liao F, Li Z, Wang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypoth*. 2009;72(6):732-5. doi: 10.1016/j.mehy.2008.12.040
 45. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1800-4. doi: 10.3899/jrheum.091398
 46. Hitchon C, Chandad F, Ferucci E, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *Rheumatology*. 2010;37(6):1105-12. doi: 10.3899/jrheum.091323
 47. Bartold P, Marino V, Cantley M, et al. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(5):405-11. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01552.x

48. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):727-30. doi: 10.1038/nrrheum.2010.139
49. Katz J, Goultschin J, Benoliel R, Brautbar C. Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol*. 1987;58:607-10. doi: 10.1902/jop.1987.58.9.607
50. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, et al. A «case control» study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PcR.SSO). *J Clin Periodontol*. 1999;26:77-84. doi: 10.1034/j.1600-051X.1999.260203.x
51. Dingle JT, Leeming MRG, Martindale JJ. Effect of Tenidap on cartilage integrity in vitro. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:292-9. doi: 10.1136/ard.52.4.292
52. Weyand C, McCarthy T, Goronzy J. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1995;95:2120-6. doi: 10.1172/JCI117900
53. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:905-9. doi: 10.1136/ard.2005.036913
54. Sorensen LK, Havemose-Poulsen A, Sonder SU, et al. Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol*. 2008;79(3):477-85. doi: 10.1902/jop.2008.070309
55. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79:1585-91. doi: 10.1902/jop.2008.080183
56. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-42. doi: 10.1038/nri2094
57. Sorsa T, Tjäderhane L, Kontinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med*. 2006;38(5):306-21. doi: 10.1080/07853890600800103
58. Jeffcoat MK, Geurs NC, Lewis CE Osteoporosis and periodontal bone loss. *Clin Calcium*. 2003;13(5):577-81.
59. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009;80(9):1414-20. doi: 10.1902/jop.2009.090015
60. Novo E, Garcia-MacGregor E, Viera N, et al. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. *J Periodontol*. 1999;70:185-8. doi: 10.1902/jop.1999.70.2.185
61. Rzeszutko W, Konopka T, Kopec W. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and autoantibodies to human heat shock protein 60 in periodontitis patients. *Adv Clin Exp Med*. 2006;15(4):599-605.
62. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol*. 2009;175:1790-8. doi: 10.2353/ajpath.2009.090533
63. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2011;41(2):224-31. doi: 10.1007/s12016-011-8258-y
64. Rohini NV, Pradeep AR, Faizuddin M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and adult periodontitis. *J Periodont Res*. 2000;35(6):374-6. doi: 10.1034/j.1600-0765.2000.035006374.x
65. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(3):338-48. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0166
66. Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(5):710-8. doi: 10.1016/0190-9622(93)70098-E
67. Cohen RE, Cardoza TT, Drinnan AJ, et al. Gingival manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Periodontol*. 1990;61(11):705-9. doi: 10.1902/jop.1990.61.11.705
68. Shiboski CH, Regezi JA, Sanchez HC, Silverman S Jr. Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(6):707-11. doi: 10.1067/moe.2002.129178
69. Xing X, Zhang T, Wang X. Pediatric Wegener's granulomatosis with oral ulcers and progressive periodontitis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(4):1-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.030
70. Ruokonen H, Helve T, Arola J, et al. «Strawberry like» gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med*. 2009;20(6):651-3. doi: 10.1016/j.ejim.2009.04.007
71. Siar CH, Yeo KB, Nakano K, et al. Strawberry gingivitis as the first presenting sign of Wegener's granulomatosis: report of a case. *Eur J Med Res*. 2011;16(7):331-4. doi: 10.1186/2047-783X-16-7-331
72. Aravena V, Beltran V, Cantin M, Fuentes R. Gingival hyperplasia being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Intern J Clin Exper Med*. 2014;7(8):2373-6.
73. Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1029-33. doi: 10.1093/rheumatology/kem022
74. Kitagawa K, Furuichi K, Sagara A, et al; Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. Risk factors associated with relapse or infectious complications in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Nov 20. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 26590051.
75. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol*. 2006;77(9):1465-82. doi: 10.1902/jop.2006.060010
76. Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol*. 2001;72(1):50-6. doi: 10.1902/jop.2001.72.1.50
77. Mojon P. Oral health and respiratory infection. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(6):340-5.
78. Bosnjak A, Plancak D, Curilovic Z. Advances in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Acta Stomatol Croat*. 2001;35:267-71.
79. Inoue CN, Matsutani S, Ishidoya M, et al. Impact of periodontal treatment in combination with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy and angiotensin blockade for pediatric IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2012;77(2):137-45. doi: 10.5414/CN106836
80. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, et al. Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol*. 2007;34(6):485-91. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01085.x
81. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(5):410-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00765.x
82. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative human salivary and plasma proteomes. *J Dent Res*. 2010;89(10):1016-23. doi: 10.1177/0022034510380414
83. Al Kaws S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol*. 2012;57(1):1-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.06.013
84. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):781-91. doi: 10.1128/CMR.00021-13
85. Iwasaki K, Okawa-Takatsuji M, Aotsuka S, Ono T. Detection of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies of IgA and IgG isotypes in saliva and sera of patients with Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2003;26(6):346-54. doi: 10.2177/jsci.26.346
86. Aqrabi LA, Skarstein K, Oijordsbakken G, Brokstad KA. Ro52- and Ro60-specific B cell pattern in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2013;172(2):228-37. doi: 10.1111/cei.12058
87. Janket S, Meurman JH, Baird AE, et al. Salivary immunoglobulins and prevalent coronary artery disease. *J Dent Res*. 2010;89(4):389-94. doi: 10.1177/0022034509359884

Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике

Башкова И.Б.^{1,2}, Николаев Н.С.^{1,2}, Безлюдная Н.В.², Кичигин В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;
²ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары, Россия
¹428015 Чебоксары, Московский проспект, 15; ²428020 Чебоксары, ул. Ф. Гладкова, 33

¹I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
²Federal Center for Traumatology, Orthopedics, and Endoprosthesis, Ministry of Health of Russia, Cheboksary, Russia
¹15, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015; ²33, F. Gladkov St., Cheboksary 428020

Контакты: Инна Борисовна Башкова;
innabashkova@yandex.ru

Contact:
Inna Bashkova;
innabashkova@yandex.ru

Поступила 05.09.17

Костная болезнь Педжета (КБП) — хроническое локализованное заболевание скелета, относящееся к группе метаболических остеопатий, характеризующееся нарушением костного ремоделирования с формированием очагов повышенной резорбции с последующим замещением чрезмерным количеством неполноценной, менее прочной кости, подверженной деформациям и патологическим переломам. В течении КБП выделяют три стадии: разрежения, уплотнения и груботрабекулярной перестройки, — каждая из которых характеризуется определенными клиническими, биохимическими и рентгенологическими проявлениями. Большинство клинических проявлений болезни связано с поражением скелета. Для заболевания характерны появление оссалгий и артралгий в случае развития вторичного остеоартрита, костных деформаций, патологических переломов, потеря слуха из-за поражения костей черепа и др. У многих пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно, при обнаружении высокой активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови или при рентгенологическом исследовании костей по поводу каких-либо патологических процессов, но может диагностироваться достаточно поздно при развитии осложнений, что показано на клинических примерах. Совокупность клинических, биохимических, морфологических данных и результатов лучевых методов позволяет установить диагноз. Применение бисфосфонатов является методом выбора для лечения КБП.

Ключевые слова: костная болезнь Педжета; клинические проявления; диагностика; щелочная фосфатаза; бисфосфонаты.

Для ссылки: Башкова ИБ, Николаев НС, Безлюдная НВ, Кичигин ВА. Диагностические аспекты костной болезни Педжета в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):690–697.

DIAGNOSTIC ASPECTS OF PAGET'S DISEASE OF BONE IN CLINICAL PRACTICE Bashkova I.B.^{1,2}, Nikolaev N.S.^{1,2}, Bezlyudnaya N.V.², Kichigin V.A.¹

Paget's disease of bone (PDB) is a chronic localized skeletal disease that belongs to a group of metabolic osteopathies and is characterized by impaired bone remodeling to form foci of increased bone resorption followed by replacement with an excessive amount of defective, less durable bone that is prone to deformities and pathologic fractures. The course of PDB shows three stages: rarefaction, compaction, and coarse-trabecular remodeling — each of which is characterized by certain clinical, biochemical, and radiological manifestations. The majority of the clinical manifestations of the disease are associated with skeletal injury. The disease is characterized by the appearance of bone and joint pain in case of secondary osteoarthritis, bone deformities, pathological fractures, hearing loss due to damage to the skull bones, etc. In many patients, the disease is asymptomatic and detected incidentally after finding a high serum alkaline phosphatase activity or during bone X-ray for any pathological processes, but it can be diagnosed fairly late in the development of complications, as shown in the clinical examples. A combination of clinical, biochemical, morphological data and radiological findings allows for a diagnosis. The use of bisphosphonates is the method of choice for the treatment of PDB.

Keywords: Paget's disease of bone; clinical manifestations; diagnosis; alkaline phosphatase; bisphosphonates.

For reference: Bashkova IB, Nikolaev NS, Bezlyudnaya NV, Kichigin VA. Diagnostic aspects of Paget's disease of bone in clinical practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):690–697 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-690-697>

В 2017 г. исполняется 140 лет с момента описания английским врачом Джеймсом Педжетом пяти клинических случаев множественного поражения скелета, сопровождавшегося утолщением и искривлением костей, давших начало новой нозологической форме под названием «деформирующий остеоит» («osteitis deformans») [1]. В последнее время он более известен как «костная болезнь Педжета» (син.: болезнь Педжета костей, деформирующая остеодистрофия, деформирующий остоз).

Костная болезнь Педжета (КБП) относится к метаболическим остеопатиям и представляет собой хроническое локализованное заболевание скелета, характеризующееся на-

рушением костного ремоделирования с формированием в костях очагов повышенной резорбции с последующим замещением избыточным количеством неполноценной (менее прочной) кости, подверженной деформациям и патологическим переломам [2, 3].

Распространенность КБП зависит от возраста, пола, а также географического региона [4]. Заболевание преимущественно развивается в возрасте старше 40 лет и в 2–3 раза чаще наблюдается у мужчин. Заболеваемость выше среди жителей Англии (4,6% населения в возрасте старше 55 лет), Австралии и Новой Зеландии (3–4%), Франции (2,4%), в других странах Европы распространенность заболевания составляет <2%, а в странах Африки

оно регистрируется лишь с частотой 0,01–0,02% [3, 4]. В российской популяции распространенность КБП остается неизвестной, поскольку многоцентровые эпидемиологические исследования не проводились.

Этиология КБП до конца не выяснена, предполагается роль вирусов, инфицирующих остеокласты, генетической предрасположенности и других факторов, приводящих к мутации остеокластов.

Как отмечено выше, суть КБП — нарушение ремоделирования костной ткани. Изначально в кости появляется очаг интенсивной резорбции диаметром от одного до нескольких сантиметров благодаря чрезмерно активной деятельности аномальных остеокластов, отличающихся от нормальных большими размерами и гигантским количеством ядер (до 100 вместо 20). Клетки — предшественники подобных остеокластов отличаются повышенной чувствительностью к ряду остеокластогенных факторов, таких как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и RANKL, что позволяет им трансформироваться в более зрелые клетки под воздействием в 10–100 раз меньших концентраций этих факторов, чем в норме. Вскоре внутри и около очагов резорбции происходит компенсаторное интенсивное увеличение образования новой костной ткани.

Морфологически неизменные остеобласты, которых больше, чем обычно, синтезируют избыточное количество коллагеновых волокон, располагающихся разнонаправленно, хаотично, что приводит к формированию грубоволокнистой, избыточно васкуляризированной костной ткани («примитивная волокнистая кость»), тогда как в норме образуется пластинчатая костная ткань. Подобная картина является свидетельством чрезвычайно интенсивного костного ремоделирования и характерна не только для КБП, но и наблюдается в эмбриональном периоде, а также во взрослом состоянии — в местах заживления переломов и при гиперпаратиреозе [3, 4].

Многokrратно повторяющиеся процессы остеолиза и костеобразования приводят к дезорганизации архитектуры костной ткани, структура вновь образованной кости напоминает «мозаику», поскольку неупорядоченно расположенные зоны примитивной волокнистой кости сосуществуют поблизости от участков зрелой пластинчатой кости и новых очагов костной резорбции. «Мозаичность» структуры может наблюдаться на значительном протяжении пораженной кости [3, 5, 6]. Новая костная ткань, по сравнению с нормальной костью, отличается повышенной мягкостью, что нередко становится причиной деформации костей скелета и патологических переломов.

Морфологические изменения обнаруживаются только в костной ткани. Характерной чертой КБП является локальность изменений. Очаги перестройки костной ткани могут быть обнаружены в какой-нибудь одной кости (монооссальная форма), в нескольких костях (чаще несимметрично) или сразу во многих отделах скелета (полиоссальная форма). Чаще всего поражаются позвоночник (преимущественно поясничный отдел), кости черепа (мозговой отдел), таза и длинные трубчатые кости конечностей (в большей степени бедренная, большеберцовая и плечевая кости). Реже изменения находят в других костях (в ключицах, лопатках, ребрах, костях предплечья, лицевого отдела черепа, кистей и стоп) [3]. При множественном поражении костей наблюдается тенденция к правостороннему вовлечению опорно-двигательного аппарата [7].

У многих пациентов КБП протекает бессимптомно и выявляется случайно при обнаружении высокой активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови или при рентгенологическом исследовании костей по поводу каких-либо патологических процессов [5, 8, 9].

Проявления заболевания разнообразны и зависят от стадии, объема поражения, локализации очагов, биохимической активности процесса, наличия осложнений. Большинство клинических проявлений КБП напрямую связано с поражением скелета (см. таблицу).

При клинической манифестации заболевания поражает скудность его проявлений. Вследствие замещения резорбированной кости избыточным количеством новообразованной гиперваскуляризированной волокнистой ткани пациенты начинают предъявлять жалобы на «глубокие» ноющие постоянные оссалгии, нередко беспокоящие и в ночное время. При объективном осмотре возможно обнаружение локальной гиперемии и гипертермии тканей над поверхностно расположенными изменениями костей в случае поражения большеберцовых костей или костей предплечья.

«Размягчение» пораженного участка кости может приводить к ее деформации, развитию вторичного остеоартрита в тех суставах, которые испытывают максимальную нагрузку вследствие искривления костей, или к спонтанным патологическим переломам. При вовлечении в патологический процесс длинных трубчатых костей нижних конечностей развивается варусная или саблевидно-варусная деформация голени (рис. 1, а–в).

При поражении костей лицевого черепа наблюдаются увеличение размеров черепа, укрупнение черт лица и сильно выступающие лобные бугры. Изменения каменистой части височной кости, приводящие к сдавлению преддверно-улиткового нерва, или поражение слуховых косточек могут стать причиной глухоты у пациентов с КБП [3, 10].

Симптомы и осложнения КБП (цит. по [9])

Проявления	Симптомы и осложнения
Мышечно-скелетные	Боль в костях Деформации костей Остеоартрит смежных суставов Протрузия вертлужной впадины Переломы
Неврологические	Потеря слуха Шум в ушах Поражение черепно-мозговых нервов (редко)
Сердечно-сосудистые	Повышение внутричерепного давления Сужение спинномозгового канала Параплегия, тетраплегия, синдром сосудистого обкрадывания
Метаболические	Застойная сердечная недостаточность Увеличение сердечного выброса Аортальный стеноз Распространенный атеросклероз Внутрисердечные кальцинаты
Малигнизация	Иммобилизационная гиперкальциемия Гиперкальциемия Гиперурикемия Нефролитиаз
	Саркома (остеосаркома, хондросаркома, фибросаркома) Гигантоклеточная опухоль

В случае поражения позвоночника при КБП в процесс вовлекаются поясничный и крестцовый отделы, в клинической картине доминируют боли, обусловленные увеличением переднезадних размеров тел позвонков, дегенеративно-дистрофическими изменениями суставов позвоночника, реже сдавлением корешка нерва или спинного мозга [5, 11]. В случае множественной локализации болезни, особенно в рядом расположенных позвонках, может развиваться кифосколиотическая деформация позвоночника [12].

Патологические переломы костей могут возникать в любой стадии заболевания. На начальной стадии их причиной является снижение прочности кости в зоне остеолитического процесса, при прогрессировании болезни — несостоятельность патологически перестроенной костной ткани и, вероятно, высокая скорость костного ремоделирования [13]. Патологические переломы длинных трубчатых костей обычно имеют поперечную или косо-поперечную линию излома (по типу «банана» или «школьного мелка»). Полным переломам могут предшествовать так называемые щелевые, неполные переломы. У пациентов с КБП риск компрессионных переломов тел позвонков повышен в 3 раза [14]. Сроки заживления переломов — обычные [3].

Диагноз КБП устанавливается поздно — в сроки от 4 до 9 лет от возникновения клинических проявлений [2, 13]. Пациенты длительное время наблюдаются у травматологов-ортопедов, терапевтов или ревматологов с диагнозами «хронический остеомиелит», «остеоартрит», «тяжелый остеопороз», «остеохондроз поясничного отдела позвоночника» и др. [15–18]. С одной стороны, большая длительность заболевания до верификации диагноза может быть объяснена бессимптомным течением на начальных этапах болезни [13], а с другой — недостаточной информированностью врачей первичного звена о клинических проявлениях КБП [2].



Рис. 1. Пациентка А., 61 года. Саблевидно-варусная деформация правой голени при КБП (а); на рентгенограмме берцовых костей (б) обнаруживаются деформация и расширение в поперечнике по типу «веретена» метадиафизарного отдела правой большеберцовой кости с патологической перестройкой структуры костной ткани и наличием выраженных склеротических масс, кортикальный слой кости сохранен, наружные контуры ровные, четкие; малоберцовая кость не изменена; на рентгенограмме правой большеберцовой кости (в) отчетливо прослеживается мозаичная картина остеолитического и остеосклеротического поражения в проксимальном метаэпифизе правой большеберцовой кости

Имеются сообщения о кальцификации створок аортального клапана (с формированием аортального стеноза), межжелудочковой перегородки, аорты, подвздошных, бедренных, ягодичных и тазовых артерий [19, 20]. Вследствие резко увеличенного костного кровотока может наблюдаться увеличение сердечного выброса [21]. Крайне редко развивается застойная сердечная недостаточность.

При полиоссальной форме КБП в случае развития патологических переломов может наблюдаться гиперкальциемия [3]. При длительной иммобилизации пациента вследствие повышения костной резорбции и снижения костеобразования отмечается повышение суточной экскреции кальция с мочой [9]. Нередко отмечается повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (чаще у мужчин), вероятно, обусловленное усилением метаболизма нуклеиновых кислот в зонах поражения. В ряде случаев может развиваться подагра [22, 23]. Несмотря на частые метаболические нарушения при КБП, нефролитиаз наблюдается крайне редко.

При КБП, по сравнению с аналогичной возрастной группой, многократно повышен риск малигнизации, преобладают остеогенные саркомы, реже развиваются фибросаркомы, хондросаркомы [13]. Частота остеосарком составляет 1%, при полиоссальной форме болезни она достигает 5–10% [3]. При развитии опухоли отмечается появление нового характера болей в области ранее существовавшего «педжетовского очага» (боли постоянные, интенсивные, не стихающие в покое и по ночам), резкое повышение активности ЩФ, возникновение опухолевидного образования в пределах мягких тканей либо патологического перелома. Прогноз неблагоприятный, несмотря на применение химиотерапии, лучевой терапии и ампутаций. Остеосаркомы часто метастазируют, особенно в легкие [3, 24, 25].

Также при КБП описаны случаи развития доброкачественной гигантоклеточной опухоли (остеокластомы), в том числе у нескольких членов одной семьи. Остеокластома чаще возникает при полиоссальном поражении. Характерной ее особенностью является наличие большого количества многоядерных гигантских клеток, при этом количество митозов клеток невысоко. Опухоль подвергается обратному развитию под влиянием высоких доз дексаметазона, хороший эффект получен при проведении химио- и лучевой терапии [26, 27].

В течении КБП различают три стадии: 1) начальная, 2) промежуточная, 3) поздняя [13]. Ниже представлены характеристики каждой из них.

1. Начальная стадия (ранняя, стадия разрежения или остеолитического процесса):

- **клинические проявления:** как правило, отсутствуют;
- **биохимические изменения:** повышение активности ЩФ в сыворотке крови и уровня оксипролина в суточной моче;

- **рентгенологические изменения:** поражение длинных трубчатых костей в виде очага резорбции костной ткани, обычно наблюдающегося в области метаэпифиза или метадиафиза, который по форме напоминает «острие клина» или «пламя свечи». В губчатой ткани тел позвонков и костей таза в эту стадию изменений на рентгенограммах, как правило, нет. При поражении костей свода черепа на краниограммах обнаруживают зоны ограниченного остеолитического процесса с четкими фестончатыми контурами [13].

2. Промежуточная стадия (стадия уплотнения):

— **клинические проявления:** жалобы, типичные для КБП, могут отсутствовать, но появляются деформации костей, нарушается функция суставов;

— **биохимические изменения:** сохраняются высокими уровни маркеров *резорбции* костной ткани [наряду с экскрецией 4-гидроксипролина, пиридинолина, дезоксипиридинолина с мочой, отмечается повышение уровня продуктов деградации С-концевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps) в крови] и *костеобразования* [ЩФ, N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP), остеокальцина]. В случае множественного поражения скелета активность ЩФ повышена в 2–5 раз и более, при монооссальной форме у 10–15% пациентов она может оставаться в пределах референсных значений [13];

— **рентгенологические изменения:** рядом с зонами остеолита или внутри них появляются участки остеосклероза с неправильной костной структурой, распространяющиеся как на трабекулярные, так и на кортикальные отделы кости. Кость утолщается, в том числе за счет кортикального слоя (гиперостоз). Реже истончение кортикального слоя сопровождается расширением костномозгового канала и увеличением диаметра диафиза кости. Наблюдается мозаичная картина чередования участков повышенной и пониженной плотности различных форм и размеров. Наблюдается увеличение в поперечнике пораженных позвонков за счет груботрабекулярной перестройки костной структуры, при этом процессы остеолита наиболее выражены во внутренних отделах их тел, а костеобразование — в периферических отделах, что образно напоминает «картинную раму». На краниограммах наблюдается расширение зон остеолита, в центре которых появляются бесструктурные участки новообразованной кости [13].

3. Поздняя стадия (стадия стабилизации или груботрабекулярной перестройки):

— **клинические проявления:** стойкие оссалгии и артралгии, множественные деформации костей скелета;

— **биохимические изменения:** при длительном существовании процесса наблюдается ослабление остеолита и образования новой кости, в связи с этим ожидаемо и снижение активности маркеров резорбции и образования костной ткани;

— **рентгенологические изменения:** ведущей становится картина выраженной груботрабекулярной перестройки, сочетающейся с участками склероза и кистовидными просветлениями. Скопление грубых костных балок ориентировано как по ходу силовых линий, так и беспорядочно. Деформации диафизарных и метаэпифизарных отделов длинных трубчатых костей достигают максимальной выраженности. Нарастают деформации и патологические изменения в структуре костной ткани позвонков, наблюдается оссификация передней продольной связки, нередко массивные остеофиты по краям тел позвонков. Патологическая перестройка структуры седалищной и лонной костей вкупе с продолжающимися изменениями в подвздошных костях могут

приводить к псевдопротрузии вертлужных впадин, сужению входа в малый таз. Часто изменения носят асимметричный характер. В костях черепа преобладают остеосклеротические изменения, свод черепа утолщается до 1,5–2,0 см, возможно также уплощение турецкого седла и передней черепной ямки [13].

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) не являются рутинными методами для верификации КБП, но с успехом могут применяться в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями скелета, а также для своевременного выявления осложнений [2, 3, 13].

Дифференциальная диагностика КБП проводится с костными метастазами, остеомалацией, фиброзной остеодисплазией, первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), множественной миеломой, акромегалией при изолированном поражении костей черепа. Представляем собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее трудности постановки диагноза КБП.

Пациент А., 49 лет. В 2004 г. (в возрасте 37 лет) появились боли механического характера в области правого тазобедренного сустава, нарастание выраженности болей заставило пациента обратиться к травматологу-ортопеду. На рентгенограмме костей таза определялась патологическая перестройка правой подвздошной кости с подозрением на перелом края вертлужной впадины (рис. 2).

Был поставлен диагноз: «посттравматическая остеодистрофия крыла правой подвздошной кости. Вторичный правосторонний коксартроз». На фоне разгрузки пораженного сустава и курсового лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) был достигнут небольшой клинический эффект. В 2006 г. стал отмечать нарастание болей в правой ноге, из-за чего был вынужден щадить ногу и при ходьбе пользоваться тростью. С течением времени присоединились ночные боли, особенно в положении на правом боку. При неоднократном обращении к травматологу формулировка диагноза оставалась прежней, в лечении использовались только НПВП. Терапия приводила лишь к временному облегчению.

На рентгенограммах костей таза, выполненных в 2008 г., по-прежнему выявлялась патологическая (кистовидная) перестройка структуры костной ткани правой половины таза, а также проксимального отдела левой бедренной кости. Для уточнения диагноза пациент был направлен в Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (Чебоксары). По данным мультиспиральной КТ таза (2009), в правой подвздошной кости были выявлены очаги деструкции костной ткани, увеличение размеров кости с истончением кортикального слоя. В заключении травматолога-ортопеда впервые встал вопрос о возможном дебюте костной формы ПГПТ.

При определении содержания общего кальция, фосфора в сыворотке крови отклонений выявлено не было, а уровень паратгормона соответствовал верхней границе нормы (65,81 пг/мл при норме до 62,0 пг/мл). Ультразву-



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма таза (2004) пациента А., 49 лет. Патологическая перестройка правой подвздошной кости с подозрением на перелом края вертлужной впадины (отмечен стрелкой)

ковое сканирование паращитовидных желез не выявило их структурных изменений. Нормальное содержание общего белка в сыворотке крови, отсутствие анемии, диспротеинемии, протеинурии, остеолитических очагов на краниограмме, плазмоклеточной инфильтрации костного мозга (содержание плазмоцитов в стерильном пунктате составило 5,6%) также позволили исключить множественную миелому. От трепанобиопсии крыла подвздошной кости пациент отказался.

При проведении рентгеновской денситометрии проксимального отдела правой бедренной кости выявлено снижение минеральной плотности кости (МПК) по сравнению с возрастной нормой (Z-критерий «-2,1» стандартного отклонения — СО), тогда как МПК проксимального отдела левой бедренной кости соответствовала популяционной норме (Z-критерий «1,2» СО). Диагностирован вторичный коксартроз и остеопороз неуточненного генеза. Пациенту начата терапия бисфосфонатами (алендроновая кислота 70 мг/нед) и хондроитина сульфатом. Терапия алендроновой кислотой проводилась на протяжении 6 мес, по истечении которых пациент самостоятельно прекратил прием препарата, поскольку почувствовал существенное уменьшение выраженности боли.

В апреле 2011 г. при падении с высоты собственного роста пациент получил ушиб мягких тканей правого бедра (при проведении рентгенографического исследования перелом костей таза и проксимального отдела правой бедренной кости был исключен). В последующие 2 мес больной передвигался только с помощью костылей без упора на правую ногу. Нарастание интенсивности боли в правой ноге, отсутствие ее четкой локализации, выраженное ограничение движений в правом тазобедренном суставе послужили поводом для повторного проведения мультиспиральной КТ таза в июне 2011 г.

В сравнении с данными полугодовой давности отмечена отрицательная динамика в виде нарастания грубо-трабекулярной и крупнокистозной перестройки костной ткани на фоне резкого уменьшения костных балок, разрушения кортикального слоя подвздошной и седалищной костей справа, распространения процесса на правую половину крестца (рис. 3, а).

Суставная щель правого крестцово-подвздошного сочленения не прослеживалась, сопряженные суставные поверхности были с нечеткими неровными контурами, местами даже не определялись (рис. 3, б). Слева в проксимальном отделе бедренной кости выявлена аналогичная перестройка костной структуры с сохраненным кортикальным слоем. При этом в губчатой костной ткани видны утолщенные, грубые трабекулы, расположенные преимущественно по ходу силовых линий. На основании вышеописанных изменений рентгенологом было сделано заключение, что КТ-признаки соответствуют

картине остеодистрофии костей таза и левой бедренной кости с признаками озлокачествления.

Для исключения остеосаркомы пациенту проведена трепанобиопсия крыла правой подвздошной кости. При патологогистологическом исследовании обнаружены фрагменты остеоидной и фиброзной ткани без признаков клеточной атипии. При пересмотре микропрепаратов в условиях Республиканского онкологического диспансера (Чебоксары) элементов опухолевого роста в исследованном материале также обнаружено не было, однако отмечалась очаговая перестройка костной ткани с выраженной активностью остеокластов.

Ввиду неясности диагноза в сентябре 2011 г. пациент был направлен на консультацию в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (Москва). При проведении МРТ таза и бедренных костей в правой тазовой кости с переходом на правую боковую массу крестца на уровне I–III крестцовых позвонков определялась груботетлистая перестройка кости, имевшая неоднородную солидную структуру. Корковый слой вздут, истончен, местами фрагментирован без признаков формирования внекостного компонента. Окружающие мышцы отечны. Сходная перестройка костной структуры определялась в проксимальных отделах левой бедренной кости и дистальных отделах правой бедренной кости. Повторно была выполнена трепанобиопсия правой подвздошной кости. Морфологически были обнаружены очаги деструкции и остеогенеза, в межбалочных полостях определялся костный мозг, избыточно инфильтрированный фиброзной костной тканью с небольшими участками жировой дегенерации и большим количеством сосудов, что в целом могло указывать на высокую вероятность КБП. Данных, свидетельствующих об опухолевой патологии, получено не было.

В биохимическом анализе крови, выполненном по месту жительства, выявлено существенное повышение активности ЩФ (1577 Ед/л при верхней границе нормы до 258 Ед/л) при нормальном содержании общего кальция (2,43 ммоль/л) и фосфора (1,17 ммоль/л) в сыворотке крови. В октябре 2011 г. с подозрением на КБП пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы (Чебоксары). При поступлении предъявлял жалобы на интенсивные ноющие боли в области правых тазобедренного и коленного суставов, сопровождающиеся непродолжительной утренней скованностью, усиливающиеся при движениях, сохраняющиеся и в ночное время. Уменьшение болей отмечал на фоне приема НПВП.

При осмотре выявлено укорочение правой нижней конечности на 2 см. Признаков локальной гиперемии и гипертермии в области бедер не обнаружено. При исследовании отмечалось умеренное ограничение объема пассивных движений в правом тазобедренном суставе.

В общеклинических анализах крови и мочи, протеинограмме, коагулограмме изменений не было, наблюдалось дальнейшее нарастание активности ЩФ (1975 Ед/л) при незначительном снижении содержания общего кальция в сыворотке крови (2,09 ммоль/л). Обнаружено некоторое повышение уровня как маркеров костеобразования (концентрация остеокальцина составила 55,69 нг/мл при норме до 43 нг/мл), так и маркеров резорбции костной ткани (концентрация β -CrossLaps — 0,620 нг/мл при норме до 0,594 нг/мл).

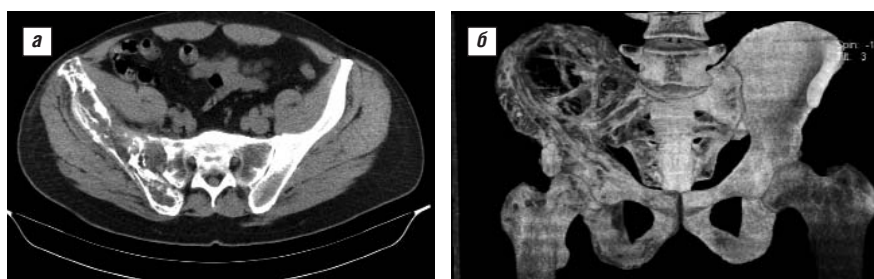


Рис. 3. Фрагменты мультиспиральной КТ таза (а, б) пациента А., 49 лет (2011). Описание в тексте

Диагностические критерии КБП не разработаны, однако при постановке диагноза целесообразно руководствоваться совокупностью следующих признаков:

- **возраст:** как правило, старше 40 лет;
- **клинические проявления:** постоянные «глубокие» ноющие боли в костях скелета, в том числе ночные боли. Типичные локализации: позвоночник, проксимальные отделы длинных костей, таз и череп. В случае поражения длинных трубчатых костей конечностей возможны локальная гиперемия и гипертермия тканей над поверхностно расположенными изменениями костей, деформации костей, вторичный артроз;

- **биохимические проявления:** повышение активности ЩФ в сыворотке крови в 2–5 раз в отсутствие изменения печеночных биохимических показателей (гаммаглутамил-транспептидазы, аминотрансфераз, альбуминов), гипер-, диспротеинемии, значительного повышения уровня паратгормона; повышение маркеров костного обмена;

- **рентгенологические проявления:** патологическая (груботрабекулярная) перестройка структуры костной ткани с одновременным выявлением на рентгенограмме участков остеолита и остеосклероза; увеличение и расширение костей, утолщение кортикального слоя; деформации костей, патологические переломы;

- **морфологические проявления:** расширение гаверсовых и фолькмановских каналов, в межтрабекулярных пространствах примитивная волокнистая ткань с большим количеством аномальных остеокластов (содержащих огромное число полиморфных ядер), гистиоцитов, остео- и фибробластов. Структура вновь образованной кости напоминает «мозаику» — неупорядоченно расположенные зоны примитивной волокнистой кости сосуществуют поблизости с участками зрелой пластинчатой кости и новыми очагами костной резорбции. Наблюдается интенсивная васкуляризация пораженной костной ткани.

Таким образом, на основании клинических, биохимических, морфологических данных и результатов лучевых методов исследования, исключения заболеваний со сходной картиной (ПППТ, множественная миелома, остеосаркома) поставлен клинический диагноз: костная болезнь Педжета (шифр заболевания по МКБ-10 — M88.8), полиоссальная форма (с поражением правых подвздошной и седалищной костей, крестца, дистального отдела правой бедренной кости, проксимального отдела левой бедренной кости), промежуточная стадия, осложненная правосторонним вторичным коксартрозом.

Имеются особенности данного случая. У пациента дебют заболевания произошел достаточно рано — в возрасте 37 лет. Поздняя диагностика связана и с подозрением на перелом кости, опухоль костной ткани. Болезнь оказалась малознакомой и специалистам по костной патологии. Только после консультации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в поле зрения врачей попали гемангиома кости и КБП. Диагноз, наряду с характерной клинико-рентгенологической и морфологи-

ческой картиной, был подтвержден и повышенным уровнем ЩФ.

Патогенетически обоснованное лечение КБП направлено, с одной стороны, на ограничение или полное прекращение усиленной резорбции костной ткани, с другой — на создание условий для восстановления нарушенного ремоделирования костной ткани и ее микроархитектоники [3, 9]. Полиоссальная форма, стойкие боли, вызванные самим заболеванием, значительное повышение уровня ЩФ явились показаниями к началу терапии.

В настоящее время в лечении КБП могут использоваться три группы лекарственных препаратов: бисфосфонаты, кальцитонины и пликсамиды (последний препарат в России не зарегистрирован, относится к группе противоопухолевых антибиотиков с избирательным действием на остеокласты). Они уменьшают костную боль, гипертермию тканей над пораженными отделами костей и снижают повышенные уровни маркеров костного обмена [3]. Предпочтение в терапии заболевания отдается бисфосфонатам в силу их избирательного действия на костную ткань и длительного сохранения стойкого эффекта [28–32].

Пациенту был назначен повторный курс лечения алендроновой кислотой в дозе 70 мг/нед на срок 6 мес с дополнительным приемом комбинированных препаратов кальция (1000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут). Наличие вторичного артроза с болевым синдромом потребовало курсового лечения НПВП (нимесулид 200 мг/сут).

Под влиянием терапии у пациента существенно уменьшились интенсивность боли и потребность в НПВП, улучшилось качество жизни (при ходьбе перестал пользоваться тростью, устроился на работу по строительной специальности).

Ранним (через 4 нед) показателем эффективности проводимого лечения может служить динамика биохимических маркеров костного обмена, в первую очередь активность ЩФ. Снижение сывороточного уровня ЩФ как минимум на 50% по сравнению с исходным принято считать основным критерием эффективности терапии [3]. Контроль уровня остеомаккеров проводится через 3 и 6 мес после начала терапии бисфосфонатами, а последующем — каждые 6 мес для своевременного выявления рецидива заболевания.

На фоне 1,5-месячного приема алендроновой кислоты у пациента было отмечено существенное снижение активности ЩФ (до 699 Ед/л, т. е. на 65%). Через полгода с момента начала терапии уровень ЩФ составил 165 Ед/л, таким образом, достигнув границ нормы. В рентгенологической картине наметилась стабилизация процесса — уплотнились участки разрежения в кортикальном слое, прекратилось распространение патологических изменений на непораженную костную ткань (рис. 4).

Прием препарата был прекращен. Наблюдение за пациентом продолжалось на протяжении 2,5 года, за истекший период рецидива заболевания отмечено не было, сохранялась биохимическая и рентгенологическая ремиссия. В 2014 г. пациент переехал на постоянное место жительства в другой город.



Рис. 4. Обзорная рентгенограмма таза пациента А., 49 лет (выполнена через полгода от начала терапии алендронатом). Описание в тексте

Назначение бисфосфонатов при КБП широко практикуется и перед проведением ортопедических операций не только с целью ограничения патологической резорбции костной ткани, но и для подавления повышенной васкуляризации соответствующей области кости и устранения высокого риска послеоперационной кровопотери [3, 9, 28], что наглядно демонстрирует еще одно наше клиническое наблюдение.

Пациентка Л., 53 лет. Поступила в приемное отделение ФЦТОЭ в августе 2016 г. с жалобами на боли и ограничение движений в правом тазобедренном суставе, затруднения при ходьбе из-за укорочения правой нижней конечности.

Из анамнеза заболевания: боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят с 2005 г., когда при падении с высоты собственного роста получила компрессионный перелом тела IV поясничного позвонка. Несмотря на низкоэнергетический перелом и наличие других факторов риска остеопороза (низкая масса тела, курение, недостаточное потребление кальция), пациентка не была дообследована и лечение не получала. Наблюдалась у неврологов по месту жительства с хронической люмбалгией с двусторонним корешковым синдромом, стенозом позвоночного канала и компрессией корешков конского хвоста.

С 2012 г. присоединились боли в костях таза при физической нагрузке, а позже — и в ночное время. В декабре 2013 г. при падении дома получила чрезвертельный перелом правой бедренной кости. В условиях травматологического стационара проводилось консервативное лечение — скелетное вытяжение и наложение кокситной гипсовой повязки сроком на 2 и 2,5 мес соответственно. После снятия гипса отмечала выраженные боли и значительные трудности при передвижении из-за укорочения правой ноги. В декабре 2014 г. пациентка была направлена на консультацию к травматологу-ортопеду ФЦТОЭ для решения вопроса о проведении эндопротезирования (ЭП) правого тазобедренного сустава.

При осмотре выявлены укорочение правой нижней конечности на 5 см, выраженная гипотрофия мышц правых ягодичной области и бедра, болезненность при пальпации в проекции передней поверхности правого тазобедренного сустава, активные и пассивные движения в нем были резко ограничены. Передвигалась с трудом с опорой на два костыля. Выполнена КТ таза, которая позволила выявить резко выраженный остеопороз костей таза и проксимальных отделов бедренных костей с нарушением трабекулярности костной структуры, множественные очаги остеолитического характера в тазовых костях с признаками поднадкостничного рассасывания костной ткани, расположенные преимущественно справа, разволокнение кортикального слоя костей таза, а также неправильно сросшийся чрезвертельный перелом правой бедренной кости.

Кистовидная перестройка костей таза потребовала исключения ПГПТ. Выявлено значительное повышение активности ЩФ до 2445 Ед/л (при верхней границе нормы до 258 Ед/л) в отсутствие изменений уровней кальция (2,4 ммоль/л), фосфора

(1,19 ммоль/л) и паратгормона (46 пг/мл) в сыворотке крови. Протеинограмма — без особенностей. При проведении рентгеновской денситометрии отмечалось снижение МПК как в I–II поясничных позвонках (Т-критерий «-2,6 СО»), так и в проксимальном отделе левой бедренной кости (Т-критерий «-2,0 СО»).

Учитывая клинко-анамнестические (стойкие боли, патологические переломы в анамнезе), биохимические (10-кратное повышение активности ЩФ в отсутствие лабораторных данных, свидетельствующих о наличии ПГПТ, остеопению, множественную миелому) и рентгенографические (груботрабекулярная перестройка структуры костной ткани с одновременным выявлением на рентгенограмме участков остеолитического и остеосклеротического характера) данные, пациентке была диагностирована полиостальная форма КБП, промежуточная стадия. От проведения ЭП правого тазобедренного сустава на тот момент было решено воздержаться до стабилизации процесса. Пациентке рекомендовано проведение терапии золедроновой кислотой 5,0 мг 1 раз в год в комбинации с препаратами кальция и витамина D.

На контрольном осмотре через год отмечена положительная динамика: уменьшение интенсивности боли, нормализация уровня ЩФ (262 Ед/л), прирост МПК в поясничных позвонках на 63%, в проксимальном отделе левой бедренной кости — на 19,2%, усиление выраженности груботрабекулярной перестройки в правой половине костей таза с преобладанием участков склероза и кистовидными просветлениями (рис. 5). Парентеральное введение золедроновой кислоты было осуществлено два раза с интервалом в 12 мес.

Учитывая достижение биохимической ремиссии КБП, решено провести реконструктивную операцию на правом тазобедренном суставе. В августе 2016 г. выполнено тотальное бесцементное ЭП правого тазобедренного сустава протезом Smith & Nephew с восстановлением оси конечности и функции сустава. Послеоперационный период протекал без осложнений. На момент выписки амплитуда движений в суставе была в полном объеме. Нагрузка на конечность — через 1,5 мес после операции.

На этапе катамнеза через 3 мес после операции пациентка передвигалась с опорой на одну трость. Послеоперационные рубцы окрепли. На контрольной рентгенограмме положение компонентов эндопротеза было стабильным.



Рис. 5. Обзорная рентгенограмма таза пациентки Л., 53 лет, перед проведением ЭП правого тазобедренного сустава. Описание в тексте

Таким образом, двукратное введение золедроновой кислоты пациентке с КБП позволило достичь низкого уровня активности заболевания, что согласуется с данными других авторов [33–36], и провести артропластику тазобедренного сустава. Врачам, работающим с костной патологией, надо знать об этом заболевании ввиду его высокой распространенности, поскольку своевременная терапия позволяет избежать прогрессирования болезни, развития ее осложнений и потребности в высокотехнологичной медицинской помощи.

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. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Trans R Med Chir Soc.* 1877;60:37-64. doi: 10.1177/095952877706000105
2. Рожинская ЛЯ. Болезнь Педжета. Остеопороз и остеопатии. 2007;(2):29-31 [Rozhinskaya LYa. Paget's Disease. *Osteoporoz i Osteopatii* = *Osteoporosis and Osteopathy.* 2007;(2):29-31 (In Russ.)].
3. Бунчук НВ. Ревматические заболевания пожилых (Избранное). Москва: МЕДпресс-информ; 2010. С. 220-57 [Bunchuk NV. *Revmaticheskie zabolevaniya pozilykh (Izbrannoe)* [Rheumatic diseases of the elderly (Elected)]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. P. 220-57].
4. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet.* 2008;372:155-63. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61035-1
5. Корсакова ЮЛ. Болезнь Педжета: современные методы лечения. Современная ревматология. 2010;4(2):11-17. [Korsakova YL. Paget's Disease: modern treatment methods. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(2):11-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-596
6. Nebot Valenzuela E, Pietschmann P. Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone – a review. *Wien Med Wochenschr.* 2017;67(1-2):2-8. doi: 10.1007/s10354-016-0496-4
7. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest.* 2005;115:200-8. doi: 10.1172/JCI24281
8. Alonso N, Calero-Paniagua I, Pino-Montes J. Clinical and genetic advances in Paget's disease of bone: a review. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2017;15(1):37-48. doi: 10.1007/s12018-016-9226-0
9. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4408-22. doi: 10.1210/jc.2014-2910
10. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope.* 2004;114:598-606. doi: 10.1097/00005537-200404000-00002
11. Braun RA, Milito CF, Goldman SM, Fernandes EA. Ivory vertebra: imaging findings in different diagnoses. *Radiol Bras.* 2016;49(2):117-21. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0103
12. Kang H, Park YC, Yang KH. Paget's disease: skeletal manifestations and effect of bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2017;24(2):97-103. doi: 10.11005/jbmr.2017.24.2.97
13. Родионова СС, Колондаев АФ. Болезнь Педжета. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 56 с. [Rodionova SS, Kolondaev AF. *Bolezni' Pedzhet* [Paget's Disease]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 56 p.].
14. Melton LJ 3rd, Tiegs RD, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Fracture risk among patients with Paget's disease: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(11):2123-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2123
15. Кутин АА. Поздняя диагностика болезни Педжета. Клиническая практика. 2010;2(2):37-40. [Kutin AA. Late diagnosis of Paget's disease. *Klinicheskaya Praktika* = *Clinical Practice.* 2010;2(2):37-40 (In Russ.)].
16. Башкова ИБ, Безлюдная НВ, Карпукhin АС и др. Костная болезнь Педжета в практике врача травматолога-ортопеда. Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):108. [Bashkova IB, Bezlyudnaya NV, Karpukhin AS, et al. Paget's Disease in the practice of a traumatologist-orthopedist. *Osteoporoz i Osteopatii* = *Osteoporosis and Osteopathy.* 2016;(2):108 (In Russ.)].
17. Злобина ТИ, Толстых АА, Калягин АН. Болезнь Педжета. Современные проблемы ревматологии. 2012;4(4):182-8 [Zlobina TI, Tolstykh AA, Kalyagin AN. Paget's Disease. *Sovremennye Problemy Revmatologii* = *Modern Problems of Rheumatology.* 2012;4(4):182-8 (In Russ.)].
18. Горячев АН, Резник ЛБ, Тютюнников АВ, Турушев МА. Нерешенные вопросы лечения деформирующей остеодистрофии (болезнь Педжета). Гений ортопедии. 2009;(3):90-3 [Goryachev AN, Reznick LB, Tyutyunnikov AV, Turushev MA. Unresolved issues of treatment of deforming osteodystrophy (Paget's Disease). *Genii Ortopedii* = *The Genius of Orthopedics.* 2009;(3):90-3 (In Russ.)].
19. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol.* 1998;81:1461-4. doi: 10.1016/S0002-9149(98)00213-6
20. Laroche M, Delmotte A. Increased arterial calcification in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:129-33. doi: 10.1007/s00223-005-0250-1
21. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, et al. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:31-7.
22. Franck WA, Bress NM, Singer FR, et al. Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med.* 1974;56:592-603. doi: 10.1016/0002-9343(74)90629-9
23. Altman RD. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 1980;2:1121-7. doi: 10.1002/art.1780231008
24. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, et al. Sarcomas arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:942-6.
25. Mangham DC, Davie MW, Grimer RJ. Sarcoma arising in Paget's disease of bone: declining incidence and increasing age at presentation. *Bone.* 2009;44(3):431-6. doi: 10.1016/j.bone.2008.11.002
26. Gebhart M, Vandeweyer E, Nemec E. Paget's disease of bone complicated by giant cell tumor. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;352:187-93. doi: 10.1097/00003086-199807000-00022
27. Rendina D, Mossetti G, Soscia E, et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;421:218-24. doi: 10.1097/0000118702.46373.e3
28. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941
29. Hosking D. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2007;22:142-8. doi: 10.1359/jbmr.061001
30. Tziomalos K. Persistent effect of zoledronic acid in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:464-6.
31. Cundy T, Maslowski K, Grey A, Reid IR. Durability of response to zoledronate treatment and competing mortality in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):753-6. doi: 10.1002/jbmr.3029
32. Tucci JR. Zoledronic acid therapy of patients with Paget disease of bone resistant to or with unsustained remission following prior bisphosphonate therapy. *Endocr Pract.* 2015;21(10):1111-6. doi: 10.4158/EP15664
33. Elshafie O, Alsaffi N, Hussain S, Woodhouse N. Paget's disease in an Omani: long-term improvement following a single injection of zoledronic acid. *Oman Med J.* 2016;31(2):146-9. doi: 10.5001/omj.2016.28
34. Baykan EK, Saygili LF, Erdogan M, et al. Efficacy of zoledronic acid treatment in Paget disease of bone. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2221-3. doi: 10.1007/s00198-014-2752-z
35. Reid IR, Brown JP, Levitt N, et al. Re-treatment of relapsed Paget's disease of bone with zoledronic acid: results from an open-label study. *Bonekey Rep.* 2013;6:442. doi: 10.1038/bonekey.2013.176
36. Hanna SA, Dawson-Bowling S, Millington S, et al. Total hip arthroplasty in patients with Paget's disease of bone: a systematic review. *World J Orthop.* 2017;8(4):357-63. doi: 10.5312/wjo.v8.i4.357

Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA?

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 10.09.17

Коротко обсуждаются вопросы истории спондилоартритов (СПА) от статьи J. Moll и соавт., опубликованной в 1974 г., до настоящих дней. Особое место занимает обсуждение последней концепции СПА, предложенной ASAS, которая разделила данную группу болезней на аксиальный и периферический варианты с разработкой соответствующих критериев. Такое разделение, с одной стороны, позволило быстро внедрить принципы ранней диагностики аксиальных СПА, однако с другой — тормозит процессы изучения их как генетически и клинически связанного комплекса заболеваний. **Ключевые слова:** спондилоартрит; аксиальный спондилоартрит; периферический спондилоартрит; критерии. **Для ссылки:** Эрдес Ш.Ф. Новая концепция спондилоартритов: компромисс между ASAS и GRAPPA? Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):698–700.

A NEW CONCEPT OF SPONDYLOARTHRITIS: A COMPROMISE BETWEEN ASAS AND GRAPPA? Erdes Sh.F.

The paper briefly discusses the history of spondyloarthritis (SpA) from the article published by J. Moll et al. in 1974 to the present day. The discussion of the recent SpA concept proposed by the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), which divides this group of diseases into axial and peripheral types, by elaborating the appropriate criteria, holds a special position. This division could rapidly introduce the principles of early diagnosis of axial SpA on the one hand; however, it hinders their investigation as a genetically and clinically associated spectrum of diseases on the other hand.

Keywords: spondylitis; axial spondyloarthritis, peripheral spondyloarthritis; criteria.

For reference: Erdes Sh.F. A new concept of spondyloarthritis: a compromise between ASAS and GRAPPA? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):698–700 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-698-700>

Первая концепция спондилоартритов (СПА) была сформулирована в 1974 г. в статье J.M. Moll и соавт. [1], которые четко классифицировали характерные признаки данной группы заболеваний, обосновав необходимость выделения их в отдельную группу под названием «серонегативные спондилоартропатии» (*«серонегативные» — чтобы отличить от «серопозитивного» ревматоидного артрита, вариантом которого их считали*). Критериями для включения нозологических форм в данную группу служили следующие признаки:

1. Отрицательный тест на ревматоидный фактор.
2. Отсутствие подкожных («ревматоидных») узелков.
3. Периферический воспалительный артрит.
4. Сакроилиит, выявляемый рентгенологически, с классическими клиническими признаками анкилозирующего спондилита (АС) или без них.
5. Наличие клинического «перекрывания» между нозологическими единицами группы. *Этот признак может включать два или более из следующих симптомов: псориазоподобное поражение кожных покровов и ногтей; воспалительные поражения глаз — конъюнктивит или передний увеит, язвенное поражение слизистой оболочки щек, язвенное поражение тонкого или толстого кишечника, изъязвления на гениталиях, мочеполая инфекция (в первую очередь уретрит и/или простатит).*
6. Тенденция к накоплению заболеваний в семьях. *Доказательством служили данные семейных исследований. При изучении отдельных родословных семейное накопление определялось как наличие двух или более случаев одного и того же заболевания и/или двух и более заболеваний в одной семье. При этом заболевания должны были относиться к группе серонегативных СПА.*

В дальнейшем, в 1991 г., для выделения заболеваний в группу спондилоартропатий и более четкой их дифференцировки от других заболеваний суставов и позвоночника Европейской группой по изучению спондилоартропатий (European Spondyloarthropathy Study Group — ESSG) были специально разработаны классификационные критерии [2] (рис. 1). В создании и апробации классификационных критериев ESSG участвовало семь ревматологических центров из шести европейских стран. Критерии включали: боль в спине воспалительного характера или синовит (асимметричный, преимущественно нижних конечностей), а также один из следующих признаков: положительный семейный анамнез, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, перемежающаяся боль в ягодицах или энтезопатии. В таком виде чувствительность критериев достигала 77%, а специфичность — 87%. Если в эти критерии дополнительно включали наличие определенного сакроилиита, то их чувствительность несколько возрастала (86%). Побочным «продуктом» разработки и внедрения этих критериев стал диагноз «недифференцированного спондилоартрита», который получил широкое распространение и устанавливался в тех случаях, когда нельзя было поставить определенный нозологический диагноз. Кроме того, по мере накопления клинического материала по данному кругу заболеваний появилось еще одно положение. Было постулировано, что АС является ключевой нозологической формой группы СПА.

В конце 90-х годов XX в. и с первых лет XXI в. в практику лечения хронических артритов был внедрен новый класс лекарственных средств — ингибиторы фактора некроза опухоли α, клинический эффект которых был столь разительным, что с ним могла сравниться только их цена. С появле-

нием этих препаратов пришло понимание необходимости своевременной, гораздо более ранней диагностики болезни для оптимизации терапевтической тактики. К этому времени, в 1995 г., уже сформировалась международная группа экспертов по АС (ASAS — изначально это было аббревиатурой ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group, а затем, после 2004 г., — Assessment of SpondyloArthritis international Society) при Европейской антиревматической лиге (EULAR), которая стала координировать процессы разработки новой классификации, методов, диагностики, мониторинга и лечения СпА. Результатом этой работы стали новые критерии аксиального и преимущественно периферического СпА (рис. 2, 3), рекомендации по мониторингу и ведению больных АС, валидация МРТ как метода диагностики сакроилиита, рекомендации по клиническим испытаниям при СпА, и новая классификация этих заболеваний [3–5].

Если проанализировать критерии ASAS для аксиального и периферического СпА, можно заметить, что они практически повторяют друг друга и различаются только клиническим признаком, при наличии которого следует начать их использование (см. таблицу). В то же время критерии ESSG, которые были сформулированы практически на 20 лет раньше, не содержат ряда очень важных для данного круга болезней признаков, таких как дактилит, увеит и HLA-B27. Помимо них, в эти критерии не включен и очень важный признак — сакроилиит по данным МРТ. Однако последнее легко объясняется, так как в то время он не был рутинным методом обследования.

При анализе критериев возникает один важный вопрос. Коли оба критерия ASAS имеют практически сходное наполнение (*отличие практически только в признаке, с которого начинается их применение*), зачем надо было создавать их отдельно для аксиального и периферического клинических вариантов СпА? Ведь, руководствуясь собственным опытом, мы прекрасно понимаем, что нередко заболевания, входящие в периферический СпА, дебютируют с поражения позвоночника, и наоборот. Значит, сначала мы должны пользоваться одними критериями, а затем — вторыми. И все это только для того, чтобы поставить диагноз «спондилоартрит»... Где логика? Напрашивается ответ, что их создали для поддержки концепции, которая разделила СпА на периферический и аксиальный варианты. Но почему они были так разделены? Ведь изначально, еще в 1974 г., когда эта клиническая группа была выделена, все заболевания, входящие в нее, были собраны в один пул, основываясь на их клинической схожести и генетическом родстве. Это же было подтверждено практически через 20 лет группой ESSG, которая разработала классификационные критерии, одни для всех клинических вариантов этой группы. Затем, через несколько лет, организовалась группа ASAS — группа, которая основной упор в своей деятельности делала на изучение АС (что следует из самого ее на-

звания — ASsessment in Ankylosing Spondylitis working group, рабочая группа по изучению АС). Однако «изучать» его «в отрыве» от остальных клинических вариантов СпА было не логично, но выделить как-то из общей группы надо было. Вот и придумали. Придумали новую концепцию, которая все СпА разделяла на две группы, к тому же группы, созданные по разным принципам. Если бы взяли в аксиальную группу только одно заболевание — АС, не получалась бы группа. Скорее всего, поэтому пришлось придумать еще одно заболевание — нерентгенологический аксиальный СпА, благо оно было описано уже в 2005 г. известными специалистами в этой области — М. Rudwaleit, М.А. Khan и J. Sieper [6], но уже тогда они задавали вопрос: «Нужны ли новые критерии для раннего анкилозирующего спондилита?» И этот вопрос, вопрос о взаимоотношении нерентгенологического аксиального СпА и АС, до сих пор на повестке дня, зато есть новые критерии! Эти критерии, а именно — критерии для аксиального СпА, действительно могут помочь в более раннем установлении диагноза заболевания. Но вместо того, чтобы их разработать для всей группы СпА, это почему-то

Классификационные критерии ASAS для аксиального СпА

Для пациентов с болью в спине продолжительностью ≥ 3 мес и возрастом начала < 45 лет

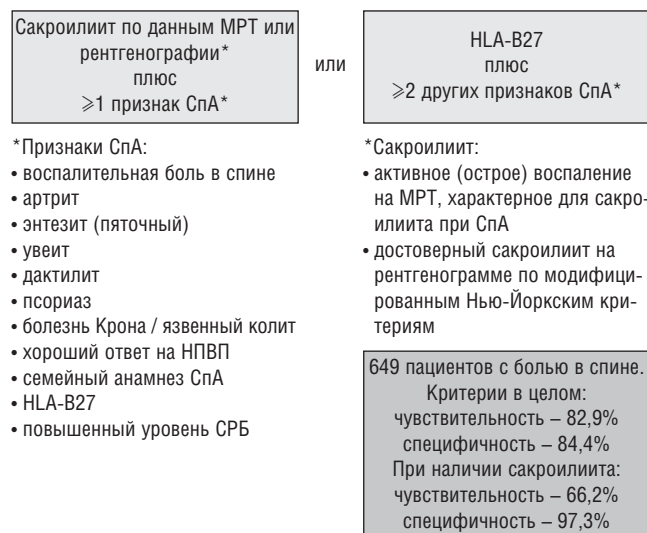


Рис. 2. Классификационные критерии ASAS для аксиального СпА, (по [4], с разрешения). МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СРБ — С-реактивный белок

Классификационные критерии спондилоартропатий (спондилоартритов) ESSG (EUROPIAN Spondyloarthritis Study Group)

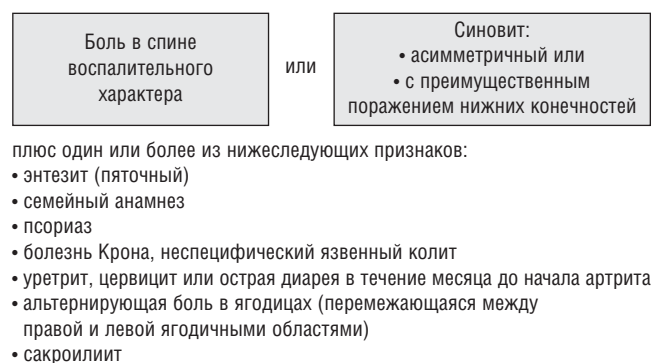


Рис. 1. Критерии ESSG для СпА [2]

Классификационные критерии ASAS для периферического СпА

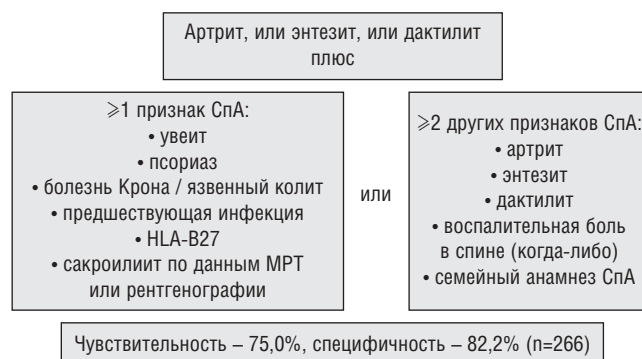


Рис. 3. Классификационные критерии ASAS для периферического СпА (по [5], с разрешения)

Сравнение классификационных критериев СпА

Признак/критерий	ESSG	ASAS для аксиального СпА	ASAS для периферического СпА
Клиническое состояние, при котором начинается использование критерия	Либо ВБС, либо синовит	Боль в спине длительностью ≥ 3 мес, начавшаяся до 45-летнего возраста	Артрит, энтезит или дактилит
Воспалительная боль в спине	+	+	+
Перебегающая боль в ягодицах	+	—	—
Артрит	+	+	+
Энтезит	+	+	+
Дактилит	—	+	+
Увеит	—	+	+
Псориаз	+	+	+
Болезнь Крона / язвенный колит	+	+	+
Хороший ответ на НПВП	—	+	—
Семейная история СпА	+	+	+
HLA-B27	—	+	+
Повышение уровня СРБ	—	+	—
Сакроилиит, выявленный методами визуализации	+ (рентгенологически)	+	+
Предшествующая инфекция	+	—	+

сделали только для аксиальной формы. Почему? Ведь, как видим, по большому счету, составляющие оба варианта критериев ASAS признаки практически идентичны. Для организации критериев можно было использовать принцип построения, который был в критериях ESSG, т. е. входящий признак — поражение либо позвоночника, либо периферических отделов, а далее уже все остальные клинические проявления. Однако периферический вариант был выделен отдельно и туда ввели все, кроме AC, заболевания, составлявшие группу СпА.

Также интересно отметить, что практически все публикации под грифом ASAS касаются только аксиального СпА, а изначально — AC (см.: <http://asas-group.org/publications.php?id=01>). В то же время периферическими СпА практически никто не занимается; единственное исключение — GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis — Группа по изучению

и оценке псориатического артрита), активно изучающая псориатический артрит (ПсА). Что интересно, она была организована в 2003 г. по образу и подобию ASAS [7]. Соответственно и цели у нее такие же, как у ASAS, но только не при AC, а при ПсА [8].

Может быть, с этими особенностями организации двух обществ и связаны нюансы классификации? ASAS занимается AC, теперь входящим в группу аксиального СпА, а GRAPPA — ПсА, ярким представителем периферического СпА. И, соответственно, новая классификация отражает не что иное, как разделение сфер интересов и влияния этих двух сообществ, но ни в коей мере не глубинные механизмы развития, течения и терапии этих состояний. И можно констатировать, что новая классификация СпА, по большому счету, ничего нового в учение об этих заболеваниях не привнесла, а даже наоборот: под ее действием ревматологи «сделали шаг назад», поскольку такое разделение тормозит прогресс данного направления. Ярким примером может быть стратегия T2T для СпА. Так, первый опубликованный документ по этому вопросу создавался довольно долго, он стал компромиссом между ASAS и GRAPPA [9] и был озаглавлен как «Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force» («Лечение спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, до достижения цели: рекомендации международной специальной рабочей группы») [10]. Такое уточнение, наверное, нужно было, чтобы ревматологи, которые попытаются внедрить эту стратегию, не забыли, что AC (которым активно занимался ASAS) и ПсА (которым занимался GRAPPA) также являются СпА.

Таким образом, концепция СпА, разделяющая данную группу на аксиальный и периферический варианты с разработкой соответствующих критериев, с одной стороны, послужила внедрению принципов ранней диагностики данного круга заболеваний, однако с другой — тормозит процессы их изучения, постоянно требуя согласования взглядов между сообществами специалистов.

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

- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine*. 1974;53:343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002
- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003
- Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
- Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, 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
- 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. Epub 2010 Nov 24. PubMed PMID: 21109520.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52:1000-8. doi: 10.1002/art.20990
- Mease PJ, Gladman DD, Krueger GG. PROLOGUE. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii1-ii2. doi: 10.1136/ard.2004.033894
- Van der Heijde D, Braun J, Landewe R, et al. REPORT. ASessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) international working group: a model for psoriatic arthritis and psoriasis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii108-ii109. doi: 10.1136/ard.2004.030858
- Эрдес ШФ. Стратегия «Лечение до достижения цели» при спондилоартритах. 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
- 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

Резолюция II Общероссийского форума пациентов с болезнью Бехтерева (Москва, 16 сентября 2017 г.)

Для ссылки: Резолюция II Общероссийского форума пациентов с болезнью Бехтерева (Москва, 16 сентября 2017 г.). Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):701-704.

RESOLUTION OF THE SECOND ALL-RUSSIAN FORUM ON PATIENTS WITH BEKHTEREV'S DISEASE (MOSCOW, 16 SEPTEMBER 2017)

For reference: Resolution of the Second All-Russian Forum on Patients with Bekhterev's Disease (Moscow, 16 September 2017). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):701-704 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-701-704>

II Общероссийский форум пациентов с болезнью Бехтерева (анкилозирующим спондилитом; далее — Форум), руководствуясь международными нормами права, Конституцией и законодательством Российской Федерации, Декларацией о правах пациентов России, основываясь на анализе ситуации в сфере здравоохранения Российской Федерации, изложенном в докладах и материалах Форума, а также представленных делегатами Форума сведениях о ключевых проблемах пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом (далее — пациенты), принял настоящую Резолюцию в качестве общего мнения пациентов и их объединения и считает необходимым донести свое мнение до органов государственной власти, широкой общественности, средств массовой информации.

В условиях оптимизации расходов в сфере охраны здоровья граждан принцип обеспечения доступности и качества бесплатной медицинской помощи населению должен быть, безусловно, соблюден. В связи с этим Форум считает необходимым обратить внимание органов власти и общественности на приоритетные, по мнению участников, вопросы:

1. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) в ряде случаев диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда структурные изменения в позвоночнике и суставах становятся необратимыми, что приводит к инвалидизации молодых, трудоспособных людей. Своевременная диагностика заболевания, применение действительно эффективной терапии, использование современных препаратов позволяют значительно уменьшить число пациентов, которые становятся инвалидами с полной утратой функций суставов, и сохранить для страны трудовые ресурсы, что особенно актуально в условиях роста численности населения пенсионного возраста. Кроме того, применение эффективной терапии экономически значительно более выгодно для бюджета страны.

Сотрудники Высшей школы экономики доказали, что внедрение технологий ранней диагностики и лечения артритов принесет государству экономическую выгоду, в 3–4 раза превышающую стоимость такого лечения. Создание эффективной системы потребует решения целого ряда задач, связанных с доступностью медицинской помощи, повышением квалификации профильных специалистов, лекарственным обеспечением, развитием научных

исследований и целым рядом других вопросов [Потапчик Е.Г., Попович Л.Д. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани). Препринт WP8/2013/02. Серия WP8. Доступно по ссылке: https://wp.hse.ru/data/2013/10/29/1282649630/WP8_2013_02.pdf].

Участники Форума готовы включиться в решение задач, способствующих повышению качества медицинской помощи и качества жизни пациентов, страдающих болезнью Бехтерева.

2. Существующее в настоящее время льготное лекарственное обеспечение пациентов не всегда действует эффективно в связи с наличием системных проблем, а также явно недостаточным финансированием. В частности, это относится к реализации региональных программ льготного лекарственного обеспечения, а также участвовавших случаев отказа пациентам в назначении некоторых лекарственных средств, включенных в перечень льготного лекарственного обеспечения, особенно дорогостоящих.

В то же время развитие фармацевтической отрасли и новые лекарственные средства позволяют проводить терапию, обеспечивающую длительную ремиссию, и предотвратить инвалидизацию. За последние 10 лет на рынок вышли шесть новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы иммунодепрессантов, и все они входят в списки жизненно важных лекарственных препаратов; также готовится к выпуску отечественный биоаналог. Данные препараты позволяют пациентам с болезнью Бехтерева жить полноценной жизнью, заводить детей, работать наравне со здоровыми людьми и быть полноценными членами общества. Законодательно гарантированный (в соответствии с несколькими источниками) доступ к данной терапии на деле реализуется далеко не всегда.

• Лекарственное обеспечение категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (**федеральная льгота**), предоставляется пациентам при наличии инвалидности. В связи с изменением в 2014 г. критериев признания лиц инвалидами пациенты, страдающие болезнью Бехтерева, на законных основаниях массово начали получать отказы Бюро медико-социальной экспертизы в продлении/присвоении инвалидности и теперь не имеют возможности пользоваться данной льготой.

- За счет **региональных бюджетов в рамках Территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам медицинской помощи** в соответствии с Постановлением Правительства №890 от 30.07.1994 г. «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Постановлением для пациентов с болезнью Бехтерева и других ревматических иммунных заболеваний определены группы препаратов, в число которых не включены иммунодепрессанты.

- За счет **бюджетных средств, предусмотренных на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП)**, — в соответствии с правилами ВМП не предусмотрено финансирование длительной, на протяжении 4–7 лет, терапии, необходимой пациентам, страдающим болезнью Бехтерева, для поддержания низкой активности болезни или ремиссии. Использование коротких курсов данного вида терапии ухудшает прогноз, что в свою очередь приводит к увеличению числа инвалидов. В связи с этим часто пациенты имеют возможность компенсировать стоимость терапии только в течение одного года — двух лет.

- За счет **средств регионального бюджета по решению врачебных комиссий медицинских организаций** — получить назначение препарата в соответствии с этой процедурой возможно, но пациенты сталкиваются с мощным противодействием исполнительных органов власти регионов. В связи с недостаточностью средств в региональных бюджетах и отсутствием финансового обеспечения программ врачебные комиссии по вопросам необходимости назначения того или иного дорогостоящего препарата зачастую элементарно не проводятся, а пациентов включают в не регулируемые законом «листы ожидания». Пациент не имеет возможности своими действиями (например, сдав анализы раньше других пациентов из списка) на законных основаниях влиять на порядок формирования листов ожидания, так как работа с ними непрозрачна и отсутствуют регламентированные механизмы взаимодействия пациента с системой здравоохранения по данному вопросу.

В качестве решения проблемы с отказами в продлении/присвоении инвалидности участники Форума предлагают рассмотреть возможность выделения целевого финансирования курса терапии для пациентов с болезнью Бехтерева. В этом случае пациенты получают доступ к действительно эффективному, но дорогостоящему лечению, не будут претендовать на инвалидность и смогут вернуться к активной жизни. В этом случае государство сможет сократить финансирование денежных выплат по инвалидности: рост нагрузки на федеральный бюджет в течение первых двух-трех лет в дальнейшем приведет к снижению расходов на социальные выплаты.

Кроме того, участники Форума считают необходимым привлечь дополнительное бюджетное финансирование льготного лекарственного обеспечения, направленное на улучшение качества жизни пациентов с болезнью Бехтерева.

3. Обеспокоенность вызывает сложившаяся практика формирования перечней лекарственных средств — ЖНВЛП, ОНЛС. Несмотря на положительные решения профильной комиссии Минздрава России о расширении перечней, полученные заключения профессионального медицинского сообщества, а также обращения пациент-

ских организаций, перечни ЖНВЛП и ОНЛС в 2017 г. оказались фактически заморожены. Таким образом, десятки тысяч пациентов не смогут использовать для лечения действительно эффективные препараты и потеряют шанс на сохранение высокого качества жизни.

Участники Форума согласны с необходимостью поддержки и развития отечественных производителей фармацевтической продукции, укрепления их репутации среди российских потребителей и врачебного сообщества. Однако для этого необходимо значительно повысить доверие к качеству отечественной фармацевтической продукции. С этой целью участники Форума считают необходимым:

- создать систему строгого контроля качества и эффективности/безопасности разрабатываемых новых отечественных лекарственных средств, дженериков и биоаналогов;
- создать систему мониторинга потребности российской системы здравоохранения в лекарственных препаратах и медицинских изделиях;
- создать систему информирования населения о качестве производимых в Российской Федерации лекарственных препаратов и медицинских изделий.

Участники Форума отмечают, что, при всей значимости и актуальности импортозамещения, для стимулирования развития отечественной фармацевтики и независимости от иностранных поставщиков этот процесс должен учитывать интересы пациентов. Замещение импортных препаратов и медицинских изделий отечественными аналогами не должно ухудшать качество и снижать эффективность медицинской помощи. Сообщество пациентов обеспокоено тем, что отсутствие конкуренции на отечественном рынке может привести к снижению качества лекарственных препаратов и лишить пациентов необходимых для успешной терапии медикаментов.

По мнению участников Форума, наиболее важной задачей в лекарственном обеспечении должна стать возможность для врача и пациента иметь широкий выбор качественных препаратов, медицинских изделий и методов лечения, учитывающих индивидуальные особенности пациента и способствующих успешному восстановлению здоровья.

4. Как и совершенствование системы здравоохранения России в целом, развитие системной профессиональной ревматологической помощи населению в нашей стране требует консолидации усилий медицинского и пациентского сообщества, частных и государственных институтов. Мы предлагаем разработать долгосрочную общегосударственную программу — «Национальный план снижения инвалидизации среди ревматологических больных», включающую механизмы и комплекс конкретных мер ее реализации:

- существенное повышение уровня знаний в сфере ревматологии среди врачей всех специальностей, а также уровня информированности населения о симптомах и возможностях борьбы с ревматическими заболеваниями;
- создание общероссийского регистра пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом;
- формирование единой организационно-методической вертикали ревматологической службы страны;
- укрепление материально-технической базы ревматологической службы, обеспечивающей своевременную диагностику и эффективную терапию для пациентов с ревматическими заболеваниями;

- обеспечение доступности лекарственных препаратов и/или дженериков с доказанной терапевтической эффективностью за счет создания прозрачного и понятного механизма формирования перечней лекарственных препаратов по объективным критериям;

- организация системы паллиативной помощи в отделениях паллиативной терапии и в хосписах, обеспечивающей высокое качество медицинского ухода и гуманное отношение.

Участники Форума предлагают объявить 2018 год «Годом ранней диагностики ревматических заболеваний в России», а также разработать и принять в 2018 г. Национальный план своевременной диагностики ревматических заболеваний.

5. Внедрение современных информационных технологий способствует обеспечению доступности для пациентов и улучшению качества целого ряда медицинских услуг, дает возможность своевременно и оперативно реагировать на нужды пациентов. Мы приветствуем внедрение информационных технологий в систему здравоохранения и считаем важным:

- поддерживать необходимость законодательного регулирования вопросов оказания медицинских услуг с применением телемедицинских технологий, уделить отдельное внимание вопросам идентификации медицинского работника и пациента, возможности дистанционной корректировки назначенного лечения;

- просить Министерство здравоохранения Российской Федерации в первоочередном порядке рассмотреть вопросы нормативного обеспечения вопросов применения телемедицинских технологий при оказании медицинских услуг, определить правила их выполнения, учета, протоколирования и оплаты. Обратить внимание при этом, что оказание телемедицинских консультаций не влечет за собой увеличения их стоимости;

- поддерживать необходимость законодательного и нормативного обеспечения дистанционной торговли, доставки и мониторинга применения лекарственных средств, в том числе рецептурных, в первую очередь — для социально незащищенных групп пациентов;

- поддержать инициативы постоянно действующего при Всероссийском союзе пациентов комитета «Пациентоориентированная телемедицина» и провести в 2018 г. специализированный форум «Мобильная медицина».

6. Осведомленность населения России о признаках, подходах к профилактике и лечению ревматических заболеваний играет важную роль в своевременной диагностике болезни и повышении вероятности сохранения трудоспособности пациентов при своевременной медицинской помощи. Участники Форума считают, что для повышения информированности пациентов о заболевании и праве на медицинскую помощь необходимо:

- способствовать проведению выездных информационных семинаров для пациентов и членов их семей с участием ведущих ревматологов России в рамках программы «Школа для пациентов»;

- развивать навыки коммуникации с пациентами и добиваться соблюдения врачебной этики всех медицинских работников через специализированные программы в средних специальных учебных заведениях и медицинских вузах;

- в рамках системы аккредитации врачей предусмотреть оценку навыков коммуникации с пациентами.

7. Пациент-ориентированное здравоохранение — путь к справедливой, эффективной и оптимальной по затратам системе общественного здравоохранения. Во всем мире система здравоохранения не может быть эффективной, если ставят во главу угла болезнь, а не пациента. Необходимо активнее привлекать пациентов к здоровому образу жизни и стремиться к повышению приверженности лечению, отказу от вредных привычек и системному самоконтролю.

Пациент-ориентированное здравоохранение может стать самым эффективным и оптимальным по затратам путем к улучшению результатов лечения для пациентов и должно включать в себя:

- изменение отношений между медицинскими работниками и пациентами от принципа «главный — подчиненный» к равноправному диалогу и сотрудничеству;

- повышение прозрачности системы здравоохранения и обеспечение более полного понимания возможностей и ограничений, конструктивного взаимодействия всех участников системы с пациентами, а также выстраивание постоянного диалога в интересах пациентов;

- совершенствование знаний и навыков медицинских работников в коммуникации с пациентами и поощрение приверженности нормам врачебной этики;

- повышение доступности и понятности медицинской информации.

Форум считает необходимым обратиться к федеральным и региональным органам законодательной и исполнительной власти с призывом всемерно способствовать активному взаимодействию с сообществом пациентов для повышения эффективности всей системы здравоохранения. В свою очередь, участники Форума готовы активно содействовать реализации государственной политики, направленной на сохранение гарантий и прав граждан на получение бесплатной качественной медицинской помощи и лекарственного обеспечения.

8. Форум считает важным поддержать проект Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева по ранней выявляемости анкилозирующего спондилита на рентгенологической стадии, в котором используются современные интернет-технологии, медицинские технологии определения характера воспалительной боли в спине и фактор приверженности пациента лечению на первых этапах болезни.

Проект реализуется на основании выводов международных научных групп о важности проблемы поздней диагностики и необходимости развития технологий ранней диагностики и лечения системных артритов.

При содействии Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР), Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), лечебных учреждений в регионах, участники намереваются снизить срок обращения пациентов, страдающих воспалительной болью в спине, к врачам ревматологам (на текущий момент, по данным Института ревматологии, пациенты первично обращаются к врачу лишь через 15 мес от появления данного симптома) и тем самым снизить средний срок установки диагноза с 5 до 1–2 лет. К слову, до 2009 г. указанный срок составлял 8–9 лет. Снизить его до 5 лет позволила активность ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и АРР по реализации Школ и обучающих мероприятий, посвященных особенностям диагностики и лечения

болезни Бехтерева, для ревматологов, неврологов, терапевтов в регионах России.

Реализация проекта в подобном формате создаст условия для снижения потребности в госпитализациях, снижения доли случаев с диагностированием заболевания на поздних стадиях, тем самым способствуя уменьшению числа инвалидов в будущем и ослабив реальную потребность в дорогостоящей лекарственной терапии, которая финансируется в основном из федерального и региональных бюджетов всех уровней. По нашим подсчетам, модернизация подходов к лечению анкилозирующего спондилита поможет сэкономить для государства до 200 млрд рублей за 7 лет с последующим увеличением указанной экономии в арифметической прогрессии.

9. Форум считает важными развитие и популяризацию программ, направленных на обучение пациентов навыкам лечебной физкультуры (ЛФК), активного и здорового образа жизни, повышение оснащенности лечебных учреждений снаряжением для занятий ЛФК, повышение престижности и важности профессии медицинского реабилитолога.

Для этого предлагается поддержать проект Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева по проведению практических Школ по лечебной физкультуре в регионах России под руководством методиста ЛФК из ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, участие в которых минувшим летом приняли более 200 пациентов и специалистов по медицинской реабилитации из Москвы, Санкт-Петербурга и Казани.

10. В целях увеличения доступности для пациентов дорогостоящих препаратов Форум одобряет и поддерживает модернизацию критериев инвалидности, применяемых при оценке пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом. Для нас очевидно, что для достижения цели государственной политики в области социальной защиты инвалидов (цель — обеспечение инвалидам равных с другими гражданами возможностей) при проведении медико-социальной экспертизы (МСЭ) пациентам с анкилозирующим спондилитом необходимо принимать во внимание в первую очередь активность заболевания и высокий риск быстрого прогрессирования заболевания. Именно в этот момент, по нашему мнению, государство должно вмешиваться в жизнь пациента, чтобы предоставить ему равные возможности со здоровыми гражданами. Именно два данных фактора, оцениваемых специалистами-ревматологами, должны стать для специалистов МСЭ сигналом о необходимости признания за пациентом статуса инвалида. В противном случае главная цель инвалидности в отношении пациентов, страдающих анкилозирующим спондилитом, окажется недостижимой.

В апреле 2017 г. на встрече Всероссийского союза пациентов с руководителем Федерального бюро медико-социальной экспертизы (ФБ МСЭ) была обозначена открытость последнего к предложениям по модернизации критериев инвалидности. В связи с этим Экспертная группа по спондилоартритам (ЭкСпА), созданная при АРР, приступила к подготовке таких предложений в отношении анкилозирующего спондилита.

Форум считает необходимым обратить внимание федеральных органов исполнительной власти, участвующих в лекарственном обеспечении граждан, на экономические последствия модернизации критериев установления инва-

лидности при болезни Бехтерева. В первые годы после внедрения модернизированных критериев в связи с увеличением доступности лекарственных препаратов «по федеральной льготе» возможно увеличение затрат федерального бюджета на лекарственное обеспечение нашей нозологии. Однако в случае дальнейшего развития и поддержки образовательных проектов для пациентов и врачей, организуемых Обществом взаимопомощи при болезни Бехтерева, АРР и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в последующем ожидается спад востребованности дорогостоящего лекарственного обеспечения и потребности в присвоении статуса «инвалид», что может привести к значительному снижению затрат на лечение.

Форум приглашает государственных участников системы лекарственного обеспечения к диалогу по данному вопросу с целью сохранения баланса интересов пациентов с болезнью Бехтерева и экономических интересов государства.

11. Форум считает важным обратить внимание общественности, Министерства обороны и Министерства внутренних дел на проблемы пациентов, дебют заболевания которых пришелся на момент службы в структурах указанных ведомств. В связи с тем что болезнью Бехтерева в основном заболевают в возрасте от 18 до 40 лет, среди пациентов немало сотрудников структур охраны правопорядка и военных. В соответствии с действующим законодательством указанные сотрудники подлежат ведомственному лечению, которое, однако, не готово к использованию длительной и дорогостоящей терапии такого пациента, а сами пациенты подлежат комиссованию из рядов вооруженных сил.

В связи с тем что пациенты, многие из которых отдали часть своей жизни службе, вынуждены не по своей воле отказываться от нее, Форум считает важной организацию справедливого и активного содействия таким пациентам в дальнейшем трудоустройстве и организации их перепрофилирования для работы в иных, более щадящих, условиях.

Справка

Во II Общероссийском форуме пациентов с болезнью Бехтерева, прошедшем 15–17 сентября 2017 г., приняли участие свыше 150 делегатов из 24 регионов России, из них 92% — пациенты, 2% — эксперты, 6% — гости Форума. Участники относятся к следующим возрастным группам: 18–30 лет — 16%, 31 год — 45 лет — 59%, 46–60 лет — 19%, старше 60 лет — 6%.

Участие в Форуме посчитали для себя полезным 98% участников; 96% участников удалось обменяться важной для них практической информацией, а 98% получили важную информацию. Высокий уровень организации Форума отметили 98% участников.

80% участников отметили, что наиболее важными на Форуме для них были практические занятия ЛФК, 76% — выступления экспертов, 71% — индивидуальное общение с ревматологами.

В работе Форума приняли участие представители Государственной Думы Федерального собрания Российской Федерации и Совета Федерации, АРР, Всероссийского союза пациентов, Лиги защитников пациентов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, двух компаний и двух СМИ.

По итогам Форума готовятся методические рекомендации для региональных общественных организаций пациентов по вступлению в общественные советы в сфере здравоохранения, обращения в профильные органы власти.