

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2018; 56(1)

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. Галущко — 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 редколлегий:

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova — Professor, DM, Moscow, Russia
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
M.I. Goicheva — Associate Professor, Sofia, Bulgaria
N. Damjanov — 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:
Каледа М.И.,
Никишина И.П.,
Арсеньева С.В.
«Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы».
Пациентка М.,
данные 2014 г.

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,
2018;56(1):5–133

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписано в печать 27.02.2018

Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы	5
<i>Насонов Е.Л.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ремиссия при аксиальных спондилоартритах — определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»)	10
<i>Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Оттева Э.Н., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Годзенко А.А., Дубиков А.И., Иванова О.Н., Лапина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Раскина Т.А., Румянцева О.А., Смирнов А.В., Ситало А.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг.	15
<i>Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А.</i>	
Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита)	22
<i>Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М., Макаров С.А., Чичасова Н.В., Зонина Е.В., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шаранова Е.П.</i>	
Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА)	28
<i>Гусева И.А., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Авдеева А.С., Сорока Н.Е., Абрамов Д.Д., Черкасова М.В., Самаркина Е.Ю., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.</i>	
Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА)	34
<i>Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Смирнов А.В., Глухова С.И., Коротаева Т.В., Насонов Е.Л.</i>	
Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом	41
<i>Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горайнов И.И., Степченко М.А., Хардинова Е.М.</i>	
Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков	48
<i>Солодовников А.Г., Лесняк О.М., Добровольская О.В., Белова К.Ю., Варавко Ю.А., Голубев Г.Ш., Гребенщиков В.А., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Иванов С.Н., Кочиш А.Ю., Меньшикова Л.В., Усенко К.П.</i>	
Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите	55
<i>Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Коненков В.И.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение	60
<i>Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л.</i>	

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы	70
<i>Каратеев А.Е., Лиля А.М.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов	82
<i>Алексеева О.Г.</i>	

ОБЗОРЫ

Остеоартрит и депрессия	93
<i>Коришунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В.</i>	
Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии	99
<i>Котовская М.А., Никишина И.Ю., Олюнин Ю.А.</i>	

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы	107
<i>Каледа М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника	113
<i>Сороцкая В.Н., Елисеев М.С.</i>	
Одномоментная стартовая тройная терапия легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: описание случая	117
<i>Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Курмуков И.А.</i>	

ДИСКУССИЯ

Дискуссионные проблемы фармакологического надзора	123
<i>Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.</i>	

ИСТОРИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

Сокольский Григорий Иванович: вклад в развитие отечественной и мировой медицины. К 210-летию со дня рождения	127
<i>Абдулганеева Д.И., Бомбина Л.К., Нуруллина Г.И., Галимуллина З.И.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Список мероприятий по ревматологии на 2018 г.	131
---	-----

НЕКРОЛОГ

Николай Алексеевич Мухин (4.12.1936–28.01.2018)	132
---	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems.	5
<i>Nasonov E.L.</i>	

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Remission in axial spondyloarthritis: Definition and evaluation tools (recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia»).....	10
<i>Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Otteva E.N., Badokin V.V., Bochkova A.G., Bugrova O.V., Godzenko A.A., Dubikov A.I., Ivanova O.N., Lapshina S.A., Nesmeyanova O.B., Nikishina I.P., Raskina T.A., Rumyantseva O.A., Smirnov A.V., Sitalo A.V., Erdes Sh.F.</i>	

ORIGINAL INVESTIGATIONS

The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016.	15
<i>Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A.</i>	
Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: Use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis).....	22
<i>Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M., Makarov S.A., Chichasova N.V., Zonova E.V., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P.</i>	
Molecular genetic testing of aCCP-positive patients with rheumatoid arthritis and high inflammatory disease activity (a REMARCA study)	28
<i>Guseva I.A., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Aydeeva A.S., Soroka N.E., Abramov D.D., Cherkasova M.V., Samarkina E.Yu., Karateev D.E., Nasonov E.L.</i>	
Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study)	34
<i>Gubar E.E., Loginova E.Yu., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Korotaeva T.V., Nasonov E.L.</i>	
The effect of golimumab on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis	41
<i>Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Khardikova E.M.</i>	
Quality of life in patients with prior osteoporotic vertebral fracture	48
<i>Solodovnikov A.G., Lesnyak O.M., Dobrovolskaya O.V., Belova K.Yu., Varavko Yu.A., Golubev G.Sh., Grebenshchikov V.A., Ershova O.B., Zotkin E.G., Ivanov S.N., Kochish A.Yu., Menshikova L.V., Usenko K.P.</i>	
Gene polymorphisms of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen/plasmin system in the development of cardiovascular events in rheumatoid arthritis	55
<i>Shevchenko A.V., Prokofyev V.F., Korolev M.A., Omelchenko V.O., Konenkov V.I.</i>	

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment	60
<i>Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L.</i>	

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches	70
<i>Karateev A.E., Lila A.M.</i>	

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction	82
<i>Alekseeva O.G.</i>	

REVIEWS

Osteoarthritis and depression	93
<i>Korshunov N.I., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V.</i>	
Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission	99
<i>Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.</i>	

PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

A clinical case of systemic juvenile arthritis complicated by recurrent macrophage activation syndrome and chronic osteomyelitis of the clavicle	107
<i>Kaleda M.I., Nikishina I.P., Arsenyeva S.V.</i>	

CLINICAL OBSERVATIONS

Gout with tophus mimicking a tumor of the thoracic spine	113
<i>Sorotskaya V.N., Eliseev M.S.</i>	
Up-front triple combination therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: a case report	117
<i>Volkov A.V., Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Kurmukov I.A.</i>	

DISCUSSION

Debatable problems of pharmacovigilance	123
<i>Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.</i>	

HISTORY OF RHEUMATOLOGY

Sokolsky Grigory Ivanovich: contribution to the development of Russian and International medicine. On the occasion of the 210 th anniversary of his birth	127
<i>Abdulganieva D.I., Bombina L.K., Nurullina G.I., Galimullina Z.I.</i>	

INFORMATION

List of Rheumatology Events for 2018.	131
--	-----

OBITUARY

Nikolay Alekseyevich Mukhin (4.12.1936–28.01.2018).	132
--	-----

Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы

Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 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 (Sechenov University), 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 04.02.18

Рассматриваются механизмы Т-клеточного иммунного ответа, которые зависят от баланса между костимуляторными и коингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints). Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ (CTLA4/CD28 и PD1/PD1L) рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований. Использование моноклональных антител против негативных регуляторных ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) является крупным достижением в лечении злокачественных новообразований в начале XXI в. Однако, поскольку CTLA4 и PD1 контролируют активацию аутореактивных Т-клеток, ингибция этих ИКТ ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, которая определяется как «иммуноопосредованные нежелательные реакции» (ИОНР; immune related adverse events). В статье рассматриваются клинические проявления ИОНР, в первую очередь ревматические, обсуждаются перспективы фармакотерапии с позиций достижений современной ревматологии.

Ключевые слова: цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA4, CD152); рецептор программируемой смерти 1 (programmed death-1 – PD1); иммуноопосредованные нежелательные реакции (immune related adverse events).

Для ссылки: Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):5-9.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITION AND AUTOIMMUNITY: RHEUMATOLOGICAL PROBLEMS Nasonov E.L.

The paper deals with the mechanisms of a T-cell immune response, which depends on the balance between costimulatory and coinhibitory signals that have been called as immune checkpoints (ICP). The imbalance of T-cell activation within ICTs (CTLA4/CD28 and PD1/PD1L) is considered to be a fundamental mechanism not only of autoimmune disease, but also impaired antitumor immunity underlying the development of malignant tumors. The use of monoclonal antibodies against negative regulatory ICTs (CTLA4, PD1, and PD1L) is a major achievement in the treatment of malignant neoplasms in the early 21st century. However, since CTLA4 and PD1 control the activation of auto-reactive T cells, the inhibition of these ICTs is associated with the development of autoimmune disease that is defined as immune-mediated adverse even. The paper considers the clinical manifestations of IMAR, primarily rheumatic ones and discusses the prospects of pharmacotherapy from the standpoint of achievements of modern rheumatology.

Keywords: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4), CD152; programmed death-1 (PD1); immune-mediated adverse reactions (immune related adverse events).

For reference: Nasonov E.L. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):5-9 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9>

Жизнь и состояние здоровья человека во многом зависят от сбалансированного функционирования иммунной системы, поскольку «слабый» иммунный ответ создает предпосылки для развития инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований, а слишком «сильный» — может приводить к развитию аутоиммунной патологии и/или иммуновоспалительных заболеваний [1]. Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (ТКР) «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки, В-клетки и макрофаги, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГЛКГ) II класса (Human Leukocyte Antigens — HLA-D). Его оптимальное формирование зависит от баланса между дополнительными костимуля-

торными и коингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints). Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований [2]. Существует несколько путей костимуляции и коингибции, регулирующих активацию Т-клеток (рис 1).

Ключевой путь костимуляции заключается в связывании белка CD28, присутствующего на мембране Т-клеток, с костимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективный коингибиторный сигнал, ограничивающий активацию клеточного иммунитета, индуцируется так называемым цитотоксиче-

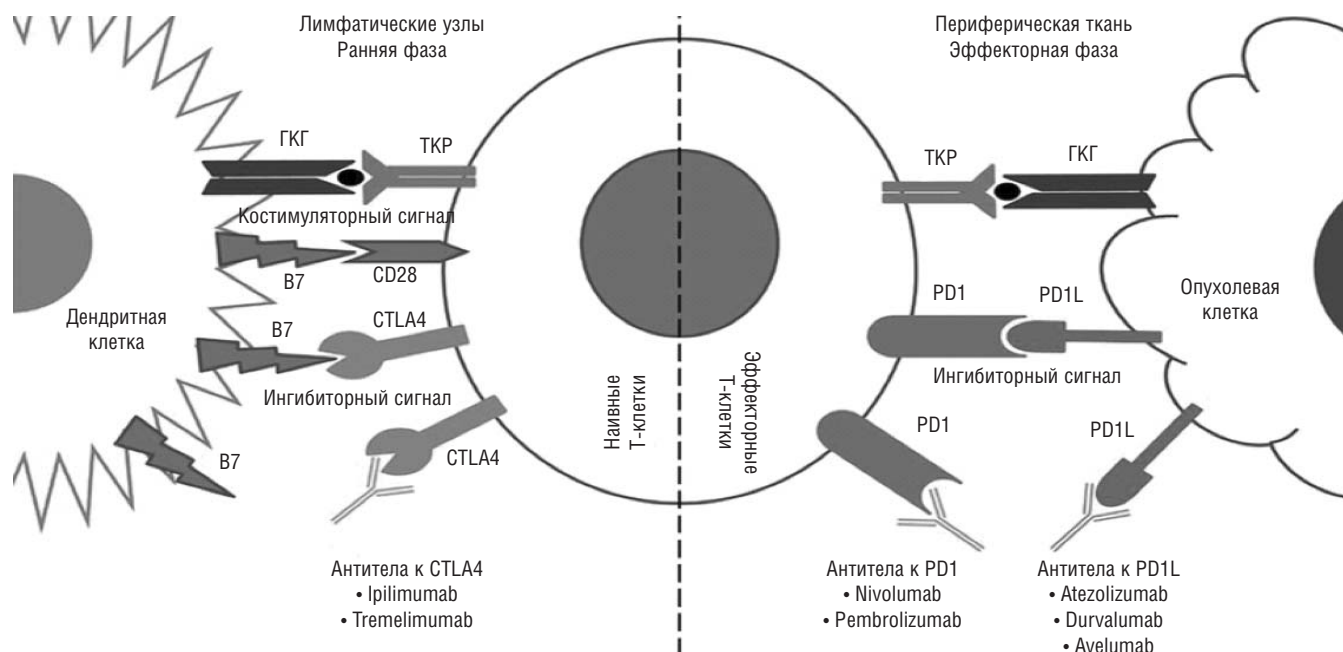


Рис. 1. ИКТ и механизмы действия ингибиторов ИКТ

ским Т-лимфоцитарным антигеном 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 – CTLA4, CD152), который начинает экспрессироваться на мембране Т-клеток после их активации и, связываясь с CD80/86 с более высокой avidностью, чем CD28, тормозит образование эффекторных Т-клеток ($T_{\text{эфф}}$), в том числе аутореактивных, вероятно, участвует в активации Т-регуляторных ($T_{\text{рег}}$) клеток, обеспечивающих формирование периферической толерантности. В многочисленных исследованиях было показано, что у мышей, дефицитных по CTLA4, наблюдается развитие Т-клеточных аутоиммунных лимфопролиферативных заболеваний и синдромов [3, 4]. Это послужило основанием для разработки препарата абатацепт (CTLA4Ig, Оренсия, «Бристол-Майерс Сквибб Холдинг Фарма Лтд.», США), который состоит из внеклеточного (экстрацеллюлярного) домена молекулы CTLA4 и модифицированного (не вызывающего реакций антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности) Fc-фрагмента IgG1 человека. При введении в организм человека молекула CTLA4Ig связывается с CD80/86 на АПК (подобно эндогенному CTLA4) и, таким образом, селективно подавляет CD28-CD80/86-зависимую активацию Т-клеток, мало затрагивая другие пути костимуляции Т-лимфоцитов, участвующие в обеспечении протективного иммунного ответа [3]. Абатацепт – высокоэффективный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), применяющийся для лечения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического артрита, проходящий клинические испытания при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), включая системную склеродермию, системную красную волчанку, синдром Шегрена и воспалительные миопатии. Вторым компонентом ИКТ является рецептор программируемой смерти 1 (programmed death-1; PD1), функция которого хотя и частично перекрещивается, но существенно отличается от таковой CTLA4 [4]. PD1 и его лиганды PDL1 (B-7; CD274) и PDL2 (B7-DC; CD273) предохраняют нормальные ткани от потенциально патогенных

$T_{\text{эфф}}$ за счет двух механизмов, являющихся интегральными компонентами периферической толерантности: способствуют развитию и функциональной активности $T_{\text{рег}}$ и напрямую подавляют функцию антиген-специфических $T_{\text{эфф}}$. Оба рецептора принадлежат к семейству B7, экспрессируются на активированных Т-клетках, уровень их экспрессии зависит от интенсивности и длительности ТКР-зависимой сигнализации, их активность регулируется идентичными внутриклеточными сигнальными молекулами, они подавляют пролиферацию Т-клеток, метаболизм глюкозы, синтез цитокинов и выживаемость Т-клеток. CTLA4 подавляет Т-клеточный иммунный ответ в ранней фазе, в первую очередь в лимфоидных тканях, в то время как PD1 – в поздней фазе и в периферических тканях. Кроме того, экспрессия CTLA4 наблюдается почти исключительно на Т-клетках, в то время как PD1 – не только на Т-клетках, но и на других клетках иммунной системы. Лиганд CTLA4 (CD28) присутствует на мембранах специализированных АПК, а лиганды PD1 (PDL1, PDL2) – на эпителиальных клетках, клетках сосудистого эндотелия и опухолевых клетках. В целом, PD1 активирует более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей, чем CTLA4. Гиперэкспрессия лигандов PD1 приводит к подавлению активности цитотоксических Т-клеток, что способствует инвазии опухолевых клеток.

Использование моноклональных антител против негативных регуляторных ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) является крупным достижением в лечении злокачественных новообразований в начале XXI в. [5]. В настоящее время для лечения разработано 6 ингибиторов ИКТ, эффективность которых при более чем 10 типах злокачественных новообразований (в первую очередь меланоме) доказано в многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и колеблется от 15 до 90% (см. таблицу). Однако, поскольку CTLA4 и PD1 контролируют активацию аутореактивных Т-клеток, ингибция этих ИКТ ассоциируется с развитием аутоиммунной

патологии [6], что определяется как «иммуноопосредованные нежелательные реакции» (ИОНР; immune related adverse events) [7–28] (рис. 2). В целом, частота ИОНР выше при использовании антител к CTLA4, чем к PD1/PDL1), и существенно возрастает на фоне комби-

нированной терапии соответствующими антителами. У некоторых пациентов развиваются множественные аутоиммунные реакции, затрагивающие несколько органов и систем, и тяжелые угрожающие жизни осложнения, требующие назначения высоких доз глюкокортикоидов (ГК),

а также базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП [29]. Остается неясным, влияет ли «агрессивность» терапии, а также тип ИОНР на противоопухолевый эффект ингибиторов ИКТ. Хотя для лечения ИОНР разработаны рекомендации (рис. 3), контролируемых исследований эффективности этой терапии не проводилось.

Учитывая высокую частоту аутоиммунных заболеваний в популяции (5–7%) и увеличение риска развития злокачественных новообразований [30], проблема ИОНР представляет большой интерес и привлекает представителей многих медицинских специальностей. Изучение характера аутоиммунных нарушений, индуцированных блокадой ИКТ, позволяет лучше понять механизмы развития аутоиммунных заболеваний человека в рамках концепции «второго удара», определяющего прогрессирование аутоиммунной патологии [31]. «Ревматические» НР на фоне лечения ингибиторами ИКТ изучены недостаточно, в целом их частота составляет около 7%, а спектр весьма широк и включает как неспецифические мышечно-скелетные симптомы (артралгии, миалгии, теносиновит), так и тяжелые формы ИВРЗ (васкулиты, миопатии и др.). С позиций ревматологии большой интерес представляет вопрос об эффективности и безопасности терапии ингибиторами ИКТ у пациентов с ИВРЗ, у которых на фоне этих болезней развились злокачественные новообразования. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении эффективности терапии, но у трети пациентов развивается обострение аутоиммунной патологии. Другой аспект этой проблемы связан с возможностью прогнозирования развития ИОНР. Известно, что аутоантитела обнаруживаются в сыворотках условно здоровых людей задолго до манифестации аутоиммунных заболеваний [32]. Однако может ли обнаружение аутоантител прогнозировать риск развития соответствующих ИОНР — не известно. Тем не менее не вызывает сомнения, что опыт, накопленный в ревматологии, может внести вклад в разработку стратегии профилактики и лечения

Спектр моноклональных антител, ингибирующих ИКТ

Препарат	Мишень	Показания	Год регистрации в США
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA4	Меланома (монотерапия) и в комбинации с Nivolumab	2011 2014
Tremelimumab	CTLA4	Злокачественная мезотелиома	2015
Pembrolizumab (Keytruda)	PD1	Меланома	2014
		Немелкоклеточный рак легкого	2015
		Лимфома Ходжкина	2017
		Рак головы и шеи	2017
		Уротелиальный рак	2017
		Гепатоклеточная карцинома	2017
		PD-1+ рак желудка	2017
		Аденокарцинома	2017
Nivolumab (Opdivo)	PD1	Меланома	2013
		Рак легкого	2014
		Лимфома Ходжкина	2015
		Рак головы и шеи	2016
		Уротелиальный рак	2017
		Гепатоклеточная карцинома	2017
Atezolizumab (Tecentriq)	PD1L	Уротелиальный рак	2016
		Немелкоклеточный рак легкого	2016
Durvalumab (Imfinzi)	PD1L	Уротелиальный рак	2017
Avelumab (Bavencio)	PD1L	Карцинома из клеток Меркеля	2017
		Уротелиальный рак	2017

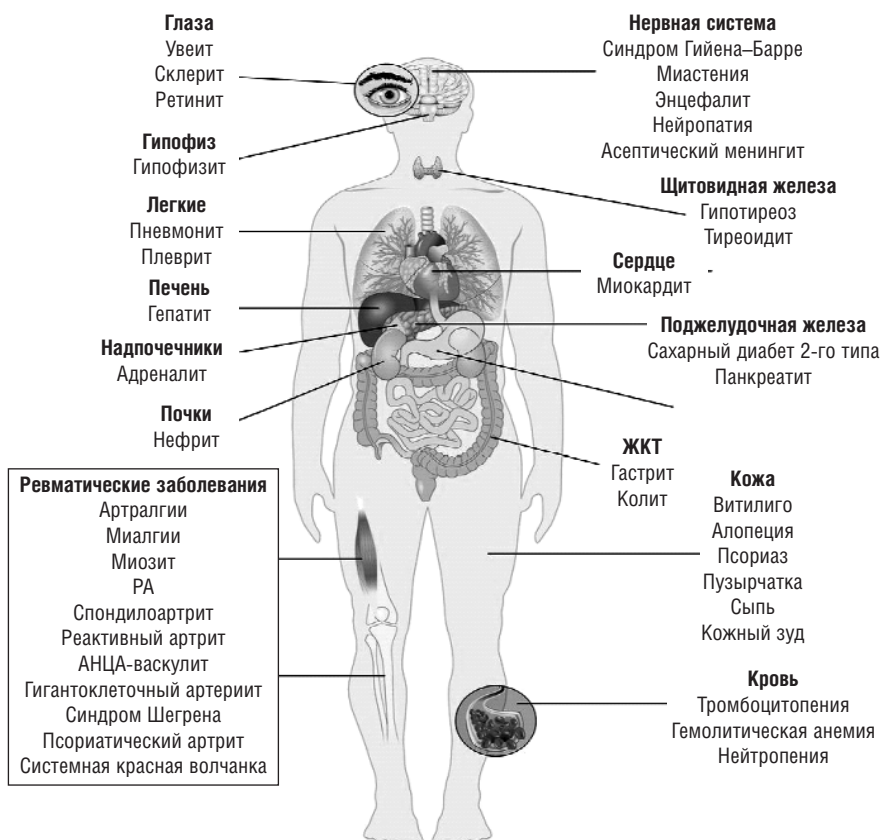


Рис. 2. Спектр ИОНР на фоне лечения ингибиторами ИКТ



Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунных ревматических проявлений ИОНР (по [16], в модификации). ПРЕД – преднизолон

ИОНР. Например, в недавних исследованиях было показано, что терапия моноклональными антителами к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумабом – эффективно контролирует течение артрита, возникшего на фоне применения ингибиторов ИКТ, и может быть хорошей альтернативной ГК [33]. В то же время применение моноклональных антител к ИЛ17 у пациентов с псориазом и болезнью Крона, развившимися на фоне применения ингибиторов PD1, может приводить к рецидивированию злокачественного новообразования [34]. Необходимо принимать во внимание, что лечение ингибиторами ФНО α позволяет повысить чувствительность клеток меланомы к ингибиторам ИКТ [35]. В то же время лечение абатацептом, вероятно, противопоказано, поскольку может снизить эффективность антител к CTLA4. Дальнейшие совместные иссле-

дования проблем аутоиммунной патологии при злокачественных новообразованиях будут иметь важное значение для прогресса как онкологии, так и ревматологии, а также для разработки новой, более эффективной и безопасной, стратегии лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228–33. doi: 10.1172/JCI178088
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–42. doi: 10.1038/nri3405
- Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522–41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
- Buchbinder EI, Desari A. CTLA-4 and PD-1 pathways. Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Amer J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239
- Padrol DM. The blockade on immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:252–64. doi: 10.1038/nrc3239
- June CH, Warshawer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med*. 2017 May 5;23(5):540–7. doi: 10.1038/nm.4321
- Cousin S, Italiano A. Molecular pathways: immune checkpoint antibodies and their toxicities. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4550–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2569
- Yost JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *Immunotargets Ther*. 2017;6:73–82. doi: 10.2147/ITTS126227
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024
- Kostine M, Rouxel L, Barnette T, et al; FHU ACRONIM. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship

- with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257
12. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO 3rd. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy – Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):65-78. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.007
 13. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2017;69:1751-63. doi: 10.1002/acr.23177
 14. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3(1):e000412. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000412
 15. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, et al. Review: immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheum*. 2017;69:687-99. doi: 10.1002/art.40043
 16. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist*. 2017;22:627-30. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0390
 17. Rutgers A, van den Brom RRH, Hospers GAP, et al. Systemic vasculitis developed after immune checkpoint inhibition. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec 1. doi: 10.1002/acr.23481
 18. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of CTLA-4. *Arthritis Rheum*. 2014;66:768-9. doi: 10.1002/art.38282
 19. De Velasco G, Bermas B, Choueiri TK. Autoimmune arthropathy and uveitis as complications of programmed death 1 inhibitor treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:556-7. doi: 10.1002/art.39406
 20. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209595
 21. Chan MM, Kefford RF, Carlino M, et al. Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastatic melanoma. *J Immunother*. 2015;38:37-9. doi: 10.1097/CJI.0000000000000060
 22. Law-Ping-Man S, Martin A, Briens E, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis induced by nivolumab in a patient with advanced lung cancer. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2087-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew281
 23. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114: E970-9. doi: 10.1073/pnas.1616848114
 24. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, et al. Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer*. 2016;4:36. doi: 10.1186/s40425-016-0139-8
 25. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1747-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211216
 26. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e254-7. doi: 10.1111/jdv.14011
 27. Garel B, Kramkimel N, Trouvin AP, et al. Pembrolizumab-induced polymyalgia rheumatica in two patients with metastatic melanoma. *Joint Bone Spine*. 2017;84:233-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.007
 28. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018 Jan 13. pii: S1568-9972(18)30010-7. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.003
 29. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2:1346-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
 30. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 July 12. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022
 31. Van der Vlist 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
 32. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies preceded clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
 33. 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;76(12):2061-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211560
 34. Esfahani K, Miller WH. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade. *N Engl J Med*. 2017;376:1989-91. doi: 10.1056/NEJMc1703047
 35. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, et al. TNF α blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun*. 2017;8(1):2256. doi: 10.1038/s41467-017-02358-7

Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»)

Гайдукова И.З.¹, Ребров А.П.², Коротаева Т.В.³, Дубинина Т.В.³,
Оттева Э.Н.⁴, Бадюкин В.В.⁵, Бочкова А.Г.⁶, Бугрова О.В.⁷, Годзенко А.А.⁵,
Дубиков А.И.⁸, Иванова О.Н.⁹, Лапшина С.А.¹⁰, Несмеянова О.Б.¹¹, Никишина И.П.³,
Раскина Т.А.¹², Румянцева О.А.³, Смирнов А.В.³, Ситало А.В.¹³, Эрдес Ш.Ф.³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁴КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶Медицинский центр «Агат», Егорьевск, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; ⁸Медицинский центр «САНАС», Владивосток, Россия; ⁹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ¹¹БУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹²ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово, Россия; ¹³МРОБОИ «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева», Москва, Россия
¹191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²410012 Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ³115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ⁵125993 Москва, ул. Барри-

В статье представлено определение ремиссии при аксиальных спондилоартритах (аксСпА), разработанное Экспертной группой по изучению спондилоартритов (ЭксСпА). В работе был использован принцип Дельфийского консенсуса. На первом этапе эксперты на основании данных анализа литературы и собственного клинического опыта предложили варианты определения ремиссии и способы ее оценки у больных аксСпА. На втором этапе путем анонимного голосования были отобраны варианты, получившие не менее 80% голосов, которые были приняты без дополнительного обсуждения. Варианты, получившие равное количество голосов, были пересмотрены, дополнительно обсуждены, после чего проведено повторное голосование с выбором окончательного их варианта.

В итоге обсуждения были сформулированы определения клинико-лабораторной и определяемой по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) ремиссии. Предложено выделять следующие варианты ремиссии при аксСпА: лекарственную и безлекарственную, клинико-лабораторную и МРТ-ремиссию, а также ремиссию с наличием и отсутствием структурных изменений опорно-двигательного аппарата по данным визуализирующих методов исследования. Были разработаны критерии клинико-лабораторной ремиссии и основные инструменты ее оценки, которые можно использовать в реальной клинической практике и в научных исследованиях.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; ремиссия; клинически значимое улучшение.

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):10–14.

REMISSION IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: DEFINITION AND EVALUATION TOOLS (RECOMMENDATIONS OF THE SPONDYLOARTHRITIS STUDY GROUP OF EXPERTS, ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «THE ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGY OF RUSSIA»)

Gaidukova I.Z.¹, Rebrov A.P.², Korotaeva T.V.³, Dubinina T.V.³,
Otteva E.N.⁴, Badokin V.V.⁵, Bochkova A.G.⁶, Bugrova O.V.⁷, Godzenko A.A.⁵,
Dubikov A.I.⁸, Ivanova O.N.⁹, Lapshina S.A.¹⁰, Nesmeyanova O.B.¹¹, Nikishina I.P.³,
Raskina T.A.¹², Rumyantseva O.A.³, Smirnov A.V.³, Sitalo A.V.¹³, Erdes Sh.F.³

The paper gives the definition of remission in axial spondyloarthritis (axSpA), which has been developed by the Spondyloarthritis Study Group of Experts. The work used the Delphi technique. At stage 1, based on the analysis of the data available in the literature and on their own clinical experiences, the experts proposed some variants of the definition of remission and ways of its evaluation in patients with axSpA. At Stage 2, the definitions that had received at least 80% of the votes via anonymous voting were selected and adopted without further discussion. Those that had received an equal number of votes were reconsidered and additionally discussed; then there was repeat voting, by choosing the final definition.

As a result of their discussion, the experts formulated the definitions of clinical laboratory and magnetic resonance imaging (MRI) remissions. They proposed the following remissions in axSpA: drug and drug-free, clinical laboratory, and MRI remissions, as well as a remission in the presence and absence of structural changes in the locomotor system, as evidenced by imaging techniques. Criteria for clinical laboratory remission and basic tools for its evaluation that can be used in real clinical practice and researches have been elaborated.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; remission; clinically significant improvement.

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: Definition and evaluation tools (recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia»). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):10–14 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-10-14>

кадная, 2/1; ⁶140300 Московская обл., Егорьевск, ул. Рязанская, 50; ⁷460000 Оренбург, ул. Советская, 6; ⁸690105 Владивосток, ул. Русская, 76; ⁹394066 Воронеж, Московский проспект, 151; ¹⁰420012 Казань, ул. Булгачева, 49; ¹¹454092 Челябинск, ул. Воровского, 70; ¹²650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ¹³107078 Москва, ул. Новая Басманная, 9/2-4, стр. 6

¹I.I. Mechnikov North-Western Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ³V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Institute for

Postgraduate Training of Health Professionals, Ministry of Health

of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ⁵Russian

Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry

of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁶Agat Medical Center,

Egor'yevsk, Moscow Region, Russia; ⁷Orenburg State Medical

University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia;

⁸ANAS Medical Center, Vladivostok, Russia; ⁹Voronezh

Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ¹⁰Kazan State

Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan,

Russia; ¹¹Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk,

Russia; ¹²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo,

Russia; ¹³Mutual Aid Society of Bechterew's Disease,

Moscow, Russia

¹⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015;

¹⁵112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; ¹⁶34A,

Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁷9, Krasnodarskaya

St., Khabarovsk 680009;

¹⁸2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ¹⁹50, Ryazanskaya St.,

Egor'yevsk, Moscow Region 140300; ²⁰6, Sovetskaya St.,

Orenburg 460000;

²¹76, Russkaya St., Vladivostok 690105; ²²151, Moskovsky

Prospect, Voronezh 394066;

²³49, Butlerov St., Kazan 420012; ²⁴70, Vorovsky St.,

Chelyabinsk 454092;

²⁵22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²⁶9/2-4, Novaya

Basmanaya St., Build. 6, Moscow 107078

Контакты: Инна Зурабьева
Гайдук; ubp1976@list.ru

Contact: Inna Gaidukova;
ubp1976@list.ru

Поступила 26.09.17

Спондилоартриты (СПА) — группа воспалительных заболеваний суставов, имеющих общие клинические, генетические и рентгенологические особенности [1]. В 2013 г. для СПА, включая анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА), группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) была предложена концепция «Тreat-to-Target» (Т2Т), или «Лечение до достижения цели», согласно которой основной целью терапии следует считать достижение ремиссии или, в качестве альтернативы, минимальной активности заболевания [2–7]. Концепция лечения до достижения цели основана на необходимости его изменения в случае, если, согласно данным регулярного мониторинга, ремиссия или минимальная активность СПА не достигнута.

Возможность достижения ремиссии показана во многих международных и отечественных исследованиях. Так, относительно недавно представлены результаты оценки эффективности стратегии Т2Т при раннем ПсА в рамках исследований ТИСОРА и РЕМАРКА, доказавших преимущество использования новой стратегии по сравнению со стандартным подходом. К первому году терапии у 70% больных группы «строгого наблюдения» была достигнута ремиссия и/или минимальная активность ПсА [8, 9]. Результаты исследования ТИСОРА были учтены при разработке последних рекомендаций EULAR (2015) по лечению ПсА, в которых ремиссия определена как «отсутствие любых клинических проявлений заболевания» и, при отсутствии ремиссии, терапию предложено изменять каждые 3–6 мес [10].

В отличие от ПсА, для аксиального СПА (аксСПА) исследований, посвященных оценке эффективности стратегии Т2Т, не проводилось, что связано в том числе и с отсутствием общепринятого определения ремиссии, минимальной активности заболевания, а также критериев ухудшения состояния (обострения) для аксСПА. В недавних рекомендациях Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS)/EULAR (2016) по лечению аксСПА цель терапии определена как «достижение наилучшего состояния качества жизни больных путем надежного контроля воспаления, предупреждения структурных повреждений, а также улучшения (нормализации) функции позвоночника и социальной адаптации больных» [7]. Действительно, определить понятие ремиссии при аксСПА очень сложно. Это связано с разнообразием его клинических проявлений, наличием большого числа инструментов их оценки, а также отсутствием прямых взаимосвязей между изменением клинических симптомов, лабораторных показателей, признаков острого воспаления по данным магнитно-резо-

нансной томографии (МРТ) и скоростью прогрессирования структурных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах (КПС) у одного и того же пациента [11–17].

Цель настоящей работы состояла в определении понятия «ремиссия при аксСПА» и инструментов ее оценки.

Поставленную задачу решали в два этапа, используя принципы Дельфийского консенсуса. Сначала 19 экспертов из экспертной группы по изучению СПА (ЭксПА) на основании данных анализа литературы и собственного клинического опыта предложили варианты определения ремиссии и способы ее оценки у больных аксСПА. Все поступившие предложения были обобщены и разосланы всем участникам ЭксПА для анонимного голосования. Предложения, получившие не менее 80% голосов, были приняты без дополнительного обсуждения. Варианты, получившие равное количество голосов, были пересмотрены, дополнительно обсуждены, после чего проведено повторное голосование с выбором окончательного их варианта.

В разработке определения ремиссии и методов ее оценки приняли участие 16 из 19 экспертов ЭксПА. В результате синтеза промежуточных вариантов, двух туров обсуждения и голосования были приняты следующие положения.

А. Определение ремиссии

1. Клинико-лабораторная ремиссия при аксСПА — отсутствие клинических проявлений заболевания (аксиальных, внеаксиальных и внескелетных признаков активности), сохраняющееся в течение 6 мес и более при наличии нормального уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч; *согласие 85,7%*).

2. МРТ-ремиссия — отсутствие активных очагов воспаления в позвоночнике и КПС по данным МРТ (*согласие 100%*).

В. Варианты ремиссии (см. рисунок)

3. Следует выделять лекарственную и безлекарственную ремиссии (*согласие 100%*).

4. Следует определять клинико-лабораторную и магнитно-резонансную ремиссии, а также их сочетание.

5. Выделение ремиссии с наличием и отсутствием структурных изменений опорно-двигательного аппарата по данным визуализирующих методов является возможным, но необязательным.

С. Клинико-лабораторные критерии ремиссии

• Значения индекса ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) $\leq 1,3$ (*согласие 80%*) [18].

- Значения индекса BASDAI $\leq 1,0$ (согласие 100%) [19].
- Продолжительность утренней скованности < 30 мин (согласие 83%).
- Отсутствие припухших суставов (согласие 75%).
- Отсутствие энтезитов (согласие 93%).
- Средние значения ночной боли в спине, оцениваемой по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), за последнюю неделю $\leq 1,0$ (согласие 83%).
- Средние значения боли в спине на протяжении последней недели $\leq 1,0$ по ЧРШ (согласие 92%).
- Отсутствие клинических и инструментальных признаков коксита (согласие 100%).
- Отсутствие активных внескелетных проявлений (увейта, аортита, кардита и т. д.; согласие 92%).
- Нормальные уровни СРБ и СОЭ (согласие 92%).

Комментарий к п. 1. В ходе определения клинико-лабораторной ремиссии эксперты наиболее остро обсуждали вопрос о ее продолжительности. Несмотря на то что ремиссия наступает в момент исчезновения всех признаков активности, большинству экспертов представляется преждевременным констатировать ремиссию сразу после исчезновения признаков активности. Было принято во внимание, что подтверждение ремиссии врачом является основанием для изменения режима терапии (например, увеличения промежутков между введениями ингибиторов фактора некроза опухоли α), что в условиях кратковременной ремиссии может привести к обострению заболевания. Поэтому решено ремиссию устанавливать только при стойком (≥ 6 мес) отсутствии признаков активности (согласие 85,7%), а к кратковременному их исчезновению относиться как к достижению низкой активности или нестойкой ремиссии.

Комментарий к п. 2. Активными очагами воспаления считают зоны отека костного мозга, определяемые в режиме подавления жира — STIR и/или T2 с контрастированием гадолинием (сакроилиит, передний или задний спондилит и др.). Поствоспалительные изменения (очаги жировой инфильтрации костного мозга) и структурные изменения (склероз, эрозии, частичный или полный анкилоз и др.) не являются признаками активного воспаления и поэтому не учитываются [20].

Комментарий к п. 5. В ходе двух последовательных голосований необходимость выделения ремиссии с наличием и отсутствием структурных изменений в позвоночнике и КПС поддержали 50% из всех голосовавших. При этом 92,7% экспертов считают желательным выполнение рентгенологической оценки прогрессирования заболевания, которую следует проводить не чаще чем 1 раз в 24 мес. Таким образом, оценка структурных изменений при аксСпА в реальной практике является необязательной, но желательной. Решение экспертов связано еще и с тем, что в перспективе выбор лекарственного препарата будет определяться не только его способностью подавлять активное воспаление, но и возможностью оказывать влияние на скорость образования структурных изменений.

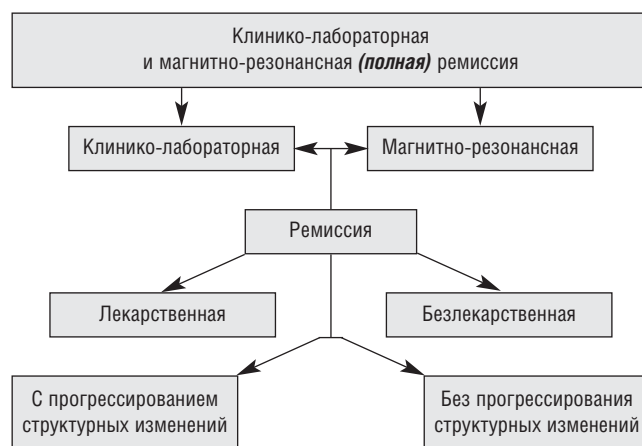
Комментарии к положению С

- При оценке индекса ASDAS рекомендовано рассчитывать ASDAS-СРБ. ASDAS-СОЭ учитывают только при отсутствии данных об уровне СРБ [18].

- При оценке припухших суставов у больных аксСпА достаточным является использовать счет 44 суставов. Вместе с тем констатация ремиссии невозможна при наличии воспаления суставов, не входящих в их число.

Ремиссия является понятием, сочетающим множество философских, этических и медицинских аспектов. Основные затруднения при разработке определения ремиссии связана с необходимостью решить, что является приоритетным для данного больного: **максимальное улучшение физического состояния** или **удовлетворенность своим текущим состоянием в течение длительного времени** [21, 22]. Так, пациент, достигший максимального улучшения и не имеющий признаков активности заболевания, может быть недоволен своим состоянием и чувствовать себя плохо из-за наличия структурных изменений в опорно-двигательном аппарате, ограничивающих повседневную и профессиональную деятельность (особенно при отсутствии возможности проведения оперативного лечения) [21, 22]. Неизвестно, следует ли считать его достигшим ремиссии. В то же время пациент, который полностью удовлетворен лечением и выражает готовность жить в настоящем состоянии до конца жизни, может иметь объективные признаки некупированного воспаления (повышение уровня СРБ, активные очаги воспаления по данным МРТ и т. д.) [20–22]. Вряд ли можно считать, что он достиг ремиссии [23]. В обоих случаях неясно, нужна ли коррекция терапии (ослабление или усиление).

Авторы статьи придерживаются мнения, что оптимальным является достижение ремиссии, соответствующей обоим условиям: пациенту должно стать лучше, и при этом он должен достичь удовлетворенности своим состоянием. В то же время необходима разработка критериев улучшения состояния, соответствующих понятию «ремиссия», так как оптимизация диагностики и раннего выявления аксСпА способствует уменьшению числа больных на поздних стадиях, не способных достичь удовлетворения своим состоянием даже при полном контроле активности заболевания из-за стойких функциональных нарушений. Считается, что именно у больных с рано диагностированным и активно леченным аксСпА может быть достигнута безлекарственная ремиссия [24, 25]. Поэтому лечение должно быть направлено в первую очередь на улучшение состояния.



Основные варианты ремиссии при аксСпА

Представленные в статье рекомендации продолжают серию работ группы ЭкСПА, направленных на достижение единообразия в понимании основных аспектов терминологии, классификации, подходов к лечению больных аксСПА, что должно привести к улучшению тактики ведения таких пациентов, предотвратить позднюю и некорректную модификацию лечения и способствовать оптимизации статистического анализа научных данных [1, 10, 26, 27].

Настоящая работа была направлена на упрощение определения ремиссии в повседневной практике и при проведении научных исследований. Безусловно, необходимо накопление дополнительных результатов большего числа исследований для определения оптимальной тактики ведения пациентов с аксСПА, достигших ремиссии,

особенно в ситуациях, когда клинические, лабораторные показатели, данные МРТ и рентгенографии изменяются разнонаправленно.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдеc 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. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860
3. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al; Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
4. Ward MM. Update on the American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network/Spondylitis Association of America axial spondyloarthritis treatment guidelines project. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):739-40. doi: 10.1007/s10067-014-2660-9
5. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(1):6-14. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.002
6. Van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563
7. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
8. Coates L, Moverley A, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*. 2015;386:2489-98.
9. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Каратеев ДЕ и др. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (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
10. Gossec L, Smolen J, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
11. Тайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48-51 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-48-51
12. Poddubny D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):807-18. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.005
13. Sieper J. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i93-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200798
14. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(8):935-46. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
15. Poddubny D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
16. Poddubny D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):363-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328352b7bd
17. Bennett N, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of Baseline Magnetic Resonance Imaging-Evident Sacroiliitis and HLA-B27 Status in Early Inflammatory Back Pain Predict Radiographically Evident Ankylosing Spondylitis at Eight Years. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024
18. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
20. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondy-

- loarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1958-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642
21. Danve A, Deodhar A. Treat to Target in Axial Spondyloarthritis: What Are the Issues? *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):22. doi: 10.1007/s11926-017-0648-6
22. Deodhar A, Kumthekar A, Dubreuil M. Minimal disease activity in axial spondyloarthritis: the need of the hour and a proposal for development. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Apr 3. doi: 10.1097/BOR.0000000000000387
23. Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Особенности клинических исследований при спондилоартритах (обзор литературы). Доктор.Ру. 2014;4(92):51-5 [Gaidukova IZ, Rebrov AP. Specific Features of Clinical Trials in Patients with Spondyloarthritis: Review of Literature. *Doctor.ru*. 2014;4(92):51-5 (In Russ.)].
24. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, et al. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb 16. doi: 10.1093/rheumatology/kew464
25. Carron P, Varkas G, Cypers H, et al; CRESPE investigator group. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPE study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb 17. pii: annrheumdis-2016-210775. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210775
26. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):67-74 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the Expert Spondyloarthritis Diagnosis and Treatment Group). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):67-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
27. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):75-9 [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79

Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг.

Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А.

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

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

Контакты:

Римма Михайловна Балабанова;
balabanova@iramn.ru

Contact:

Rimma Balabanova;
balabanova@iramn.ru

Поступила 01.12.17

Цель исследования — оценить динамику общей и первичной заболеваемости ревматическими заболеваниями (РЗ) по обращаемости в России за 2015–2016 гг.

Материал и методы. Анализ заболеваемости проведен на основании данных, представленных в отчетах Минздрава России о заболеваемости взрослого населения за 2015 и 2016 гг.

Результаты и обсуждение. Анализ заболеваемости взрослого населения России за 2015–2016 гг. по болезням костно-мышечной системы (БКМС) выявил некоторую тенденцию к снижению. Общее число зарегистрированных больных с этой патологией в 2016 г. составило 16,6 млн, что на 266 тыс. меньше, чем в 2015 г. Первичная заболеваемость БКМС за этот период снизилась на 55 тыс. Среди всей группы БКМС по профилю «Ревматология» в отчетах Минздрава имеются данные по шести нозологиям: ревматоидному артриту (РА), реактивным артропатиям (РеА), спондилопатиям (СП), системным поражениям соединительной ткани (СПСТ), остеоартритом (ОА) и остеопорозом (ОП). Самая высокая заболеваемость из группы РЗ приходится на ОА (4 350 465 случаев в 2015 г. с некоторым снижением в 2016 г. — 4 285 464 случая). Заболеваемость РА составила 50 905 и 76 823 случая, СП — 110 855 и 115 442, РеА — 50 905 и 76 823, СПСТ — 62 265 и 58 276, ОП — 155 107 и 155 624 (соответственно по годам). Самая низкая заболеваемость отмечена по ПсА — 18 069 и 19 229. По Российской Федерации за год регистрируется более 600 первичных случаев ОА на 100 тыс. взрослого населения, РА — 27,2, СП — 18,2, ОП — 10,2, РеА — 13,5; значительно меньше диагностируются СПСТ — 5,9 и ПсА — 2,84. Обращают на себя внимание значительные колебания общей и первичной заболеваемости как по федеральным округам, так и в пределах одного федерального округа, что трудно объяснить только климато-географическими факторами. Скорее всего, это связано с нехваткой квалифицированных ревматологов в отдельных субъектах Федерации. Кроме того, необходим контроль за правильностью постановки диагноза и шифрования в соответствии с МКБ-10.

Ключевые слова: заболеваемость общая и первичная; ревматические заболевания.

Для ссылки: Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21.

THE INCIDENCE OF MUSCULOSKELETAL DISEASES IN THE RUSSIAN FEDERATION OVER 2015–2016

Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A.

Objective: to assess trends in the overall and primary incidence of rheumatic diseases (RD) from by visit rates in Russia in 2015–2016.

Material and methods. The incidence rates were analyzed on the basis of the data presented in the reports of the Ministry of Health of Russia on adult mortality rates in 2015 and 2016.

Results and discussion. The analysis of adult morbidity rates associated with musculoskeletal diseases (MSDs) revealed a certain downward trend in Russia over 2015–2016. The total number of registered patients with this pathology in 2016 amounted to 16.6 million people, which were 266 thousand people less than in 2015. The primary incidence of MSDs showed a decline by 55 thousand people in this period. The reports of the Ministry of Health indicate that the entire group of patients with MSDs in the section «Rheumatology» has data on six nosological entities: rheumatoid arthritis (RA), reactive arthropathies (RAP), spondylopathies (SP), systemic connective tissue disease (SCTD), osteoarthritis (OA), and osteoporosis (OP). In the RD group OA accounted for the highest incidence rates (4,350,465 cases in 2015 with some reduction (4,285,464 cases) in 2016). In 2015 and 2016, the incidence of RA was 50,905 and 76,823 cases; that of SP was 110,855 and 115,442 cases; that of RAP was 50,905 and 76,823 cases; that of SCTD was 62,265 and 58,276 cases; that of OP was 155,107 and 155,624 cases, respectively. psoriatic arthritis (PsA) accounted for the lowest incidence rates (18,069 and 19,229 cases). The Russian Federation annually registers more than 600 primary cases of OA per 100,000 adult population; less frequent were RA (27.2), SP (18.2), OP (10.2), and RAP (13.5); SCTD and PsA were much less diagnosed (5.9 and 2.84, respectively). Noteworthy are significant variations in the overall and primary incidence in both federal districts and one federal district, making it difficult to attribute only to climatic and geographical factors. This is most likely to be associated with a shortage of trained rheumatologists in individual subjects of the Russian Federation. In addition, it is necessary to monitor the correctness of the diagnosis and its encoding in accordance with ICD-10.

Keywords: overall and primary incidence; rheumatic diseases.

For reference: Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):15–21 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>

Болезни костно-мышечной системы (БКМС), согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), объединяют большое число нозологических форм и синдромов, которые вызваны поражением структур опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического характера. БКМС занимают важное место в структуре заболеваемости населения страны. Общеизвестны большие социально-экономические потери, которые несет общество в связи с постоянно страдающими и рано инвалидизирующимися больными БКМС. Мониторинг показателей общей и первичной заболеваемости позволяет оценить ее динамику для планирования организации медицинской помощи больным.

Цель настоящей работы — анализ общей и первичной заболеваемости взрослого населения по основным ревматическим заболеваниям (РЗ) в Российской Федерации и ее федеральных округах (ФО) за 2015–2016 гг.

Материал и методы

Из отчетов по заболеваемости взрослого населения России за 2015–2016 гг. получена информация о числе больных, отнесенных к группе страдающих БКМС. В статистических отчетах Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) о заболеваемости населения из всех БКМС представлены лишь 9, в том числе по профилю «Ревматология» — лишь шесть: ревматоидный артрит (РА), реактивные артропатии (РеА), спондилопатии (СП), системные поражения соединительной ткани (СПСТ), остеоартриты (ОА), остеопорозы (ОП). Следует отметить, что эти данные отражают лишь заболеваемость по обращаемости в лечебные учреждения на основании учетных форм №12. В разработку включены данные об общем числе зарегистрированных в соответствующем году больных, что отражает общую заболеваемость или распространенность, и больных с впервые выявленным заболеванием (первичная заболеваемость или выявляемость РЗ). Анализ проведен по заболеваемости РЗ в России в целом и 9 ФО: Центральном (ЦФО), Северо-Западном (СЗФО), Южном (ЮФО), Северо-Кавказском (СКФО), Приволжском (ПФО), Уральском (УФО), Сибирском (СФО), Дальневосточном (ДВФО), Крымском (КФО).

Результаты и обсуждение

Динамика заболеваемости по всей группе БКМС в России представлена в табл. 1. В 2016 г. всего зарегистрировано 16 млн 618 тыс. взрослых с БКМС, что на 266 426 меньше, чем в 2015 г. Снижение заболеваемости БКМС произошло практически по всем ФО, за исключением ЮФО. К сожалению, по КФО за 2016 г. данные не представлены, но есть данные по Республике Крым и г. Севастополю, которые мы использовали для сравнения по КФО за 2016 г. Число больных с впервые установленным диагнозом БКМС было в 2016 г. меньше на 55 286 по сравнению с предыдущим годом. Незначительное повышение этого показателя к 2016 г. было в СЗФО, ЮФО, СКФО и СФО.

РЗ из общего числа БКМС, зарегистрированных в лечебных учреждениях России, составляют лишь треть (29,4%), причем 87,4% из них приходится на ОА. Общая заболеваемость РЗ взрослого населения России по обращаемости представлена в табл. 2, из которой следует, что за анализируемый период по России отмечается прирост по

всем нозологиям, за исключением СПСТ и ОА. В ФО различия по числу зарегистрированных больных более выражены: по РА — от 77 тыс. в ПФО до 4,5 тыс. в КФО; по РеА — от 11,7 тыс. в ПФО до 0,5 тыс. в КФО; по СП — от 22 тыс. в ЦФО до 7 тыс. в ДВФО; по псориатическому артриту (ПсА) — от 4,9 тыс. в ЦФО до 0,5 тыс. в ДВФО; по СПСТ — от 18,7 тыс. в ПФО до 2,9 тыс. в ДВФО; по ОА — от 1 млн в ЦФО до 143 тыс. в ДВФО; по ОП — от 45 тыс. в ЦФО до 6 тыс. в ДВФО.

В связи с тем что численность населения в ФО существенно различается, дальнейший анализ проведен по общей и первичной заболеваемости из расчета на 100 тыс. населения, что позволяет более корректно сравнить эти данные по регионам (табл. 3).

Заболеваемость (распространенность) РЗ в регионах России не однозначна. В ЦФО отмечаются более высокие показатели в сравнении с общероссийскими лишь по ОП. По всем остальным они ниже, особенно по РеА. В СЗФО высоки показатели заболеваемости по РА, СПСТ, ОП и особенно по ОА. ЮФО отличился резким ростом СП — почти в 2 раза по сравнению с предыдущим годом, но низкой распространенностью ОП. В СКФО высокая заболеваемость РеА, СП, ПсА, но ниже общероссийской — СПСТ, ОА и ОП. В ПФО выше общероссийской заболеваемость по РА, СПСТ, ОА, но ниже — ПсА и ОП. В УФО в 2016 г. на порядок возросла заболеваемость РеА. В СФО выше общероссийской заболеваемость СП, ОА, ОП, но очень низка по ПсА. Практически такая же ситуация в ДВФО. В КФО в 2015 г. отмечена высокая заболеваемость СП, ниже общероссийской она по РА, РеА, СПСТ и особенно по ОА и ОП.

Мы провели анализ заболеваемости по 7 ревматическим нозологиям в субъектах Федерации и выявили существенные различия. Наиболее частым из аутоиммунных заболеваний является РА, заболеваемость которым по России составляет 253,7 на 100 тыс. взрослых. Заболеваемость РА выше 300 на 100 тыс. населения в 2016 г. была в Ивановской (322,1), Орловской (343,6) областях ЦФО; Архангельской (309,5), Мурманской (378,8), Новгородской (492,8) областях, республиках Карелия (371,3), Коми (373,7) и Ненецком автономном округе (365,0) СЗФО; Республике Дагестан (304,9) СКФО; республиках Башкортостан (402,4), Марий Эл (353,8), Мордовия (372,1), Татарстан (450,5), Пермском крае (365,1), Кировской (315,3), Оренбургской (330,4), Самарской (308,7), Ульяновской (333,9) областях ПФО; Курганской (330,6) и Тюменской (423,1) областях УФО; республиках Алтай (374,4), Тыва (367,3), Хакасия (331,4), Алтайском (338,2) и Забайкальском (308,3) краях и Томской области (414,4) СФО; Республике Саха (Якутия) (523,7) и Магаданской области (430,1) ДВФО.

Заболеваемость РеА на 100 тыс. населения очень низкая, по сравнению с общероссийской (65,4 в 2016 г.),

Таблица 1 Число зарегистрированных взрослых с БКМС по России за 2015–2016 гг.

Заболеваемость	2015 г.	2016 г.
Общая	16 884 445/ 14 342,9	16 618 019/ 14 139,4
Первичная	3 355 587/ 2 850,5	3 300 300/ 2 808,0

Примечание. В числителе — общее число зарегистрированных больных, в знаменателе — на 100 тыс. взрослого населения.

в Ивановской (9,5), Липецкой (5,8), Тамбовской (5,9) областях и г. Москве (1,1) ЦФО; Псковской (7,1) области СЗФО; Республике Адыгея (1,7) ЮФО; Карачаево-Черкесской Республике (11,4) СКФО; Амурской (11,3) области ДВФО и г. Севастополе (15,7) КФО. В то же время создается впечатление о ситуации, близкой к эпидемиологической, например, в Калужской области, в которой в 2015 г. было 19,8 больных РеА на 100 тыс. населения, а в 2016 г. — 264,6, или в Свердловской области — 43,3 и 943,9 соответственно. В Республике Марий Эл, напротив, отмечается снижение со 120,5 в 2015 г. до 84,4 в 2016 г., в Самарской области — со 129,7 до 8,9, Республике Бурятия — с 475,3 до 43,7, Чукотском автономном округе — со 153,9 до 50,6. Высокой заболеваемость РеА остается в Новгородской области (143,5 и 133,2), республиках Дагестан (265,0 и 283,8), Северная Осетия-Алания (165,4 и 125,5), Чеченской (129,7 и 116,9), Тыва (172,7 и 178,9 соответственно по годам).

Заболеваемость СП в России составила в 2016 г. 98,2. Существенное ее превышение по ЦФО отмечено во Владимирской (116,0), Воронежской (126,6), Орловской (120,0), Смоленской (108,4), Тверской (263,5) областях. В остальных регионах она ниже общероссийской, особенно в Ивановской области (14,8). В СЗФО превышение заболеваемости имело место в 4 регионах: Республике Коми (122,3), Калининградской (159,7), Ленинградской (137,3), Псковской (194,0) областях. В этих регионах она мало отличалась от предыдущего года, лишь

в Псковской области выросла более чем в 2 раза — с 94,7 до 194. В СКФО в Республике Дагестан заболеваемость СП была высока — 259,1, а в Чеченской Республике — в 4 раза превышала общероссийскую (429,4). По ПФО незначительное превышение заболеваемости СП отмечено в Пермском крае (111,2) и Ульяновской области (100,5), существенное превышение в 4 регионах — республиках Марий Эл (325,2), Мордовия (182,9), Татарстан (148,7), Чувашской (193,0). В УФО лишь в Ямало-Ненецком автономном округе повышена заболеваемость СП (131,5). В СФО в 5 регионах заболеваемость СП превышала общероссийскую: в Республике Тыва (182,9), Алтайском крае (145,4), Иркутской (111,0), Кемеровской (121,8) и Омской (200,1) областях. В ДВФО высокая заболеваемость СП была в Республике Саха (Якутия) (273,2), Магаданской области (113,5), Чукотском автономном округе (215,9), а в Камчатском крае она выросла за 2 года с 60,1 до 722,9. В КФО заболеваемость СП в 2015 г. высокая в Республике Крым (401,5) с ростом к 2016 г. (422,2), но низкая в г. Севастополь.

Заболеваемость ПсА самая низкая в РФ среди РЗ — 16,36 на 100 тыс. взрослого населения. В ЦФО повышена заболеваемость ПсА в Белгородской (34,4), Владимирской (21,9), Воронежской (27,49), Курской (28,9), Рязанской (39,87) и Тульской (33,08) областях, в 5 регионах — низкая: в Брянской (8,7), Ивановской (4,36), Калужской (4,57), Костромской (8,4), Московской (8,5) областях и в г. Москве (11,04). В остальных регионах наблюдаются

Таблица 2 Общая заболеваемость РЗ по ФО за 2015–2016 гг.

Регион	Заболевание						
	РА	РеА	СП	ПсА	СПСТ	ОА	ОП
Россия в целом:							
2015 г.	290 334	50 905	110 855	18 069	62 265	4 350 465	155 107
2016 г.	298 221	76 823	115 442	19 229	58 276	4 285 464	155 624
ЦФО:							
2015 г.	65 881	6168	22 928	4535	12 763	1 143 731	45 194
2016 г.	67 886	7687	22 480	4974	12 815	1 140 861	45 731
СЗФО:							
2015 г.	32 014	4196	10 634	1715	6505	601 592	16 653
2016 г.	32 565	3998	10 998	2041	7256	575 447	18 452
ЮФО:							
2015 г.	21 724	4534	6845	1369	5463	360 904	6638
2016 г.	27 505	4613	14 627	1896	6678	410 122	7163
СКФО:							
2015 г.	16 121	9287	13 238	4317	2181	133 834	6027
2016 г.	15 983	10 539	12 137	4018	2094	145 128	7115
ПФО:							
2015 г.	76 952	11 737	20 856	2567	18 734	972 711	20 727
2016 г.	77 883	8392	22 263	3002	12 386	918 662	19 984
УФО:							
2015 г.	24 929	3189	6881	1344	4754	303 194	14 541
2016 г.	26 245	34 195	8488	1594	5298	307 703	13 301
СФО:							
2015 г.	35 029	8766	16 406	1424	7926	634 021	35 112
2016 г.	37 218	5352	16 585	976	8557	628 923	34 344
ДВФО:							
2015 г.	12 499	2320	5995	552	2909	147 520	6465
2016 г.	12 262	1920	7069	624	2851	143 155	6123
КФО:							
2015 г.	4514	550	6345	204	678	37 257	411
2016 г.	3898	486	6523	392	516	29 673	400

незначительные отклонения от общероссийских показателей. В СЗФО отмечено повышение показателя в республиках Карелия (52,57), Коми (44,05), Ненецком автономном округе (59,27). Очень низкая заболеваемость ПсА в Вологодской (4,23), Ленинградской (8,87) и Псковской (3,76) областях. В ЮФО заболеваемость ПсА близка к общероссийской. Обращают на себя внимание очень высокие показатели заболеваемости ПсА в республиках Дагестан (105,3) и Кабардино-Балкария (101,16) СКФО и, напротив, очень низкие в г. Севастополь (0,58). Такая разнополярность показателей, скорее всего, свидетельствует о дефектах диагностики поражения суставов у больных с псориазом — либо гипер-, либо гиподиагностике.

СПСТ объединяют несколько аутоиммунных заболеваний, достаточно трудно диагностируемых без хорошей подготовки врача по профилю «Ревматология». Показатели заболеваемости СПСТ по России незначительно снизились в 2016 г. (49,6) по сравнению с предыдущим годом (52,9). В ЦФО ниже общероссийской заболеваемость по СПСТ в Брянской (26,7), Тамбовской (23,8), Тверской (29,7) областях и в Москве (25,7). Выше общероссийских — во Владимирской (72,9), Курской (61,4), Орловской (83,9), Смоленской (69,1), Ярославской (59,9) областях. Очень высока заболеваемость в Липецкой области — 111,7 в 2015 г. и 123 в 2016 г. Более чем в два раза выросла заболеваемость СПСТ в Ивановской области — с 13,3 до

31,3. В СЗФО сохраняется высокой заболеваемость СПСТ в Ненецком автономном округе (93,8 и 90,5) и Санкт-Петербурге (81,4 и 77,7). Резко возросли показатели в Калининградской области — с 28,6 до 115,7. В остальных регионах СЗФО резких отклонений показателей от средних по России не отмечено. В ЮФО только в Ростовской области заболеваемость выше средней по России — 94,8, в остальных субъектах — ниже. В СКФО заболеваемость СПСТ также низкая с колебаниями от 22,9 в Республике Северная Осетия-Алания до 43,1 в Кабардино-Балкарии. В ПФО показатели заболеваемости СПСТ близки к общероссийским с небольшими колебаниями. Следует отметить резкое снижение за год показателей в Оренбургской области — с 341,3 до 54,2, а также в Ульяновской — со 190,0 до 88,6. В СФО только в Республике Тыва очень высокие показатели заболеваемости СПСТ — 132,7 в 2015 г. и 193,9 в 2016 г., повышены — в республиках Алтай (68,7), Хакасия (70,6), Алтайском (83,7) и Забайкальском (65,4) краях. В ДВФО отмечается полярность показателей в трех субъектах Федерации: в Республике Саха (Якутия) (91,2) и Приморском крае (77,6), где заболеваемость СПСТ повышена, и в Еврейской автономной области, где она, напротив, низкая — 14,8.

Самое большое число пациентов в России страдает ОА — 3646,3 на каждые 100 тыс. взрослых. К сожалению, в статистических отчетах нет данных о первичном ОА, который по патогенезу в настоящее время можно с пол-

Таблица 3 Заболеваемость РЗ в России за 2015–2016 гг. из расчета на 100 тыс. взрослого населения

Регион	Заболевание						
	РА	РсА	СП	ПсА	СПСТ	ОА	ОП
Россия в целом:							
2015 г.	246,6	43,2	94,2	15,35	52,9	3695,6	131,8
2016 г.	253,7	65,4	98,2	16,36	49,6	3646,3	132,4
ЦФО:							
2015 г.	203,2	19,0	70,7	13,99	39,4	3528,1	139,4
2016 г.	209,5	23,7	69,4	15,35	39,6	3521,3	141,1
СЗФО:							
2015 г.	280,5	36,8	93,2	15,03	57,0	5271,2	145,9
2016 г.	286,1	35,1	96,6	17,93	63,7	5055,5	162,1
ЮФО:							
2015 г.	191,8	40,0	60,4	12,08	48,2	3185,7	58,6
2016 г.	208,3	34,9	110,8	14,36	50,6	3105,4	54,2
СКФО:							
2015 г.	227,8	131,2	187,0	61,0	30,8	1891,0	85,2
2016 г.	225,2	148,5	171,0	56,62	29,5	2045,2	100,3
ПФО:							
2015 г.	322,3	49,2	87,4	10,75	78,5	4074,4	86,8
2016 г.	327,3	35,3	93,6	12,62	52,1	3860,6	84,0
УФО:							
2015 г.	257,7	33,0	71,1	13,9	49,1	3134,6	150,3
2016 г.	271,9	354,2	87,9	16,51	54,9	3187,6	137,8
СФО:							
2015 г.	231,2	57,9	108,3	9,4	52,3	4184,9	231,8
2016 г.	246,3	35,4	109,8	6,46	56,6	4162,0	227,3
ДВФО:							
2015 г.	254,8	47,3	122,2	11,25	59,3	3007,3	131,8
2016 г.	251,0	39,3	144,7	12,77	58,3	2929,8	125,3
КФО:							
2015 г.	239,0	29,2	337,3	10,84	36,0	1980,4	21,8
2016 г.	224,7	23,6	237,7	25,4	36,0	1838,1	22,1

ной ответственностью отнести к иммуновоспалительным заболеваниям. Анализ по ФО показал, что в половине субъектов ЦФО заболеваемость ОА превышает общероссийскую, включая Белгородскую (5028,0), Брянскую (4147,1), Владимирскую (4567,7), Липецкую (4645,5), Орловскую (4282,4), Тверскую (4021,0), Тульскую (4717,2) области. Ниже общероссийских показатели в Ивановской (2466,0), Костромской (2075,7), Курской (2231,7), Московской (2482,7), Ярославской (2975,4) областях. В СЗФО самая высокая заболеваемость по ОА в Санкт-Петербурге (7385,4), самая низкая — в Ленинградской области (2282,5). Выше общероссийских показатели заболеваемости ОА в республиках Карелия (4779,6), Коми (5264,0), в Архангельской (4173,8), Мурманской (4835,1), Псковской (4325,6) областях и Ненецком автономном округе (5212,6). В ЮФО заболеваемость ОА ниже общероссийской, за исключением Ростовской области (4062,3). Низкая заболеваемость ОА в республиках СКФО, особенно в Чеченской Республике — 912,6. В остальных регионах заболеваемость ОА практически вдвое ниже общероссийской. В ПФО в 5 субъектах заболеваемость ОА более 4 тыс. на 100 тыс. населения: в республиках Башкортостан (4057,3), Удмуртия (4353,4), Чувашия (5406,2), Пермском крае (4168,8) и Ульяновской области (4153,6). В УФО во всех субъектах заболеваемость ОА ниже общероссийской. В СФО выше общероссийской заболеваемость ОА была в Алтайском (6098,6), Красноярском (4281,2) краях, Иркутской (4556,0), Кемеровской (4289,1) областях. Ниже общероссийской — в Республике Тыва (2232,5), Забайкальском крае (2725,6). В ДВФО заболеваемость ОА была выше в Магаданской области (4097,9), самая низкая — в Еврейской автономной области — 1256,1. В КФО она составляла 1838,05, что вдвое ниже общероссийской.

Заболеваемость ОП в России составляет 132,4 на 100 тыс. взрослого населения. Эти показатели вызывают сомнение. Во-первых, следует учесть тот факт, что ОП развивается практически у всех лиц старшей возрастной категории, во-вторых, отмечаются резкие колебания заболеваемости в пределах одного ФО. Скорее всего, низкая заболеваемость ОП во многих субъектах Федерации связана с отсутствием возможности диагностики болезни. В ЦФО высокая заболеваемость ОП во Владимирской (251,6), Воронежской (192,4), Ивановской (171,5), Тульской (240,6), Ярославской (196,9) областях и Москве (216,1). В остальных 12 субъектах она значительно ниже — от 19,5 в Белгородской области до 65,1 в Костромской области. В СЗФО в половине субъектов высокая заболеваемость ОП: в республиках Карелия (212,6), Коми (145,7), Ненецком автономном округе (271,4), Вологодской (177,0), Новгородской (291,0) областях и Санкт-Петербурге (243,8). В остальных субъектах она более чем в два раза ниже общероссийской. В ЮФО крайне низкая заболеваемость ОП — от 10,8 в Республике Калмыкия до 59 в Краснодарском крае и Ростовской области. В СКФО очень высокие показатели в Чеченской Республике (314,8), в остальных они в два раза ниже общероссийских. В ПФО только в Кировской области высокая заболеваемость ОП (247,1), в остальных — ниже общероссийской. В СФО ситуация противоположная: лишь в трех субъектах низкие показатели — в Республике Хакасия (84,5), Забайкальском крае (75,1), Новосибирской области (86,1), в остальных — выше общероссийских,

особенно в Республике Тыва (460,5) и Омской области (746,9). Низкая заболеваемость ОП в КФО — 22,1.

Показатели первичной заболеваемости РЗ в России по ФО представлены в табл. 4, из которой следует, что за год по каждому РЗ диагностируется и регистрируется различное количество заболевших в расчете на 100 тыс. взрослых жителей в регионе. По России в целом за год регистрируется более 600 первичных случаев ОА на 100 тыс. взрослого населения, по остальным РЗ значительно меньше: РА — 27,2; СП — 18,2; ОП — 10,2; РеА — 13,5; значительно меньше диагностируются СПСТ — 5,9 и ПсА — 2,84. При анализе первичной заболеваемости РА существенных различий по ФО не отмечено. Некоторое превышение общероссийских показателей отмечается в СЗФО, ЮФО, СКФО и ПФО. Первичная заболеваемость РеА низкая в ЦФО, ЮФО и КФО, существенно повышена она в СКФО. В СКФО также высока первичная заболеваемость по СП, но особенно высокие значения этого показателя зафиксированы в КФО. Первичная заболеваемость ПсА значительно повышена в СКФО и повысилась в КФО в 2016 г. В КФО первичная заболеваемость по СПСТ ниже, чем в других ФО. ОА чаще диагностируется впервые в СЗФО, ЮФО, ПФО и особенно в СФО, реже — в СКФО, ДВФО и КФО. Низкая первичная заболеваемость ОП отмечена в ЮФО и особенно в КФО.

Как ни странно, самой низкой по ЦФО первичная заболеваемость РА оказалась в Москве (10,2). Во Владимирской (14,9), Воронежской (15,1), Курской (15,9) областях она ниже общероссийской и вдвое повышена по сравнению с ней в Рязанской области (55,0). По СЗФО повышение этого показателя отмечено в Мурманской (47,0), Псковской (45,5) и особенно в Новгородской (91,3) областях. В ЮФО повышение было в Краснодарском крае (45,1), снижение — в Волгоградской области (12,0), Республике Калмыкия (8,0), в остальных регионах отличия от среднероссийского уровня были незначительны. В СКФО превышение средней по России первичной заболеваемости РА отмечено в Чеченской Республике (75,0), в остальных субъектах она ниже общероссийской. В ПФО первичная заболеваемость РА была выше средней в республиках Башкортостан (36,5), Марий Эл (45,9), Мордовия (56,9), Татарстан (45,0); в Чувашской Республике (13,9), Кировской (18,8) и Саратовской (12,4) областях она, напротив, значительно ниже общероссийской. В УФО только в Ямало-Ненецком автономном округе этот показатель выше среднего (39,1). В СФО в Алтайском крае первичная заболеваемость РА была выше (43,4), а в Республике Бурятия (19,8) и Омской области (18,8) — ниже средней. В ДВФО впервые диагноз РА чаще ставился в Республике Саха (Якутия) (54,1), Камчатском крае (47,6), Еврейской автономной области (49,7) и Чукотском автономном округе (53,3), реже — в Приморском крае (10,7), Сахалинской (13,2) и Амурской (17,5) областях. В КФО частота первичных случаев РА составляла 25,1 на 100 тыс., что близко к общероссийским показателям.

Первичная заболеваемость РеА в ЦФО была низкой практически по всем регионам (особенно в Москве — 0,8) за исключением Орловской области (23,2). В СЗФО ее повышение отмечалось в трех регионах — в республиках Карелия (38,1), Коми (28,7) и Новгородской области (29,6), существенно снижена она в Калининградской

(3,4), Ленинградской (5,0), Псковской (4,5) областях и Санкт-Петербурге (9,2). Во всех субъектах ЮФО первичная заболеваемость РеА была значительно ниже общероссийской. В СКФО она была крайне высока в Дагестане (119,1) и Северной Осетии-Алании — 107,9, несколько меньше — в Чеченской (39,1) и низкой — в Карачаево-Черкесской (5,0) республиках. В ПФО ее повышение отмечено в республиках Марий Эл (55,6), Мордовия (30,8), Чувашия (30,9) и Пензенской области (30,3). В остальных регионах она низкая. В УФО повышения данного показателя не было. В СФО первичная заболеваемость РеА повышена в республиках Тыва (40,6) и Хакасия (38,1), в остальных регионах она либо близка к общероссийской, либо ниже. В ДВФО выше общероссийских были показатели в Республике Саха (Якутия) (26,5), Камчатском крае (38,5) и Сахалинской области (28,9), в остальных регионах — ниже общероссийских. В КФО отмечалась низкая первичная заболеваемость РеА в Севастополе (4,1).

Первичная заболеваемость СП в ЦФО была повышена в Смоленской (50,5), Тверской (32,5) и Ярославской (25) областях, в остальных она ниже общероссийской, крайне низка в Ивановской области (1,8). В СЗФО повышение данного показателя было в четырех субъектах: Вологодской (30,6), Калининградской (27,9), Новгородской (32,6) и Псковской (22,4) областях. Снижение отмечалось в Мурманской области (5,7) и Санкт-Петербурге (4,1).

В целом по ЮФО первичная заболеваемость СП соответствовала общероссийской, но в республиках Адыгея (3,9), Калмыкия (4,7) и в Волгоградской области (8,9) она была ниже средней. В СКФО резко выделялась Чеченская Республика, в которой первичная заболеваемость очень высока (215), значительно ниже — в Республике Дагестан (77,5). Низкие показатели получены в республиках Карачаево-Черкессия (3,3) и Северная Осетия-Алания (7,2). В ПФО высокая первичная заболеваемость СП была в республиках Марий Эл (93,6) и Мордовия (57,2), в остальных регионах ниже общероссийской. В УФО резких колебаний показателя не было. В СФО первичная заболеваемость СП повышена в трех регионах — Республике Бурятия (26,7), Алтайском крае (33,5), Иркутской области (26,1). В остальных она ниже общероссийской. В ДВФО только в Республике Саха (Якутия) показатель был выше общероссийского (31,5). Обращает на себя внимание высокая первичная заболеваемость СП в КФО—118, но она низкая в г. Севастополь (6,7).

ПсА редко диагностируется по всем ФО. Исключение составляют Рязанская (7,97), Тульская (10,12) области ЦФО и Хабаровский край (9,51) ДВФО. Обращает на себя внимание ситуация в СКФО, где в двух республиках первичная заболеваемость ПсА оказалась чрезвычайно высокой — 36,59 в Дагестане и 30,47 в Кабардино-Балкарии.

Таблица 4 Первичная заболеваемость основными РЗ взрослого населения России в 2015–2016 гг. из расчета на 100 тыс. взрослого населения

Регион	Заболевание						
	РА	РеА	СП	ПсА	СПСТ	ОА	ОП
Россия в целом:							
2015 г.	27,9	14,9	17,0	3,05	6,3	675,7	19,5
2016 г.	27,2	13,5	18,2	2,84	5,9	683,4	19,2
ЦФО:							
2015 г.	20,8	5,5	10,1	1,90	4,9	578,0	18,8
2016 г.	22,8	5,1	10,7	2,01	4,7	580,2	18,1
СЗФО:							
2015 г.	32,7	14,0	12,1	1,85	7,1	743,7	21,3
2016 г.	31,3	12,9	13,5	2,41	7,8	774,1	23,9
ЮФО:							
2015 г.	30,1	15,1	10,8	1,39	6,1	644,6	10,7
2016 г.	30,6	9,8	27,3	2,05	6,0	712,6	10,5
СКФО:							
2015 г.	30,8	62,1	58,6	22,32	5,6	328,6	12,6
2016 г.	29,6	56,7	57,1	16,85	4,4	384,2	12,6
ПФО:							
2015 г.	35,3	15,4	15,1	2,06	7,3	772,9	13,9
2016 г.	29,3	14,4	15,3	1,73	6,0	713,3	13,4
УФО:							
2015 г.	24,8	10,1	11,8	1,48	6,3	641,8	18,8
2016 г.	26,0	11,2	16,1	2,33	5,5	646,8	21,0
СФО:							
2015 г.	27,4	14,6	16,3	1,75	6,2	985,0	39,3
2016 г.	26,9	13,7	17,4	1,06	6,5	979,4	35,6
ДВФО:							
2015 г.	24,6	20,4	15,5	2,02	8,7	434,7	15,1
2016 г.	25,5	16,8	14,1	2,66	6,3	454,3	15,3
КФО:							
2015 г.	25,2	6,2	98,8	1,44	2,8	376,3	6,6
2016 г.	25,2	5,0	118,1	4,85	3,0	339,5	7,1

В России частота впервые выявленных СПСТ составила 5,9 на 100 тыс. населения. Превышение этого показателя в ЦФО отмечалось в Калужской (11,6), Липецкой (20,3), Смоленской (13,8) и Ярославской (12,9) областях. В остальных регионах он был ниже, чем в целом по России. В СЗФО первичная заболеваемость СПСТ была повышена в республиках Карелия (9,3) и Коми (8,1), Калининградской (13,9), Ленинградской (11,6) и Новгородской (12,2) областях, в ЮФО — лишь в Ростовской области (11,0), в СКФО — в Республике Северная Осетия-Алания (11,8) и Чеченской Республике (8,7), в ПФО — в республиках Башкортостан (8,2), Марий Эл (8,7), Татарстан (9,1), УФО — только в Ямало-Ненецком автономном округе (8,9), в СФО — в Республике Тыва (23,1) и Алтайском крае (10,8), в ДВФО — в Республике Саха (Якутия) (7,6). В остальных субъектах Федерации первичная заболеваемость СПСТ была либо ниже общероссийской, либо близка к ней.

ОА в России впервые диагностируется чаще, чем другие РЗ. Заболеваемость ОА различается не только по ФО, но и в пределах одного ФО. Мы выделили лишь те субъекты Федерации, в которых ОА установлен впервые более чем у 700 на 100 тыс. населения. По ЦФО таких оказалось четыре: Белгородская (768,2), Калужская (908,7), Орловская (1059,1), Рязанская (743,2) области. В СЗФО — республики Карелия (816,2), Коми (704,6), Ненецкий автономный округ (1497), Ленинградская (960,4), Псковская (892,9) области и Санкт-Петербург (838,0). В ЮФО — Краснодарский край (800,3) и Ростовская область (1008,3). В ПФО — республики Марий Эл (1034,1), Мордовия (723,5), Татарстан (733,2); Нижегородская (939,0), Пензенская (719,5), Ульяновская (808,3) области. В УФО — Курганская (762,9), Свердловская (728,1) области; Ханты-Мансийский (895,6) и Ямало-Ненецкий (794,1) автономные округа. В СФО — Алтайский (1577,0) и Красноярский (1203,4) края; Иркутская (954,7), Кемеровская (1385,0), Омская (838,2) области. В ДВФО — Камчатский край (756,2), Сахалинская область (755,1), Чукотский автономный округ (786,4). В остальных регионах показатели близки к общероссийским.

ОП редко диагностируется как первое РЗ. Мы представляем регионы, в которых ОП выявлен впервые более чем у 20 на 100 тыс. населения. В ЦФО это три субъекта — Владимирская (56,0), Тульская (30,9) и Ярославская (28,1) области. В СЗФО — республики Карелия (33,6), Коми (28,8), Ненецкий автономный округ (46,8), Вологодская (36,9), Новгородская (57,5) области и Санкт-Петербург (28,9). В ПФО — только Ульяновская область (28,7), в УФО тоже одна область — Свердловская (31,7). В СФО — Республика Тыва (26,6), Алтайский (47,4), Красноярский (32,0) края, Иркутская (55,6), Кемеровская, Омская (84,6) области. В ДВФО — Хабаровский край (26,7), Сахалинская область (29,7).

Таким образом, анализ статистических показателей по РЗ у взрослого населения, проживающего в различных ФО России, показал в целом их тенденцию к возрастанию за год. Но при этом обращают на себя внимание значительные колебания заболеваемости, как общей, так и первичной, даже в пределах одного ФО. Скорее всего, это связано с недостаточностью специализированной ревматологической помощи в отдельных регионах, недостаточной доступностью инструментального обследования пациентов. Но не менее важен контроль за правильностью не только постановки диагноза РЗ, но и его шифрования в соответствии с МКБ-10 и определением первичности или повторности обращения. Истинные сведения о распространенности РЗ могут быть получены только в результате эпидемиологических исследований. Но игнорировать сведения, полученные из отчетов Минздрава России, нельзя, так как они позволяют выявлять слабые звенья ревматологической службы в регионах.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи и одобрили ее. Авторы не получали гонорар за статью.

Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита)

Каратеев А.Е.¹, Алексеева Л.И.¹, Лиля А.М.¹, Макаров С.А.¹,
Чичасова Н.В.², Зонина Е.В.³, Кашеварова Н.Г.¹, Таскина Е.А.¹, Шаропова Е.П.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 (Сеченовский университет), Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³630091 Новосибирск, Красный проспект, 52

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ⁵², Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:

Andrei Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 30.01.18

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон®) — инъекционное медленно действующее противовоспалительное средство (МДПВС), обладающее комплексным противовоспалительным и метаболическим действием. ГПК в течение нескольких десятилетий с успехом использовался для лечения остеоартрита (ОА). В настоящее время ГПК вновь возвращается в российскую клиническую практику.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость ГПК у больных ОА коленного сустава с отмеченной ранее неэффективностью других МДПВС.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 104 больных (из них 92,3% — женщины, средний возраст — 63,2±8,5 года, ИМТ — 28,5±5,4 кг/м²) с выраженной болью в суставах (≥40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и/или потребностью в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все больные в течение последних 6 мес получали пероральные МДПВС без улучшения. Исходно выраженность боли по ВАШ составила 59,4±13,1 мм, индекс WOMAC боль — 227,3±90,8, WOMAC скованность — 97,9±42,1, WOMAC функция — 769,2±326,1, WOMAC общий — 1095,1±426,6.

ГПК назначался по стандартной схеме: 25 внутримышечных инъекций через день на курс, результаты лечения оценивались через 8 и 12 нед по динамике боли (ВАШ) и индекса WOMAC, потребности в НПВП, удовлетворенности лечением (по шкале от 1 до 5, где «1» — полное отсутствие улучшения или ухудшение, а «5» — превосходный результат).

Результаты и обсуждение. Через 8 нед боль по ВАШ уменьшилась на 30,1±18,3%, через 12 нед — на 36,9±16,9%. Через 8 и 12 нед уменьшение индекса WOMAC боль составило 29,8±16,3 и 38,2±23,4%, WOMAC скованность — 29,2±15,4 и 31,6±17,4%, WOMAC функция — 27,7±14,7 и 30,6±18,4%, WOMAC общий — 27,2±13,5 и 33,6±18,0%. Динамика боли и индекса WOMAC была статистически достоверна на обоих сроках наблюдения (p<0,001). Большинство пациентов оценили результат лечения как хороший или отличный: 70,2% — через 8 нед и 75,9% — через 12 нед. Полностью прекратили прием НПВП через 12 нед 31,7% больных. Нежелательные реакции отмечались у двух больных (боль в месте инъекции и кожная аллергическая реакция); они не потребовали прерывания лечения и полностью купировались без последствий после завершения курса ГПК.

Заключение. ГПК является эффективным и безопасным средством для лечения ОА, в том числе у лиц с тяжелым течением этого заболевания и неэффективностью пероральных МДПВС.

Ключевые слова: остеоартрит; гликозаминогликан-пептидный комплекс; эффективность; безопасность.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лилля АМ и др. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):22-27.

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF A GLYCOSAMINOGLYCAN-PEPTIDE COMPLEX IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH PREVIOUS INEFFICIENCY OF SLOW-RELEASE ORAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (THE MULTICENTER OPEN-LABEL STUDY PRIMULA: USE OF RUMALON® WITH INITIALLY SMALL SUCCESS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS)

Karateev A.E.¹, Alekseeva L.I.¹, Lila A.M.¹, Makarov S.A.¹, Chichasova N.V.²,
Zonina E.V.³, Kashevarova N.G.¹, Taskina E.A.¹, Sharapova E.P.¹

Glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) (Rumalon®) is an injectable slow-release anti-inflammatory agent (SRIA) that has complex anti-inflammatory and metabolic effects. GPC has been successfully used in the treatment of osteoarthritis (OA) for several decades. The agent now returns again to Russian clinical practice.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of GPC in patients with knee OA, in whom other SRIAs have been previously ineffective.

Subjects and methods. A study group consisted of 104 patients (92.3% women) (mean age, 63.2±8.5 years; body mass index (BMI), 28.5±5.4 kg/m²) with severe joint pain (≥40 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS)) and/or the need to regularly use nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). All the patients received oral SRIAs in the last 6 months and had no improvement. At baseline, VAS pain intensity was 59.4±13.1 mm; the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain was 227.3±90.8; WOMAC stiffness, 97.9±42.1; WOMAC function, 769.2±326.1; total WOMAC scores, 1095.1±426.6.

GPC was used by the standard scheme: 25 intramuscular injections every other day per treatment cycle; the results of treatment were assessed at 8 and 12 weeks by VAS and WOMAC pain scores, needs for NSAIDs, satisfaction with treatment (measured on a 1- to 5-point scale where 1 = no improvement or deterioration and 5 = the best result).

Results and discussion. At 8 and 12 weeks, VAS pain scores decreased by 30.1±18.3% and 36.9±16.9%, respectively; the reductions in WOMAC pain scores were 29.8±16.3 and 38.2±23.4%; WOMAC stiffness scores, 29.2±15.4 and 31.6±17.4%; WOMAC function scores, 27.7±14.7 and 30.6±18.4%; and total WOMAC scores, 27.2±13.5 and 33.6±18.0%. The changes in pain intensity and WOMAC scores were statistically significant in both follow-up periods ($p<0.001$). The majority of patients rated their treatment result as good or excellent: 70.2% at 8 weeks and 75.9% at 12 weeks. 31.7% of the patients completely stopped taking NSAIDs at 12 weeks. Two patients were noted to have adverse reactions (pain at the injection site and allergic skin reaction) that did not require treatment discontinuation and completely resolved without consequences after completion of a GPC treatment cycle.

Conclusion. GPC is an effective and safe agent for the treatment for OA, as well as in patients with severe OA and inefficiency of oral SRIAs.

Keywords: osteoarthritis; glycosaminoglycan-peptide complex; efficacy; safety.

For reference: Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: Use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):22-27 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-22-27>

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное хроническое ревматическое заболевание, с которым связаны значительные страдания, снижение качества жизни и потеря трудоспособности сотен миллионов жителей Земли [1, 2]. В России, по данным официальной статистики, ОА коленного сустава диагностирован у 4 млн пациентов, что составляет почти 3% от общей численности населения. Однако реальная распространенность ОА в нашей стране, согласно данным эпидемиологических исследований, еще выше: она составляет порядка 15 млн человек [3, 4].

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, разработка действенных методов лечения ОА относится к числу приоритетных задач медицинской науки. Основные направления терапии этого заболевания — эффективный контроль симптомов (прежде всего, боли), замедление разрушения ткани сустава и максимально длительное сохранение его функциональной способности. С этой целью используются различные немедикаментозные методы и фармакологические средства, среди которых важное место занимают медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС; «хондропротекторы») [5, 6].

Пероральные МДПВС, такие как диацереин, глюкозамин, хондроитин и неомыляемые соединения авокадо и сои, относятся к числу препаратов «первой линии» при комплексном лечении ОА. По современным представлениям, длительный прием этих препаратов подавляет хроническое катаболическое воспаление, лежащее в основе патогенеза ОА. Пероральные МДПВС обладают умеренным анальгетическим потенциалом: их действие развивается постепенно в течение 1–2 мес после начала приема. Кроме того, длительное использование МДПВС позволяет замедлить прогрессирование структурных изменений сустава [5, 6].

Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта МДПВС могут использоваться парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций. К МДПВС для парентеральной введения относится гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон®). Он представляет собой экстракт хрящей и костного мозга молодых быков возрастом до 6 мес,

содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%) и кератан-сульфат (4,0%). Этот препарат оказывает комплексное действие: подавляет воспалительный процесс в ткани сустава, в том числе блокируя эффекты интерлейкина 1, ингибирует активность протеолитических ферментов, стимулирует биосинтез сульфатированных мукополисахаридов и снижает апоптоз хондроцитов [7–10]. Румалон® хорошо известен российским и зарубежным врачам: в течение нескольких десятилетий он широко и с успехом использовался для лечения ОА в странах Европы, Советском Союзе, а затем и в государствах СНГ. Имеется ряд клинических испытаний, выполненных по стандартам «доказательной медицины» (двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования — РКИ), показавших хороший терапевтический потенциал ГПК как обезболивающего и «структурно-модифицирующего» средства [11]. Один из ведущих мировых экспертов по проблеме ОА, R.D. Altman (он является создателем диагностических критериев этого заболевания, принятых Американской коллегией ревматологов в 1986 г.), в обзоре [12], посвященном использованию структурно-модифицирующих средств при ОА, важное место уделил обсуждению ГПК как препарата, эффективность которого имеет серьезное подтверждение.

После длительного перерыва ГПК вновь возвращает-ся в отечественную медицинскую практику. Несомненно, что механизм действия этого препарата, данные клинических исследований и ранее накопленный клинический опыт позволяют рекомендовать ГПК при любых формах и стадиях ОА, в том числе в дебюте этого заболевания. Однако, учитывая широкий спектр лекарственных средств, имеющихся в распоряжении современного врача для лечения ОА, представляется важным определение четкой «точки приложения» для вновь появившегося препарата, т. е. клинической ситуации, когда его применение позволит добиться более значимого результата, чем при использовании других лекарств. В этом плане можно предположить, что назначение ГПК будет наиболее целесообразно в тех случаях, когда пероральные или другие парентеральные МДПВС оказались недостаточно эффективными.

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость ГПК у больных ОА с отмеченной ранее неэффективностью других МДПВС.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 104 больных (92,3% женщин, средний возраст — $63,2 \pm 8,5$ года, длительность болезни — $10,6 \pm 6,8$ года, индекс массы тела — $28,5 \pm 5,4$ кг/м²). *Критериями включения* в исследование были:

- установленный диагноз ОА коленного сустава и рентгенологическая стадия ≥ 2 по Kellgren–Lawrence;
- длительность болезни ≥ 1 года;
- выраженная суставная боль на протяжении ≥ 1 мес (в течение большинства дней последнего месяца боль ≥ 4 баллов по 10-балльной числовой рейтинговой шкале или ≥ 40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и/или потребность в регулярном, не менее 3–4 раз в неделю, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- проведение курса МДПВС (≥ 3 мес для перорального препарата) на протяжении последних 6 мес.

Критериями исключения являлись наличие противопоказаний для назначения ГПК (в соответствии с инструкцией производителя), выраженный синовит, требующий локального введения глюкокортикоидов (по решению лечащего врача) и тяжелая функциональная недостаточность или коморбидные заболевания, делающие невозможными визиты для оценки состояния.

Исходно выраженность боли по ВАШ (100 мм) составила $59,4 \pm 13,1$ мм, значение индекса WOMAC боль — $227,7 \pm 90,8$, WOMAC скованность — $97,9 \pm 42,1$, WOMAC функция — $769,2 \pm 326,1$, WOMAC общий — $1095,1 \pm 426,6$.

Умеренная или выраженная боль при ходьбе отмечалась у 90,3%, боль при начале движения («стартовая») — у 90,3%, боль в покое — у 50,0%, боль в ночное время — у 55,8%. Частое пробуждение ночью из-за боли в суставах отмечалось у 35,6%, боль в суставах в момент пробуждения — у 48,1%, наличие «дескрипторов» невропатической боли (описание боли как «жгучей», «леденящей», «как удар током», «разрывающей», «разрезающей») — у 27,8%, эпизоды, когда из-за боли невозможно двигаться, — у 22,2% пациентов.

Наличие припухлости коленного сустава (синовита) отмечалось у 38,5%, боль при пассивном сгибании колена — у 75,9%, боль при пальпации в области «гусиной лапки» — у 82,3%, боль в области энтезисов боковых связок — у 62,5%, надколенника — у 56,7%, наличие кисты Беккера — у 18,3% пациентов.

Большинство пациентов имели коморбидные заболевания: артериальную гипертензию (71,1%), язвенную болезнь (14,8%), диспепсию (38,9%), ишемическую болезнь сердца (13,0%), сахарный диабет 2-го типа (9,3%), хроническую болезнь почек (5,5%).

Все больные на момент включения в исследование принимали НПВП: постоянно (3–4 раза в неделю) — 44,4%, короткими курсами — 31,5%, длительными курсами (> 2 нед) — 11,1%, только «по требованию» (до 2 раз в неделю) — 13,0%. Основными НПВП, которые использовали пациенты, были нимесулид 100–200 мг/сут (31,5%), мелоксикам 7,5–15 мг/сут (22,3%), ацеклофенак 200 мг/сут (16,7%).

Среди МДПВС, которые использовались больными до момента включения в исследование, в основном были препараты, содержащие комбинацию глюкозамина и хондроитина (75,8%). Кроме того, 9,6% пациентов в течение последних 6–12 мес также получали внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты.

ГПК (Румалон®) применялся по стандартной схеме: в/м в 1-й день — 0,3 мл, во 2-й день — 0,5 мл, затем по 1 мл 3 раза в неделю (всего 25 инъекций на курс). Результаты лечения оценивались через 8 и 12 нед после начала исследования, т. е. непосредственно после окончания курса терапии ГПК и через 1 мес после окончания курса терапии ГПК.

Первичной «конечной точкой» для оценки эффективности терапии ГПК было уменьшение выраженности боли в суставах по ВАШ, а также динамика индекса WOMAC. Дополнительно оценивались динамика различных симптомов ОА, потребность в использовании НПВП и удовлетворенность больных лечением (по шкале от 1 до 5, где «1» — полное отсутствие улучшения или ухудшение, а «5» — превосходный результат лечения). Также определялись переносимость ГПК и развитие нежелательных реакций (НР).

Все полученные данные вносились в специальную исследовательскую карту. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводили при помощи программы SPSS 17.0. Средние значения изучаемых параметров представлены в виде $M \pm m$. Для определения достоверности различия средних значений использован Т-тест Стьюдента.

Результаты

Через 8 нед наблюдения — к моменту окончания курса в/м инъекций ГПК — у преобладающей части пациентов отмечалось существенное улучшение, которое в большинстве случаев сохранялось и даже несколько увеличилось к 12-й неделе наблюдения. В среднем, боль в суставах через 8 нед уменьшилась на $30,1 \pm 18,3\%$, через 12 нед — на $36,9 \pm 16,9\%$, в сравнении с исходным уровнем (рис. 1).

Аналогичная динамика отмечалась по индексу WOMAC: через 8 и 12 нед уменьшение показателя WOMAC боль составило $29,8 \pm 16,3$ и $38,2 \pm 23,4\%$, WOMAC скованность — $29,2 \pm 15,4$ и $31,6 \pm 17,4\%$, WOMAC функция — $27,7 \pm 14,7$ и $30,6 \pm 18,4\%$, WOMAC общий — $27,2 \pm 13,5$ и $33,6 \pm 18,0\%$ (рис. 2).

Динамика боли и индекса WOMAC (всех его субшкал и общего значения) была статистически достоверна на обоих сроках наблюдения ($p < 0.001$).

Успешное применение ГПК подтверждается также снижением потребности в использовании НПВП. Так, через месяц после окончания лечебного курса почти треть

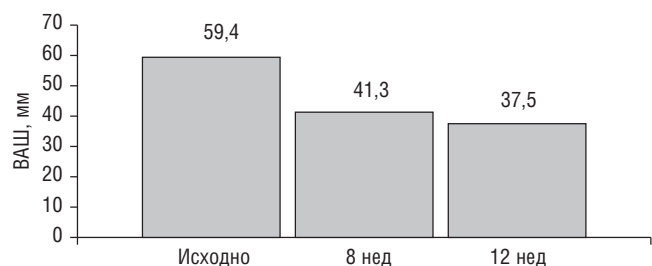


Рис. 1. Динамика боли (ВАШ, 100 мм)

больных полностью отказались от приема НПВП вследствие отсутствия или значительного уменьшения боли и скованности (рис. 3).

Подавляющее большинство больных дали высокую — хорошую или отличную — оценку лечебному действию ГПК (рис. 4). Умеренный ответ на лечение был отмечен лишь примерно у 15%, низкий ответ — у 10% больных. Эти пациенты продолжали постоянно использовать НПВП, а в трех случаях пришлось прибегнуть к локальному введению глюкокортикоидов: у двоих — внутрисуставно, у одной больной — периартикулярно (в область «гусиной лапки»).

Улучшение отмечалось также в отношении отдельных симптомов ОА. Так, существенно снизилась боль при ходьбе и в начале движения («стартовая боль»), а также число эпизодов боли, возникающей в покое и ночью (более чем в 2 раза). Пациенты гораздо реже стали отмечать случаи пробуждения ночью из-за боли и наличие болевых ощущений в суставах в ранние утренние часы. Также реже стали появляться жалобы с «невропатической окраской» и эпизоды очень сильной боли в суставах, из-за которой невозможно продолжать движение. Более чем в 2 раза уменьшилось число пациентов, у которых определялась припухлость коленного сустава. Отмечалось существенное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок. В то же время динамика локальной болезненности в области «гусиной лапки» и надколенника была менее отчетлива; не отмечалось значимой положительной динамики в отношении исчезновения кисты Беккера у тех пациентов, у которых она была выявлена на момент начала лечения (рис. 5, а–в).

Переносимость ГПК была хорошей, ни один пациент не прервал лечения из-за НР. НР были зарегистрированы

только у двух пациентов. В одном случае отмечалась локальная болезненность в области инъекции препарата, в другом — развитие кожной аллергической реакции после 17-го введения ГПК. Интересно, что в последнем случае пациентка настояла на продолжении лечебного курса, поскольку на фоне проводимой терапии она почувствовала значительное улучшение. Последующие 8 инъекций проводились на фоне приема антигистаминных препаратов, что позволило устранить проявления аллергической реакции и благополучно завершить полный лечебный курс без каких-либо негативных последствий.

Обсуждение

Полученные нами данные показывают высокую эффективность ГПК при ОА коленного сустава: 70,2% больных, участвовавших в исследовании, непосредственно по окончании лечебного курса оценили действие этого препарата как хорошее или отличное. Через 1 мес после завершения курса таких пациентов стало еще больше — 75,9%. Очень важно, что положительная динамика состояния больных (уменьшение уровня боли и индекса WOMAC) не только сохранялась, но и отчетливо увеличивалась при наблюдении через 1 мес после прекращения инъекций ГПК, что указывает на стойкий и продолжительный эффект этого препарата.

Почти у трети больных отмечалось почти полное прекращение боли в суставах, что позволило отменить НПВП. Этот факт привлекает внимание не только в качестве показателя терапевтического потенциала ГПК. Полное прекращение использования или уменьшение необходимой суточной дозы НПВП следует рассматривать как дополнительный позитивный момент при лечении ОА, поскольку это снижает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

Конечно, столь хороший ответ на терапию был получен далеко не у всех больных. Имелись пациенты, у которых эффективность ГПК оказалась недостаточной, что потребовало продолжения постоянного приема НПВП или локальных инъекций глюкокортикоидов. Но при этом следует учесть, что настоящее исследование проводилось у пациентов с длительным анамнезом ОА, высокой активностью заболевания и предшеств-

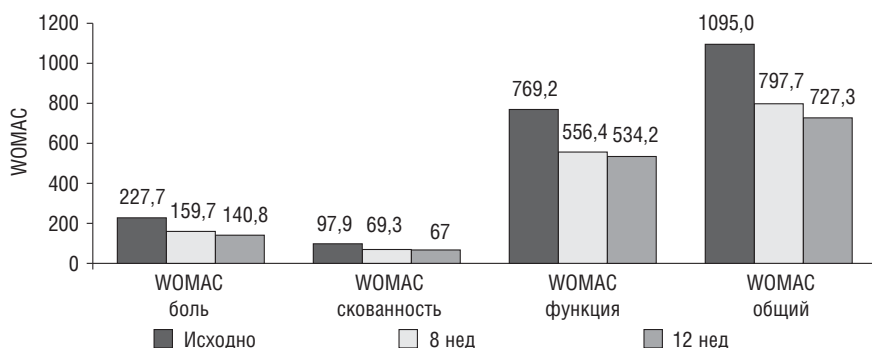


Рис. 2. Динамика индекса WOMAC



Рис. 3. Прекращение приема НПВП через месяц после окончания курса ГПК, %



Рис. 4. Оценка эффекта лечения больными (шкала 1–5, где «1» — отсутствие эффекта или ухудшение, «5» — отличный эффект), %

вующей неэффективностью МДПВС. Несомненно, ожидать полного терапевтического успеха при использовании ГПК у данного контингента больных было бы излишне оптимистичным.

Важно отметить, что ГПК хорошо переносился и редко вызывал НР; возникшие осложнения не угрожали жизни пациентов и не потребовали прерывания лечебного курса.

В целом, наши данные подтверждают результаты предшествующих исследований эффективности и безопасности ГПК. Так, V. Rejholes и соавт. [13, 14] в течение 16 лет (!) проводили контролируемое исследование ГПК (Румалон®), в котором повторные курсы этого препарата (по 25 инъекций) проводились дважды в год. В течение всего срока наблюдения применение ГПК позволяло успешно контролировать клинические проявления ОА: за 10 лет средняя суммарная продолжительность боли ежегодно составляла 6,9 нед в группе активной терапии и 16,7 нед в группе контроля. Длительное проспективное наблюдение позволило также подтвердить структурно-мо-

дифицирующее действие ГПК: если в группе активной терапии через 10 лет наблюдения минимальная рентгенологическая стадия (1–2 по Kellgren–Lowrence) сохранилась у 60% больных, то в контрольной — лишь у 29% ($p<0,001$). Длительное применение ГПК позволяло поддерживать функциональную способность пораженных суставов: через 10 лет среди больных основной группы инвалидизация наступила у 11%, в контрольной группе — у 71%. Эндопротезирование потребовалось 5 и 14 больным соответственно.

Серия хорошо организованных РКИ подтверждает симптоматический эффект ГПК. Так, по результатам 12-месячного РКИ, проведенного E. Adler и соавт. [15] ($n=106$), доля «ответивших» на ГПК составила 64,0%, в группе плацебо — 29,0% ($p<0,05$). R. Gramajo и соавт. [16] в течение 2 лет проводили сравнение эффекта повторных курсов ГПК и плацебо ($n=62$), показав достоверную разницу по снижению уровня боли у пациентов с ОА как коленного, так и тазобедренного суставов [16]. Аналогичные данные были продемонстрированы в работе G. Katona [17] ($n=50$): через 3 года лечения у больных ОА коленного сустава в группе ГПК отсутствие боли или минимальная боль отмечалась у 66,7%, в группе плацебо — у 38,9% пациентов ($p<0,05$).

Имеется также 3-летнее российское исследование (Л.И. Алексеева и соавт. [18], $n=100$), в котором было показано преимущество использования ГПК (Румалон®), в сравнении с контролем, в отношении как снижения боли, так и улучшения функции коленного сустава.

Интерес коллег может вызвать оценка действия ГПК на отдельные клинические проявления ОА. В частности, важным фактом можно считать достоверное влияние ГПК на симптомы, связанные с воспалительным процессом. Так, у пациентов существенно снизилась интенсивность болевых ощущений или исчезла боль, возникающая в покое, в ночное время и в ранние утренние часы; значительно (более чем в 2 раза) уменьшилось число пациентов, у которых отмечался синовит коленных суставов: с 38,5 до 13,5%. Данный результат позволяет говорить о наличии у ГПК выраженного противовоспалительного эффекта. Это, без сомнения, свидетельствует в пользу применения ГПК при ОА, поскольку хроническое катаболическое воспаление является важнейшим элементом патогенеза данного заболевания [19, 20].

Важно отметить влияние ГПК на проявления энтезопатии, которую ряд авторов считают одним из центральных (с точки зрения механизма развития и прогрессирования) проявлений ОА [21–23]. В нашем исследовании у пациентов с ОА наблюдалось существенное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок, надколенника и определенное, не столь значимое, снижение частоты боли в области «гусиной лапки». Этот факт может служить подтверждением системного позитивного влияния ГПК на состояние структур соединительной ткани, опосредованное противовоспалительным действием, снижением катаболических процессов и усилением синтеза мукополисахаридов и протеогликанов.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают хорошее лечебное действие и благоприятную переносимость ГПК (Румалон®). В ходе исследования были продемонстрированы быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект этого препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА. приме-

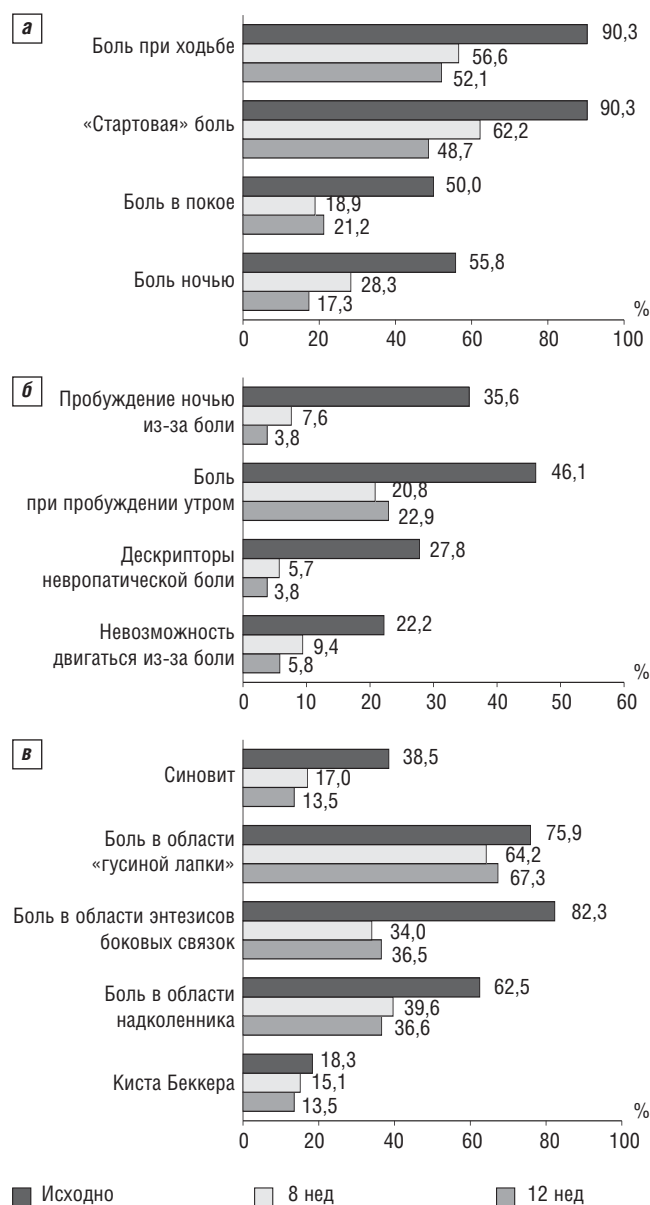


Рис. 5. Влияние терапии на отдельные симптомы ОА (а–в), %

нение инъекционной формы МДПВС имеет свои преимущества: пациенты субъективно рассматривают такое лечение как «более активное», лечащему врачу проще отслеживать соблюдение назначений и оценивать результаты терапии, чем при использовании пероральных средств. ГПК можно с успехом использовать при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе в тех случаях, когда предыдущая комплексная терапия не дала позитивного результата. Несомненно, что с внедрением в практику ГПК (Румалон®) у врачей появился новый, удобный и эффективный инструмент для контроля за течением ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
2. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
3. Балабанова РМ, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
4. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
5. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, P'yanykh SE. New possibilities in the therapy of osteoarthritis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(6-8):4-7 (In Russ.)].
6. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis: From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
7. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
8. Vignon E, Martin A, Mathieu P, et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):383-8. doi: 10.1007/BF02114400
9. Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Curr Ther Res*. 1988;43:588-99.
10. Anfeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol*. 1987 Sep;6(3):340-9. doi: 10.1007/BF02206832
11. Насонова ВА. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2001;(3):157-62 [Nasonova VA. Diagnosis and treatment of elderly patients suffering from manifest osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(3):157-62 (In Russ.)].
12. Altman RD. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S69-76.
13. Rejholec V, Kralova M. [Long-term treatment of coxarthrosis using Rumalon. Comparative study on 224 patients, observation period of 8 years]. *Z Rheumatol*. 1974 Nov-Dec;33(11-12):425-36 (In Germ.).
14. Rejholec V, Kralova M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol*. 1984;9:139-48. doi: 10.1055/s-2008-1048133
15. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(1):6-11. doi: 10.3109/03009747009165349
16. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(6):366-73. doi: 10.1185/03007998909110137
17. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1987;10(9):625-33. doi: 10.1185/03007998709112416
18. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. Терапевтический архив. 1997;(5):64-6 [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Application of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1997;(5):64-6 (In Russ.)].
19. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9
20. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012 Aug;51(2):249-57. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012. Epub 2012 Feb 22.
21. McGonagle D, Hermann KG, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):29-38. doi: 10.1093/rheumatology/keu328. Epub 2014 Sep 16.
22. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol*. 2012 Jul;89 Suppl:11-4. doi: 10.3899/jrheum.120233
23. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at «synovio-entheseal complexes» suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3601-9. doi: 10.1002/art.23078

Прозрачность исследования

Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА)

Гусева И.А.¹, Лучихина Е.Л.¹, Демидова Н.В.¹, Авдеева А.С.¹, Сорока Н.Е.², Абрамов Д.Д.³, Черкасова М.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Каратеев Д.Е.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Москва, Россия; ²ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва, Россия; ³ФГБУ «Государственный научный центр Института иммунологии» ФМБА, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²117587 Москва, Варшавское шоссе, 125Ж, корп. 6; ³115478 Москва, Каширское шоссе, 24; ⁴119991 Москва, ул. Трубная, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²ООО «Research and Production Firm DNA-Technology», Moscow, Russia; ³State Research Center Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²125Ж, Varshavskoe Shosse, Build. 6, Moscow 117522; ²⁴, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Ирина Анатольевна Гусева; irrgus@yandex.ru

Contact: Irina Guseva; irrgus@yandex.ru

Поступила 21.12.17

Ревматоидный артрит (РА) является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и ее выраженный клинический полиморфизм. Мы предполагаем, что высокая воспалительная активность РА может быть детерминирована генами, продукты которых инициируют иммуновоспалительные процессы.

Цель исследования заключается в изучении особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов у больных с активным, позитивным по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) РА из программы РЕМАРКА в сравнении с контрольной группой здоровых доноров крови.

Материал и методы. В молекулярно-генетическое исследование вошли 146 АЦЦП-позитивных больных из программы РЕМАРКА и контрольная группа из 314 здоровых доноров крови без аутоиммунных заболеваний и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Генотипирование полиморфных вариантов генов *PTPN22* (+1858C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *TNFA* (-308A>G, rs1800629), *IL6* (-174G>C, rs1800795), *IL6R* (+358A>C, rs8192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872, -892 C>T, rs1800871, -1082 A>G, rs1800896), *MCPI/CCL2* (+2518A>G, rs1024611) выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *CTLA4* (+49A>G), *IL6R* (+358A>C), *IL10* (-592A>C) в группе РА статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе. При сравнении с контрольной группой минорные аллели генов *CTLA4* и *IL10* являлись маркерами риска развития АЦЦП-позитивного РА с высокой воспалительной активностью (ОШ=1,4 [1,1; 1,9], p=0,02 и ОШ=1,9 [1,4; 2,5], p=0,0001, соответственно). В то же время минорный аллель С гена *IL6R* служил маркером протекции (ОШ=0,7 [0,5; 0,9], p=0,03). С использованием логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь высокой воспалительной активности по индексам SDAI, CDAI и DAS28 с минорным гомозиготным генотипом GG гена *CTLA4* [ОШ=2,5 (1,1–6,0), p=0,03, ОШ=2,6 (1,1–6,4), p=0,03 и ОШ=3,4 (1,3–8,8), p=0,01, соответственно]. Кроме того, воспалительная активность по индексам SDAI и CDAI, но не DAS28-СОЭ была ассоциирована хотя бы с одним минорным аллелем А (генотипы AA/AC) гена *IL10* [ОШ=2,4 (1,2–5,1), p=0,02 и ОШ=2,2 (1,1–4,7), p=0,03, соответственно]. Уровни СОЭ и СРБ не были ассоциированы с изученными полиморфизмами.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи полиморфизмов генов *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *IL6R* (+358A>C, rs8192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872) с высокой воспалительной активностью в группе АЦЦП-позитивных больных из исследования РЕМАРКА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; активность заболевания; полиморфизмы генов; однонуклеотидный полиморфизм.

Для ссылки: Гусева ИА, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):28–33.

MOLECULAR GENETIC TESTING OF ACCP-POSITIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND HIGH INFLAMMATORY DISEASE ACTIVITY (A REMARCA STUDY)

Guseva I.A.¹, Luchikhina E.L.¹, Demidova N.V.¹, Avdeeva A.S.¹, Soroka N.E.², Abramov D.D.³, Cherkasova M.V.¹, Samarkina E.Yu.¹, Karateev D.E.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

Rheumatoid arthritis (RA) is a multifactorial disease, in which the interaction of the genetic component and environmental factors, determines not only the development of the disease, but also its pronounced clinical polymorphism. We assume that the high inflammatory activity of RA may be determined by the genes, the products of which trigger inflammatory processes.

Objective: to investigate allele and genotype distribution of gene polymorphic variants in active anti-cyclic citrullinated peptide (aCCP)-positive patients with RA from the REMARCA program versus a control group of healthy blood donors.

Subjects and methods. A molecular genetic study enrolled 146 aCCP-positive patients from the REMARCA program and a control group of 314 healthy blood donors without autoimmune diseases and their presence in the history, who were matched with the study group for gender and sex. The polymorphic variants of the genes *PTPN22* (+1858C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *TNFA* (-308A>G, rs1800629), *IL6* (-174G>C, rs1800795), *IL6R* (+358A>C, rs8192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872, -892 C>T, rs1800871, -1082 A>G, rs1800896), and *MCPI/CCL2* (+2518A>G, rs1024611) were genotyped by a real-time polymerase chain reaction assay.

Results and discussion. The genotype and allele frequencies of polymorphic variants of the genes *CTLA4* (+49A>G), *IL-6R* (+358A>C), and *IL10* (-592A>C) in the RA group significantly differed from those in the control group. When comparing with the control group, the minor alleles of the *CTLA4* and *IL10* genes were markers for the risk of aCCP-positive RA with a high inflammatory activity (OR=1.4 [1.1; 1.9], $p=0.02$ and OR=1.9 [1.4; 2.5]; $p=0.0001$, respectively). At the same time, the minor C allele of the *IL6R* gene served as a marker of protection (OR=0.7 [0.5; 0.9]; $p=0.03$). Logistic regression analysis revealed that there was a statistically significant correlation of the high inflammatory activity indices SDAI, CDAI, and DAS28 with the minor homozygous GG genotype of the *CTLA4* gene (OR=2.5 [1.1; 6.0]; $p=0.03$, OR=2.6 [1.1–6.4], $p=0.03$ and OR=3.4 [1.3–8.8]; $p=0.01$, respectively). In addition, the inflammatory activity indices SDAI and CDAI rather than DAS28-ESR were associated with at least one minor A allele (the AA/AC genotypes) of the *IL10* gene (OR=2.4 [1.2; 5.1], $p=0.02$ and OR=2.2 [1.1; 4.7]; $p=0.03$, respectively). The levels of ESR and CRP were not associated with the examined polymorphisms.

Conclusion. The findings may suggest that there is a relationship of the polymorphisms of the genes *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *IL6R* (+358A>C, rs192284), and *IL10* (-592A>C, rs1800872) to high inflammatory activity in the group of aCCP-positive patients from the REMARCA study.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease activity; gene polymorphisms; single nucleotide polymorphism.

For reference: Guseva IA, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Molecular genetic testing of aCCP-positive patients with rheumatoid arthritis and high inflammatory disease activity (a REMARCA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):28–33 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-28-33>

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся деструктивным поражением суставов, в патогенезе которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1]. РА является мультифакторным заболеванием, при котором взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды обуславливает не только развитие болезни, но и ее выраженный клинический полиморфизм.

В настоящее время РА подразделяют на два подтипа на основании наличия или отсутствия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), причем получены доказательства детерминации двух субтипов РА генетическими факторами [2, 3].

В нашем более раннем молекулярно-генетическом исследовании больных РА из программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение) выявлены маркеры риска развития РА как в группе в целом [4], так и стратифицированно по АЦЦП [5]. Показано, что ассоциативная связь с полиморфизмами генов *PTPN22* (rs2476601), *TNFAIP3* (rs10499194) с РА в группе в целом становилась более выраженной при анализе распределения полиморфизмов генов в подгруппе АЦЦП-позитивного РА.

В программу РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрит) включены больные РА, которые характеризуются высокой воспалительной активностью заболевания и, кроме того, являются в большинстве случаев АЦЦП-позитивными.

Таким образом, цель нашего исследования заключается в изучении особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов у больных с активным АЦЦП-позитивным РА из программы РЕМАРКА в сравнении с контрольной группой здоровых доноров крови. Мы предполагаем, что высокая воспалительная активность РА может быть ассоциирована с генами, продукты которых инициируют иммуновоспалительные процессы.

Материал и методы

В молекулярно-генетическое исследование включена выборка из 146 АЦЦП-позитивных больных из программы РЕМАРКА.

Контролем служили здоровые доноры крови (от 187 до 314 в разных группах) без аутоиммунных заболеваний

и отягощенной наследственности по ним, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных.

Генотипирование полиморфных вариантов генов *PTPN22* (+1858 C>T, rs2476601), *TNFAIP3* (rs6920220, rs10499194), *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *TNFA* (-308A>G, rs1800629), *IL6* (-174G>C, rs1800795), *IL6R* (+358A>C, rs18192284), *IL10* (-592A>C, rs1800872, -892 C>T, rs1800871, -1082 A>G, rs1800896), *MCPI/CCL2* (+2518A>G, rs1024611) выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием оригинальных сиквенс-специфических праймеров и проб, меченных различными флуоресцентными метками (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов проводились на отечественном инновационном детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия) [6]. Генотипирование проводилось согласно инструкции фирмы – изготовителя наборов. При проверке работоспособности созданных тест-систем в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM®310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания); верхняя граница нормы – 17,0 и 5,0 Ед/мл соответственно.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, письменное информированное согласие получено от всех пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием версии 17.0 статистической программы SPSS и версии 7 программы Epi Info. Для количественных непрерывных с нормальным распределением были подсчитаны средние величины (means – М) и среднеквадратичные отклонения (standard deviations – SD). При асимметричном распределении вариабельности были представлены как медиана и межквартильный размах (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия в распределении генотипов между группами оценивали по величине критерия независимости χ^2 . Для оценки меры риска развития болезни вычисляли показатель отношения шансов (ОШ) с подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Демографическая и клинико-лабораторная характеристики больных представлены в табл. 1.

При анализе распределения генотипов и аллелей включенных в исследование генов была подтверждена ассоциативная связь гена *PTPN22* с АЦЦП-положительным РА. Риск развития РА, по сравнению с контролем, у носителей генотипа ТТ и аллеля Т составил 4,5 [1,2; 18,1], $p=0,02$ и 1,5 [1,0; 2,3], $p=0,03$, соответственно, аналогично данным АЦЦП-положительных больных РА из исследования РАДИКАЛ [5].

Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *CTLA4* (+49A>G), *IL6R* (+358A>C), *IL10* (-592A>C) в группе АЦЦП-положительного РА статистически значимо отличались от таковых в контрольной группе (табл. 2).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов *TNFAIP3*, *TNFA*, *IL6*, *MCP1*, *IL10* (-892 C>T, -1082 A>G) не различалось между выборкой больных и контролем.

Следующий этап нашего анализа заключался в изучении взаимосвязи полиморфизмов *CTLA4* (+49A>G), *IL6R* (+358A>C), *IL10* (-592A>C) с индексами активности воспаления SDAI, CDAI и DAS28-СОЭ у пациентов из программы РЕМАРКА при включении в исследование. При проведении анализа было сформировано две подгруппы: I — с низкой и умеренной активностью, II — с высокой воспалительной активностью в соответствии с индексами воспаления. Распределение пациентов из двух подгрупп в зависимости от носительства генотипов вышеперечисленных генов представлено в табл. 3. С использованием логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь высокой воспалительной активности по индексам SDAI, CDAI и DAS28 с минорным гомозиготным генотипом GG гена *CTLA4* [ОШ=2,5 (95% ДИ 1,1–6,0), $p=0,03$, ОШ=2,6 (95% ДИ 1,1–6,4), $p=0,03$ и ОШ=3,4 (95% ДИ 1,3–8,8), $p=0,01$, соответственно]. Кроме того, воспалительная активность по индексам SDAI и CDAI, но не DAS28-СОЭ была ассоциирована хотя бы с одним минорным аллелем А (генотипы AA/AC) гена *IL10* [ОШ=2,4 (95% ДИ 1,2–5,1), $p=0,02$ и ОШ=2,2 (95% ДИ 1,1–4,7), $p=0,03$, соответственно].

Взаимосвязь полиморфизмов генов *IL6R* с активностью заболевания не выявлена.

Далее проанализирована взаимосвязь клинико-лабораторных параметров, входящих в качестве составных частей в индексы воспаления (число припухших суставов — ЧПС28, число болезненных суставов — ЧБС28, уровни СРБ и СОЭ), с полиморфизмами генов *CTLA4* и *IL10*. Лишь полиморфизм гена *CTLA4* был ассоциирован с показателями ЧБС28 и ЧПС28: у носителей гомозиготного генотипа GG показатели ЧБС и ЧПС были выше по сравнению с носителями генотипов AA/AG (ЧПС — 11,0 [6,5; 15,5] и 7,0 [4,0; 13,5] соответственно, $p=0,025$ и ЧБС — 10,0 [5,0; 13,0] и 7,0 [4,0; 11,5] соответственно, $p=0,05$). СОЭ и уровень СРБ не были ассоциированы с изученными полиморфизмами.

Обсуждение

По времени открытия генов, ассоциированных с РА, в исследованиях «случай—контроль» у больных европейского происхождения ген *CTLA4* был вторым после гена *HLA-DRB1* [7].

CTLA4 — ген, кодирующий молекулу CTLA4, — картируется на хромосоме 2 (2q33). CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, также известен как кластер дифференциации 152 — CD152) — член суперсемейства иммуноглобулинов, является костимулирующей молекулой и экспрессируется на поверхности активированных и регуляторных Т-клеток. Молекула CTLA4 схожа по строению с белком CD28 Т-клеток, и эти две молекулы взаимодействуют с рецепторами В7.1 (CD80) и В7.2 (CD86), которые экспрессируются на антиген-

Таблица 1 Демографическая и клинико-лабораторная характеристика АЦЦП-положительных больных из исследования РЕМАРКА

Генотипы и аллели	АЦЦП + РА, n (%)	Контроль, n (%)	χ^2 и ОШ (95% ДИ)
<i>PTPN22</i>	<i>n=146</i>	<i>n=314</i>	
rs2476601:			
C/C	105 (71,9)	246 (78,3)	$\chi^2=7,5$ $p=0,02$
C/T	33 (22,6)	64 (20,3)	
T/T	8 (5,5)	4 (1,4)	
	<i>2n=292</i>	<i>2n=628</i>	
C	245 (83,2)	556 (88,5)	1,5 (1,0–2,4) $p=0,03$
T	49 (5,5)	72 (11,5)	
<i>CTLA4</i>	<i>n=146</i>	<i>n=301</i>	
rs231775:			
A/A	43 (29,4)	105 (43,9)	$\chi^2=7,3$ $p=0,03$
A/G	61 (41,8)	143 (47,5)	
G/G	42 (28,8)	53 (17,6)	
	<i>2n=292</i>	<i>2n=602</i>	
A	147 (50,3)	353 (58,6)	1,4 (1,1–1,9) $p=0,02$
G	145 (49,7)	249 (41,4)	
<i>IL6R</i>	<i>n=146</i>	<i>n=187</i>	
rs8192284:			
A/A	80 (54,8)	89 (47,7)	$\chi^2=7,3$ $p=0,03$
A/C	55 (37,7)	65 (43,8)	
C/C	11 (7,5)	33 (17,5)	
	<i>2n=292</i>	<i>2n=374</i>	
A	215 (73,6)	243 (65,0)	0,7 (0,5–0,9) $p=0,02$
C	77 (26,4)	131 (35,0)	
<i>IL10</i>	<i>n=146</i>	<i>n=301</i>	
rs1800872			
C/C	55 (37,7)	178 (59,1)	$\chi^2=18,3$ $p=0,0001$
C/A	79 (54,1)	109 (36,2)	
A/A	12 (8,2)	14 (4,7)	
	<i>2n=292</i>	<i>2n=602</i>	
C	189 (64,2)	465 (77,2)	1,9 (1,4–2,5) $p=0,0001$
A	103 (35,3)	137 (22,8)	

Таблица 2 Распределение генотипов и аллелей генов *PTPN22*, *CTLA4*, *IL6R*, *IL10* в выборке АЦЦП + РА

Параметры	АЦЦП+РА, n=146
Пол, ж/м	116/30
Возраст, годы, M±SD	50,7±12,9
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 12,7]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [8,8; 44,9]
DAS28, баллы, M±SD	5,8±1,8
SDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	28,5 [19,4; 39,6]
CDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [17,0; 34,2]
АЦЦП-положительность, %	100

презентирующих клетках. Белок CTLA4 с более высокой avidностью связывается с CD80/86, чем с CD28, вследствие чего блокируется активация Т-клеток. Один из наиболее изучаемых полиморфизмов *CTLA4* (+49A/G, rs231775) детерминирует экспрессию CTLA4: минорный (мутантный) генотип GG коррелирует с более низкой, а генотип AA — с более высокой экспрессией CTLA4 [8, 9].

Исследования, посвященные изучению ассоциативной связи гена *CTLA4* с РА, противоречивы. Так, в мета-анализах S. Han и соавт. [10] и Y.H. Lee и соавт. [11] полиморфизм +49A/G ассоциирован с РА у больных азиатского, но не европейского происхождения. В то же время недавний метаанализ выявил выраженную взаимосвязь данного полиморфизма с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с РА, у больных европейского и азиатского происхождения [12]. Необходимо отметить, что в проводимых в последнее десятилетие международных широкомасштабных полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS — Genome Wide Association Studies) взаимосвязь гена *CTLA4* с РА у больных европейского происхождения подтверждена [13]. Противоречивые данные о генах, ассоциированных с РА, в том числе и *CTLA4*, полученные в различных зарубежных и отечественных исследованиях, могут быть связаны не только с этнической принадлежностью больных, но и с выборками пациентов, которые могут различаться по демографическим, клинико-лабораторным, инструментальным и другим параметрам при включении в исследование.

В нашем более раннем исследовании РАДИКАЛ мы не обнаружили ассоциативную связь полиморфизма +49A/G гена *CTLA4* ни в группе больных РА в целом, ни в подгруппе АЦЦП-позитивных больных [4, 5]. Минорные генотип GG и аллель G статистически значимо чаще выявлялись у больных РА из исследования РЕМАРКА по сравнению с пациентами РА из исследования РАДИКАЛ и с контрольной группой. Вполне вероятно, что выявленные в настоящем исследовании ассоциативные связи коррелируют с высокой базовой воспалительной активностью заболевания, но не с позитивностью по АЦЦП у больных РА.

В подтверждение этого предположения в настоящем исследовании с использованием логистического регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь высокой воспалительной активности заболевания по индексам SDAI, CDAI и DAS28, а также ЧБС28 и ЧПС28 с мутантным (минорным) гомозиготным генотипом GG гена *CTLA4*. По-видимому, аллель G, особенно в гомозиготном состоянии, детерминирующий, по данным литературы, более низкий уровень белка CTLA4, обуславливает более низкий уровень ингибции патологически активированных Т-клеток, что ассоциировано не только с предрасположенностью к РА и другим аутоиммунным заболеваниям, но и к персистирующему воспалению при отсутствии адекватной терапии. Возможно, именно пациенты с генотипом GG могут нуждаться в лечении абатацептом, хотя данное предположение пока остается гипотетическим.

Полиморфизм +49 A/G ассоциирован не только с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям, но и в значительной мере предрасполагает к развитию злокачественных новообразований. При этом риск развития рака груди, легкого, шейки матки, остеосаркомы и др. ассоциирован с аллелью A и гомозиготным генотипом AA, которые детерминируют высокую, возможно, избыточную экспрессию *CTLA4* [14].

Интерлейкин 10 (ИЛ10) является плейотропным иммунорегуляторным цитокином с выраженным противовоспалительным эффектом, который секретируется, главным образом, макрофагами, но также Th1- и Th2-лимфоцитами, дендритными клетками, цитотоксическими Т-клетками, моноцитами и тучными клетками. ИЛ10 снижает способность моноцитов и макрофагов представлять (презентировать) антиген Т-клеткам, ингибируя экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, стимулирующих молекул CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2), тем самым снижая продукцию цитокинов ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Также ИЛ10 играет важнейшую роль в выживании и дифференциации В-клеток, следовательно, в процессе антителообразования. Ген *IL10* картируется на первой хромосоме (1q31-32). Наиболее изученными однонуклеотидными полиморфизмами (SNP — single nucleotide polymorphism) в промоторном регионе являются SNPs — 1082(G/A), -819(C/T) и -592(C/A), которые в силу своего местоположения в гене могут влиять на экспрессию/продукцию ИЛ10. Это делает данные полиморфизмы потенциальными маркерами риска развития иммуновоспалительных заболеваний и/или их клинического течения.

В нашем исследовании мы выявили статистически значимую взаимосвязь полиморфизма -592(C/A) гена *IL10* с риском развития активного АЦЦП-позитивного РА, а также базовыми индексами SDAI и CDAI. В литературе данные об ассоциативной связи полиморфизма -592(C/A) с риском развития РА противоречивы. Так, в исследовании

Таблица 3 Распределение пациентов с низкой/умеренной и высокой активностью в зависимости от генотипов генов *CTLA4*, *IL10*, *IL6R*

Индексы активности	Полиморфизмы генов		ОШ (95% ДИ), p
	<i>CTLA4</i> – AA/AG (n=104)	<i>CTLA4</i> – GG (n=42)	
SDAI:			
I. Низкая/умеренная (n=60)	49	11	2,5 (1,1–6,0), p=0,03
II. Высокая (n=86)	55	31	
CDAI:			
I. Низкая/умеренная (n=57)	47	10	2,6 (1,1–6,4), p=0,03
II. Высокая (n=89)	57	32	
DAS28:			
I. Низкая/умеренная (n=54)	46	8	3,4 (1,3–8,8), p=0,01
II. Высокая (n=92)	58	34	
	<i>IL10</i> – CC (n=55)	<i>IL10</i> – AA/AC (n=91)	
SDAI:			
I. Низкая/умеренная (n=60)	30	30	2,4 (1,2–5,1), p=0,02
II. Высокая (n=86)	25	61	
CDAI:			
I. Низкая/умеренная (n=57)	28	29	2,2 (1,1–4,7), p=0,03
II. Высокая (n=89)	27	62	

С. Сиссасси и соавт. [15] минорный аллель А был отрицательно ассоциирован с РА, в отличие от нашего исследования, в котором аллель А был положительно ассоциирован с РА. При детальном сравнении данных по распределению аллелей/генотипов в двух популяциях больных РА (итальянской и русской) было обнаружено, что имеются существенные различия не только клинико-иммунологических параметров РА, но и распределения аллелей/генотипов полиморфного варианта гена *IL10* -592(С/А) в контрольной группе ($p=0,01$). В двух зарубежных исследованиях в выборках больных РА аллель А и генотип АА значительно чаще встречались по сравнению с контрольной группой [16, 17], что согласуется с нашими данными. В исследовании В. Ying и соавт. [17] аллель А также детерминировал более низкий уровень продукции противовоспалительного цитокина ИЛ10 по сравнению с аллелем С.

Обнаруженное нами статистически значимое снижение частот генотипа СС и аллеля С гена *IL6R* у АЦЦП-позитивных больных РА по сравнению с контролем не явилось неожиданным; так, данная ассоциация была выявлена в наших более ранних работах у больных с высокой воспалительной активностью, леченных тоцилизумабом [18] и ритуксимабом [19].

В литературе часто используют обозначение «Asp358Ala» вместо «+358A>C», чтобы подчеркнуть функциональность этого полиморфного сайта, детерминирующего продукцию и уровень растворимого ИЛ6R (рИЛ6R). рИЛ6R образуется при протеолитическом расщеплении мембранного рецептора к ИЛ6 (мИЛ6R). Часто встречающийся мажорный нуклеотид А («дикий тип») кодирует аспарагиновую аминокислоту и детерминирует более низкий уровень расщепления и, следовательно, продукции рИЛ6R по сравнению с минорным нуклеотидом С, который, в свою очередь, кодирует аминокислоту аланин и опосредует высокую способность к расщеплению мИЛ6R. Следовательно, с увеличением числа аллелей С концентрация рИЛ6R будет увеличиваться, а концентрация мИЛ6R —

уменьшаться. Пока не ясно, почему при патологии (РА, КВЗ, астма, диабет) частота минорного аллеля С, ассоциированного с высоким уровнем рИЛ6R, снижена по сравнению со здоровыми людьми, при этом концентрация рИЛ6R у больных повышена по сравнению со здоровыми людьми.

В исследованиях J.C. Galicia и соавт. [20] и I. Marinou и соавт. [21] выявлено значительное влияние полиморфизма (+358A>C) гена *IL6R* на уровень продукции сывороточного рИЛ6R у здоровых индивидов. Кроме того, в исследовании французских ученых [21] было определено статистически значимое снижение минорного генотипа СС у больных РА по сравнению с контрольной группой здоровых индивидов, что согласуется с нашими данными. I. Marinou и соавт. [21] высказали предположение, что низкий уровень рИЛ6R, обусловленный сниженной частотой аллеля С, является предрасполагающим фактором развития РА. В исследовании L. Rodriguez-Rodriguez [22] у больных РА уровень рИЛ6R в плазме крови был значительно выше у носителей генотипа СС, чем у носителей генотипов АС и АА.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о взаимосвязи полиморфизмов генов *CTLA4* (+49A>G, rs231775), *IL6R* (+358A>C, rs1892284), *IL10* (-592A>C, rs1800872) с высокой воспалительной активностью в группе АЦЦП-позитивных больных РА из исследования РЕМАРКА.

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, 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. Van der Helm-van Mil AH, Huizinga TW. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):205. doi: 10.1186/ar2384
3. Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):259-65. doi: 10.1136/ard.2009.126821
4. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. Молекулярная медицина. 2016;14(1):15-21 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Molecular-genetic characteristics of early rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya Meditsina*. 2016;14(1):15-21 (In Russ.)].
5. Гусева ИА, Демидова НВ, Сорока НЕ и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):21-30 [Guseva IA, Demidova NV, Soroka NE, et al. Investigation of candidate gene polymorphisms in an immune response as markers for the risk of developing rheumatoid arthritis and producing autoantibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):21-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-21-30
6. Кофиади ИА, Ребриков ДВ. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфическая ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. Генетика. 2006;42:22-32 [Kofidi IA, Rebrikov DV. Detection methods for single nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with oligonucleotide probe. *Genetika*. 2006;42:22-32 (In Russ.)].
7. Seidl C, Donner H, Fischer B, et al. CTLA4 codon 17 dimorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 1998;51(1):62-6. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb02947.x
8. Ligiers A, Teleshova N, Masterman T, et al. CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun*. 2001;2:145-52. doi: 10.1038/sj.gene.6363752
9. Mäurer M, Loserth S, Kolb-Maurer A, et al. A polymorphism in the human cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) gene (exon 1 +49) alters T cell activation. *Immunogenetics*. 2002;54:1-8. doi: 10.1007/s00251-002-0429-9

10. Han S, Li Y, Mao Y, Xie Y. Meta-analysis of the association of CTLA-4 exon-1 +49A/G polymorphism with rheumatoid arthritis. *Hum Genet.* 2005;118(1):123-32. doi: 10.1007/s00439-005-0033-9
11. Lee YH, Bae SC, Choi SJ, et al. Association between the CTLA-4 +49 A/G polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5599-605. doi: 10.1007/s11033-011-1364-3
12. Wang K, Zhu Q, Lu Y, et al. CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21(4):222-7. doi: 10.1089/gtmb.2016.0335
13. Гусева ИА, Насонов ЕЛ. Генетика ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 47-64 [Guseva IA, Nasonov EL. Genetics of rheumatoid arthritis. In: 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. 47-64].
14. Geng R, Song F, Yang X, et al. Association between cytotoxic T lymphocyte antigen-4 +49A/G, -1722T/C, and -1661A/G polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(4):3627-39. doi: 10.1007/s13277-013-1480-x
15. Ciccacci C, Conigliaro P, Perricone C, et al. Polymorphisms in STAT-4, IL-10, PSORS1C1, PTPN2 and MIR146A genes are associated differently with prognostic factors in Italian patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2016;186(2):157-63. doi: 10.1111/cei.12831
16. Paradowska-Gorycka A, Trefl J, Maciejewska-Stelmach J, Lacki JK. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in Polish rheumatoid arthritis patients. *Int J Immunogenet.* 2010;37:225-31. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00913.x
17. Ying B, Shi Y, Pan X, et al. Association of polymorphisms in the human IL-10 and IL-18 genes with rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep.* 2011;38:379-85. doi: 10.1007/s11033-010-0119-x
18. 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
19. Guseva IA, Soroka NE, Devyataykina AY, et al. TNFAIP3 rs675520 variant may predict response to rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 Suppl 3:669.
20. Galicia JC, Tai H, Komatsu Y, et al. Polymorphisms in the IL-6 receptor (IL-6R) gene: strong evidence that serum levels of soluble IL-6R are genetically influenced. *Genes Immun.* 2004;5:513-6. doi: 10.1038/sj.gene.6364120
21. Marinou I, Walters K, Winfield J, et al. A gain of function polymorphism in the interleukin 6 receptor influences RA susceptibility. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1191-4. doi: 10.1136/ard.2008.100644
22. Rodriguez-Rodriguez L, Ramon Lamas J, Varade J, et al. Plasma soluble IL-6 receptor concentration in rheumatoid arthritis: associations with the rs8192284 IL6R polymorphism and with disease activity. *Rheumatol Int.* 2011;31:409-13. doi: 10.1007/s00296-010-1593-0

Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА)

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Смирнов А.В., Глухова С.И., Коротаева Т.В., Насонов Е.Л.

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

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

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar; gubarelena@yandex.ru

Поступила 01.09.17

Цель исследования — изучить распространенность поражения осевого скелета в российской когорте больных ранним периферическим псориатическим артритом (рпПсА).

Материал и методы. Обследовано 89 больных рпПсА (42 мужчины и 47 женщин), диагноз соответствовал критериям CASPAR, средний возраст — $36,5 \pm 10,9$ года, длительность артрита — $12,1 \pm 10,1$ мес. Помимо стандартного обследования, всем пациентам проводилась оценка воспалительной боли в спине (ВБС, критерии ASAS), рентгенография таза, определение HLA-B27; 79 больным дополнительно была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС). Активный сакроилиит (СИ) при МРТ (МРТ-СИ) определялся как отек костного мозга (остеит) в режиме T2 STIR. СИ при рентгенографии (рСИ) регистрировался при наличии изменений хотя бы одного КПС II стадии и выше по Kellgren, рентгенологически достоверный СИ (рдСИ) — при изменениях КПС, соответствующих их поражению при анкилозирующем спондилите (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше). Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым рентгенологом. Больным с ВБС проводилась оценка активности по BASDAI.

Результаты и обсуждение. ВБС выявлена у 58 (65,1%) больных, у 35 из них (60,3%) она носила эпизодический характер, а у 23 (39,7%) была постоянной. МРТ-СИ обнаружен у 28 из 79 (35,4%), рСИ — у 42 (47,2%), рдСИ — у 27 (30,3%) больных. 34 из 84 (38,1%) больных были позитивны по HLA-B27. Среднее значение BASDAI составляло $4,5 \pm 1,6$. Выявлена ассоциация между наличием МРТ-СИ и ВБС: среди больных, имевших МРТ-СИ, ВБС встречалась в 92,9% случаев, у больных без МРТ-СИ — в 54,9% ($p=0,0002$). Имеется взаимосвязь МРТ-СИ с постоянной ВБС ($p=0,003$). Выявлена ассоциация между наличием рСИ и ВБС ($p=0,047$), между рСИ и постоянной ВБС ($p=0,01$), между рдСИ и ВБС ($p=0,01$). В то же время у 23,8% больных СИ протекал бессимптомно: рСИ сформировался без предшествующих ВБС. Ассоциации между МРТ-СИ/рСИ/рдСИ и HLA-B27 не выявлено. Отмечалась ассоциация между МРТ-СИ и более высокой активностью периферического артрита по DAS28. Среди больных с МРТ-СИ среднее значение DAS28 составляло $9,34 \pm 1,79$, а в группе больных без МРТ-СИ — $8,57 \pm 1,63$ ($r=0,25$; $p=0,028$). Выявлена ассоциация между наличием МРТ-СИ и значениями показателей активности заболевания пациентом ($r=0,23$; $p=0,047$) и оценки боли пациентом ($r=0,31$; $p=0,0074$). Выявлена ассоциация между МРТ-СИ и площадью поражения кожи.

Выводы. При рпПсА ВБС имеется у 65% больных (у 60% из них — эпизодическая), МРТ-СИ обнаружен у 35%, рСИ — у 47,2%, рдСИ — у 30,3% больных. Имеется ассоциация между ВБС и СИ, выявленным любым из методов визуализации (МРТ и рентгенография). У 24% больных рСИ сформировался без предшествующих ВБС, что свидетельствует о латентном течении аксиального поражения. МРТ-СИ чаще выявляется у пациентов, имеющих более высокую активность артрита по DAS28, более высокие показатели общей оценки активности заболевания и оценки боли пациентом, большую площадь поражения кожи.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов; воспалительная боль в спине.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Клинико-инструментальная характеристика аксиального поражения при раннем периферическом псориатическом артрите (данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):34–40.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF AXIAL LESION IN EARLY PERIPHERAL PSORIATIC ARTHRITIS (DATA OF A REMARCA STUDY) Gubar E.E., Loginova E.Yu., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Korotaeva T.V., Nasonov E.L.

Objective: to investigate the extent of axial skeleton lesion in a Russian cohort of patients with early peripheral psoriatic arthritis (epPsA).

Subjects and methods. Examinations were made in 89 patients (42 men and 47 women) (mean age, 36.5 ± 10.9 years) with epPsA (duration, 12.1 ± 10.1 months), the diagnosis of which met the CASPAR criteria. In addition to the standard examination, all the patients underwent evaluation of inflammatory back pain (IBP) (ASAS criteria), pelvic radiography, and determination of HLA-B27; 79 patients had additionally magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints (AIJ). Active sacroiliitis (SI) detected on MRI (MRI SI) was defined as bone marrow edema (osteitis) on T2 STIR. SI on radiography (rSI) was recorded if there were changes in at least one AIJ of Kellgren grade 2 or higher; radiologically significant SI (rsSI) was diagnosed when there were changes in the AIJ, which corresponded to its lesion in ankylosing spondylitis (grade II and higher bilateral SI or grade III and higher unilateral SI). The results of radiography and MRI were assessed by an independent radiologist. The disease activity in patients with IBP was evaluated by BASDAI.

Results and discussion. IBP was identified in 58 (65.1%) patients; it was episodic in 35 (60.3%) and permanent in 23 (39.7%) cases. There was MRI SI in 28 (35.4%) of the 79 patients, rSI in 42 (47.2%), rsSI in 27 (30.3%) cases. 34 (38.1%) of the 84 patients were HLA-B27 positive. The mean BASDAI value was 4.5 ± 1.6 . An association was found between the presence of MRI SI and IBP: IBP was present in 92.9% of the patients with MRI SI and in

54.9% of those without MRI SI ($p=0.0002$). There is a relationship of MRI SI to permanent IBP ($p=0.003$). An association was found between the presence of rSI and IBP ($p=0.047$), between rSI and permanent IBP ($p=0.01$) and between rsSI and IBP ($p=0.01$). At the same time, SI was asymptomatic in 23.8% of the patients: rSI developed without previous IBP. No association was found between MRI SI/rSI/rsSI and HLA-B27. There was an association between MRI SI and higher peripheral arthritis activity by the DAS28. The mean DAS28 value was 9.34 ± 1.79 in patients with MRI SI and 8.57 ± 1.63 in those without MRI SI ($r=0.25$; $p=0.028$). There was an association between the presence of MRI SI and the values of disease activity assessment by a patient ($r=0.23$; $p=0.047$) and those of pain assessment by a patient ($r=0.31$; $p=0.0074$). An association was found between MRI SI and the affected area of the skin.

Conclusion. In epPsA, there is IBP in 65% of the patients (it was episodic in 60% of them), MRI SI in 35%, rSI in 47.2%, and rsSI in 30.3%. There is an association between IBP and SI detected by any of the imaging techniques (MRI and radiography). In 24% of patients, rSI developed without previous IBP, suggesting that there is latent axial lesion. MRI SI is more frequently detected in patients having higher arthritis activity by the DAS28, higher overall disease and pain assessments by the patient, and a large area of skin lesions.

Keywords: axial psoriatic arthritis; magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints; inflammatory back pain.

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Smirnov AV, et al. Clinical and instrumental characteristics of axial lesion in early peripheral psoriatic arthritis (data of a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):34–40 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-34-40>

Псориатический артрит (ПсА) — заболевание из группы спондилоартритов (СпА), ассоциированное с псориазом. Основными клиническими проявлениями ПсА являются артрит, энтезит, дактилит и спондилит. ПсА, как правило, относят к категории периферических СпА, однако при преобладании аксиальной симптоматики заболевание может быть квалифицировано, по мнению одних авторов, как аксиальный СпА (аксСпА) с псориазом; другие авторы используют термин «аксиальный ПсА» (аксПсА) [1]. Согласно данным литературы, частота вовлечения в патологический процесс осевого скелета при ПсА варьирует в широких пределах — от 25 до 70% [2, 3], а распространенность аксиального поражения при ранних формах ПсА практически не изучена. Считается, что предикторами вовлечения в патологический процесс осевого скелета при ПсА являются следующие признаки: мужской пол, носительство антигена HLA-B27, более молодой возраст начала артрита, наличие эрозивного артрита, дистрофии ногтей, высокая СОЭ, большая длительность заболевания [4, 5]. Характерной особенностью аксиального поражения при ПсА считается возможность его субклинического течения [2, 4], что приводит к недостаточной или поздней диагностике сакроилиита (СИ) и спондилита у этих больных. По данным X. Baraliakos [1], у трети пациентов течение СИ бессимптомное на протяжении всего заболевания. Спондилит также нередко протекает латентно [4]. Даже при длительном бессимптомном течении псориатического спондилита рентгенологическое прогрессирование со временем может нарастать, что приводит к нарушению функции позвоночника [2]. Есть и другая точка зрения [1], согласно которой подвижность позвоночника при аксПсА, в отличие от анкилозирующего спондилита (АК), существенно не страдает.

До недавнего времени диагноз аксПсА мог быть установлен только при наличии у пациента, помимо клинических симптомов, таких как воспалительная боль в спине (ВБС) [6] и/или ограничение подвижности позвоночника, рентгенологических маркеров осевого поражения, к которым одни авторы относят рентгенологически достоверный СИ (рдСИ) [5], другие — структурные изменения в позвоночнике [7]. Поскольку структурные изменения, как правило, выявляются через много лет после начала заболевания, рентгенологический метод не может быть использован для ранней диагностики аксиального поражения. Воспалительные изменения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, предшествующие структурным повреждениям, могут быть визуализированы при магнитно-резонансной томографии (МРТ). В настоящее время

МРТ является общепринятым диагностическим инструментом для выявления аксиального поражения при СпА. СИ, диагностируемый при МРТ, включен в классификационные критерии аксСпА [8]. Однако в литературе имеются только единичные сообщения о применении МРТ для диагностики СИ при ПсА [9, 10] и эти данные касаются лишь поздних форм заболевания. Для повышения эффективности ранней диагностики осевого поражения при ПсА, помимо МРТ-визуализации КПС и позвоночника, необходимо также целенаправленное выявление ВБС [6].

Цель исследования — изучить распространенность поражения осевого скелета в российской когорте больных ранним периферическим ПсА, а также связь между наличием СИ по данным МРТ и рентгенографии и другими клиническими симптомами заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 89 пациентов (47 женщин и 42 мужчины) с диагнозом ПсА, установленным в соответствии с критериями CASPAR (2006), с длительностью периферического артрита ≤ 2 лет. Они были госпитализированы в ФГБНУ им. В.А. Насоновой в период с апреля 2012 г. по декабрь 2016 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА. Средний возраст больных составил $36,5 \pm 10,9$ года, длительность периферического артрита — $12,1 \pm 10,1$ мес. Пациенты с болями в спине/шее или с ограничением подвижности позвоночника специально не отбирались. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование.

Активность периферического артрита оценивали по индексам DAS и DAS28. При DAS $> 3,7$ активность считалась высокой, при $3,7 \geq$ DAS $\geq 2,4$ — умеренной, при $1,6 \leq$ DAS $< 2,4$ — низкой, DAS $< 1,6$ соответствовал ремиссии. DAS28 $> 5,1$ был показателем высокой; $5,1 \geq$ DAS28 $\geq 3,2$ — умеренной, $2,6 \leq$ DAS28 $< 3,2$ — низкой активности и DAS28 $< 2,6$ — ремиссии. Большинство пациентов имели высокую или умеренную активность периферического артрита. Среднее значение DAS составило $5,2 \pm 2,8$; DAS28 — $8,8 \pm 1,7$. Оценка интенсивности боли пациентом, общая оценка активности заболевания больным и общая оценка активности заболевания врачом проводилась с использованием 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Интенсивность боли составляла в среднем $55,0 \pm 17,9$ мм; общая оценка активности заболевания больным — $56,9 \pm 17,1$ мм; общая оценка активности заболевания врачом — $55,5 \pm 16,7$ мм. Среднее значение СОЭ — $22,5 \pm 19,2$ мм/ч, медиана концентрации С-реактивного белка (СРБ) — $16,1$ [6,6; 31,0] мг/л.

При целенаправленном опросе всем пациентам проводили оценку ВБС по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS) [6]. ВБС квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом >3 мес, но имеющую непостоянный характер. У пациентов, сообщивших о наличии эпизодической боли в шее/спине, оценка ВБС проводилась при появлении этой боли. Несмотря на эпизодический характер боли, при обострениях имелись все признаки ВБС согласно критериям ASAS [6].

У пациентов, имевших ВБС, помимо оценки активности периферического артрита по индексам DAS и DAS28, оценивалась активность заболевания по BASDAI. Всем пациентам выполнялась стандартная рентгенография таза. СИ при рентгенографии (рСИ) регистрировался при наличии изменений, соответствующих II стадии по Kellgren, хотя бы одного КПС; рдСИ диагностировался при изменениях КПС, соответствующих поражению при АС (двусторонний II стадии и выше или односторонний III стадии и выше по Kellgren). Односторонний СИ II стадии расценивался как «рентгенологически недостоверный» (рндСИ). Таким образом, группа пациентов с рСИ включала больных с рдСИ и рндСИ.

МРТ КПС на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 Т была дополнительно проведена 79 пациентам, вне зависимости от наличия у них ВБС. Активный СИ, выявляемый при МРТ (МРТ-СИ) в режиме T2 STIR, диагностировали при наличии зоны отека костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии двух и более зон ОКМ на одном срезе [11] (рис. 1). Результаты рентгенографии и МРТ оценивались независимым экспертом-рентгенологом.

Серологическое типирование антигена HLA-B27 методом проточной цитофлюориметрии было проведено 84 пациентам.

В случае необходимости пациенты были консультированы дерматологом.

Площадь поражения кожи оценивалась по BSA (Body Surface Area). При вовлечении $<3\%$ она считалась незначительной, $3-10\%$ — умеренной и $>10\%$ — распространенной. При определении BSA считали, что одна ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При BSA $\geq 3\%$ рассчитывали PASI (Psoriasis Area Severity Index) [12]. Индекс PASI <10 баллов соответствует легкой, ≥ 11 баллов — среднетяжелой и тяжелой степени псориаза [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Результаты

ВБС была выявлена у 58 из 89 (65,1%) пациентов, причем в 60,3% случаев ($n=35$) она была эпизодической, а в 39,7% случаев ($n=23$) — постоянной (рис. 2).

У большинства пациентов с ВБС отмечалась высокая или умеренная активность заболевания согласно индексу BASDAI; среднее значение индекса BASDAI составило $4,5 \pm 1,6$ балла.

МРТ-СИ обнаружен у 28 из 79 (35,4%) обследованных пациентов (рис. 3).

У 42 из 89 (47,2%) больных выявлен рСИ, у 27 из 42 пациентов с рСИ (64,3%) определялся рдСИ, а у остальных 15 (35,7%) — рндСИ. Среди всей группы из 89 пациентов рдСИ был выявлен в 30,3% случаев.

Позитивны по HLA-B27 были 32 из 84 (38,1%) обследованных больных.

Выявлена ассоциация между наличием активного МРТ-СИ и ВБС.

ВБС встречалась у абсолютного большинства пациентов (92,9%; $n=26$), имевших признаки МРТ-СИ; только у двух больных этой группы она отсутствовала. А среди пациентов, не имевших МРТ-СИ ($n=51$), ВБС встречалась достоверно реже (в 54,9% случаев, $n=28$; $p=0,0005$; рис. 4).

Хотя среди наших больных в целом чаще наблюдалась эпизодическая ВБС, в группе пациентов, имевших признаки активного МРТ-СИ ($n=28$), постоянная ВБС отмечалась несколько чаще (в 14 случаях, 50%), чем эпизодическая (у 12 больных; 42,9%). Обнаружена корреляция между наличием МРТ-СИ и постоянной ВБС ($p=0,003$), в то время как ассоциации МРТ-СИ и эпизодической ВБС не выявлено ($p=0,6$).

Наличие рСИ также было связано с ВБС. Она выявлена у 32 из 42 (76,1%) больных с рСИ и у 26 из 47 (55,3%) пациентов, не имевших структурных изменений КПС ($p=0,047$).

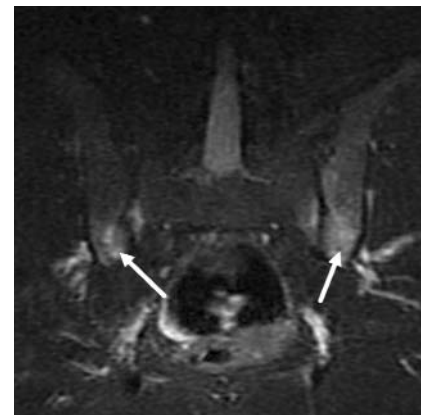


Рис. 1. МРТ КПС (режим T2 STIR) больной К., 32 лет. ОКМ (остеит) в обоих КПС (указано стрелками)

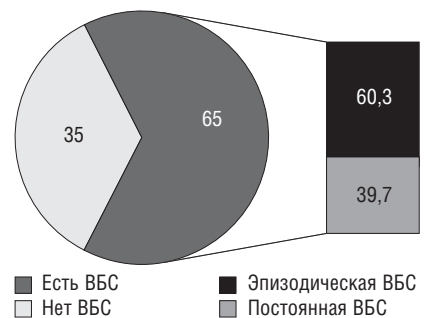


Рис. 2. ВБС у обследованных пациентов ($n=89$), %

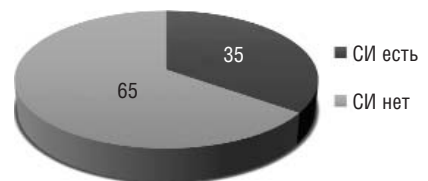


Рис. 3. Активный СИ по данным МРТ ($n=79$), %

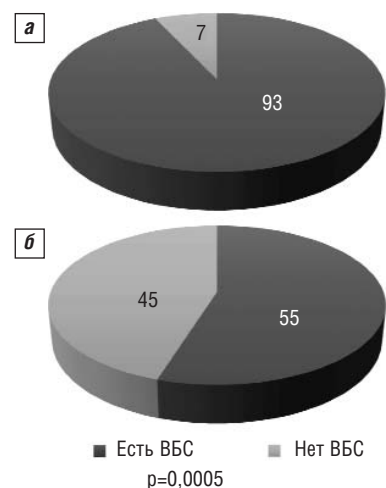


Рис. 4. Ассоциация между наличием МРТ-СИ и ВБС, %: а — частота ВБС у больных с МРТ-СИ ($n=28$); б — частота ВБС у больных без МРТ-СИ ($n=51$)

Следует отметить, что среди пациентов с рСИ, как и в группе больных с МРТ-СИ, постоянная ВБС наблюдалась чаще, чем эпизодическая. Выявлена корреляция между наличием рСИ и постоянной ВБС. Она имела у 16 из 42 (48,1%) больных с рСИ и у 7 из 47 (14,9%) – без рСИ ($p=0,01$). Взаимосвязи между наличием рСИ и эпизодической ВБС не обнаружено ($p=0,66$). Аналогичные данные получены и в отношении рдСИ, который ассоциируется с наличием ВБС ($p=0,01$), и постоянной ВБС ($p=0,057$; $r=0,250$), но не с эпизодической ВБС ($p=0,5$).

В то же время необходимо отметить, что у 10 (23,8%) пациентов структурные изменения КПС сформировались без предшествующих ВБС: у 5 из 27 (18,5%) больных развился бессимптомный рдСИ и у 5 из 15 (33,3%) – латентный рндСИ. Обнаружена взаимосвязь между наличием воспалительных и структурных изменений КПС. Среди 28 больных, имевших признаки активного МРТ-СИ, рСИ выявлен в 19 (67,9%) случаях, а в группе пациентов без признаков МРТ-СИ ($n=51$) – в 17 (33,3%) случаях ($p=0,003$). Структурные изменения КПС, соответствующие рдСИ, обнаружены у 15 (53,6%) пациентов, имевших признаки МРТ-СИ, и у 9 (17,7%) больных без МРТ-СИ ($p=0,0009$). Таким образом, у пациентов с признаками активного воспаления КПС достоверно чаще имелись уже и структурные изменения, выявляемые при рентгенографии.

HLA-B27 исследовали у 77 из 79 пациентов, которым была выполнена МРТ КПС. При наличии признаков активного МРТ-СИ HLA-B27 выявлялся несколько чаще (15 из 28 случаев; 53,6%), чем при их отсутствии (16 из 51; 31,4%), однако эти различия не достоверны ($p=0,07$). Также не было связи между позитивным статусом по HLA-B27 и наличием рСИ ($p=0,19$) и рдСИ ($p=0,49$).

Выявлена ассоциация между наличием МРТ-СИ и активностью периферического артрита по индексу DAS28. Показано, что среди пациентов с МРТ-признаками воспаления КПС среднее значение DAS28 составило $9,34 \pm 1,79$, а в группе больных без МРТ-СИ – $8,57 \pm 1,63$ ($r=0,25$; $p=0,028$; рис. 5). В то же время наличие МРТ-СИ не коррелировало с активностью периферического артрита по индексу DAS ($p=0,22$).

Выявлена ассоциация между наличием признаков МРТ-СИ и более высокими значениями показателей общей оценки активности заболевания больным ($r=0,23$; $p=0,047$) и оценки интенсивности боли больным ($r=0,31$; $p=0,0074$).

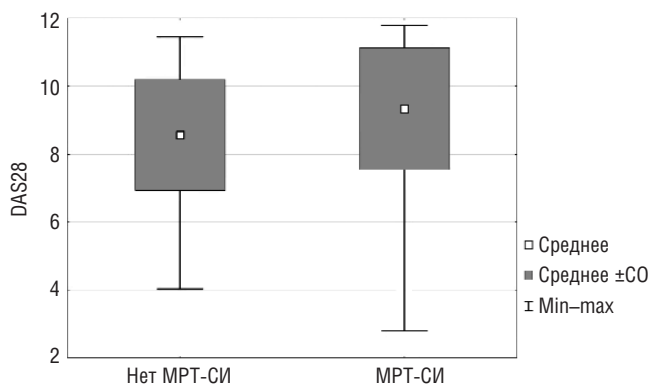


Рис. 5. Связь МРТ-СИ и активности по DAS28. $p=0,028$, непараметрический критерий Манна–Уитни

Обнаружена тенденция к ассоциации между наличием у пациента рСИ и выявлением эрозий на рентгенограммах кистей и/или стоп. У 18 из 42 больных (43,2%), имевших признаки рСИ, обнаружены эрозии суставов, а при отсутствии рСИ они были выявлены в 11 из 47 (23,9%) случаев ($p=0,06$).

Распространенное поражение кожи ($>10\%$ поверхности) встречалось в нашей когорте пациентов не часто ($n=8$; 9,0%) и ассоциировалось с наличием МРТ-СИ. Оно определялось у 6 из 28 (21%) пациентов с МРТ-СИ и у 2 из 51 (4%) без МРТ-СИ ($p=0,0333$).

Не обнаружено ассоциации МРТ-СИ, рСИ, рдСИ с полом, возрастом, длительностью заболевания, наличием дактилитов, энтезитов (индекс LEI), поражения ногтей, величиной острофазовых показателей воспаления (СОЭ, уровнем СРБ), активностью по BASDAI, функциональным статусом пациента (HAQ).

Обсуждение

Ранняя диагностика поражения позвоночника при ПсА стала особенно актуальной в последние годы, поскольку при периферическом и аксиальном вариантах заболевания используются разные лечебные стратегии. Однако до сих пор не сформирован единый подход к диагностике аксПсА и нет четких данных о его распространенности. Для оптимизации ранней диагностики осевого поражения необходимо прицельное выявление у пациентов ВБС, а также МРТ КПС и позвоночника, поскольку с помощью МРТ возможна визуализация очагов ОКМ, свидетельствующих о наличии воспаления (остеита).

В настоящее время единственным исследованием аксиального поражения при ранних формах периферического ПсА является работа Е.Ю. Логиновой и соавт. [13], изучавших данную проблему на 40 больных. Настоящая работа – продолжение этого исследования. Наши данные, полученные на большем клиническом материале, подтверждают результаты предшествующей работы [13], в которой было показано, что поражение осевого скелета при ПсА часто протекает малосимптомно, что приводит к его недостаточной диагностике.

Аксиальное поражение было выявлено нами у значительного числа больных ранним периферическим ПсА, хотя пациенты с клиническими признаками спондилита и СИ специально в исследование не отбирались. При целенаправленном обследовании ВБС была обнаружена у 65% пациентов, МРТ-СИ – более чем у трети (35%), структурные изменения КПС (рСИ) – почти у половины (47%), рдСИ – у трети (30,3%) больных, что согласуется с результатами предшествующей работы Е.Ю. Логиновой (ВБС – 55%, МРТ-СИ – 40,5%, рдСИ – 28,9%).

Наши данные, касающиеся частоты выявления активного МРТ-СИ, согласуются с материалами других исследований [9]. Тем не менее нам представляется, что столь частое (в 35% случаев) выявление активного СИ при МРТ КПС у наших пациентов, с одной стороны, свидетельствует о малосимптомном течении аксиального поражения при ПсА, а с другой – требует определенной настороженности в интерпретации результатов МРТ. Так, А.Н. Bennett и соавт. [14] изучали рентгенологическое прогрессирование СИ и трансформацию SpA (критерии ESSG) в АС у пациентов, исходно имевших ВБС и признаки активного СИ при МРТ. При ретроспективном анализе спустя 8 лет у 33% больных отмечалось прогрессирование СИ и обнаружены

структурные изменения КПС, соответствующие «классическому» АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии). Предиктором такого прогрессирования оказалось сочетание двух факторов: носительство HLA-B27 и наличие выраженных воспалительных изменений (остеита) по данным МРТ КПС. В то же время позитивность по HLA-B27 при незначительных МРТ-изменениях КПС или при их отсутствии не оказало влияния на прогрессирование СИ [14]. И хотя эти данные подтверждают роль выявляемых при МРТ воспалительных изменений как фактора риска прогрессирования структурных повреждений КПС, они также подчеркивают необходимость взвешенного отношения к результатам МРТ, особенно когда это касается незначительных зон воспаления или неясных результатов.

В доступной нам литературе мы нашли только две работы [9, 10], посвященные оценке МРТ-СИ у больных ПсА, но пациенты, включенные в эти исследования, имели большую длительность заболевания. L. Williamson и соавт. [9] при МРТ КПС у больных периферическим ПсА выявили активный СИ в 38% случаев, что полностью согласуется с данными российской когорты. В то же время авторы не обнаружили ассоциации между наличием активного МРТ-СИ и ВБС (которая наблюдалась в настоящей работе и в исследовании Е.Ю. Логиновой и соавт. [13]), но выявили корреляцию между МРТ-СИ и ограничением функции позвоночника, а также между наличием активного воспаления КПС и длительностью заболевания. Вероятно, имеющиеся различия в результатах связаны с разными сроками заболевания у пациентов в нашем исследовании и в работе L. Williamson и соавт. [9]. Как и в нашей когорте больных, среди пациентов английской когорты [9] носительство антигена HLA-B27 не оказало влияния на частоту выявления воспалительных изменений КПС при МРТ. Эти данные расходятся с результатами C. Castilllo-Gallego и соавт. [10], показавших наличие ассоциации между HLA-B27-статусом пациентов и выраженностью остеоита, обнаруженного при МРТ КПС и поясничного отдела позвоночника. У HLA-B27-позитивных пациентов МРТ-признаки воспаления встречались достоверно чаще, чем у HLA-B27-негативных.

Среди российских больных, имевших активный МРТ-СИ, носительство антигена HLA-B27 также встречалось несколько чаще, чем при отсутствии МРТ-СИ (54 и 31% соответственно), но эти различия не достигают статистически значимых величин ($p=0,07$). Таким образом, в нашей когорте больных ранним периферическим ПсА имеется только тенденция к более частому выявлению воспалительных изменений при МРТ КПС у пациентов, позитивных по HLA-B27-антигену. Ассоциации между позитивным статусом по HLA-B27 и наличием рентгенологических изменений КПС не обнаружено. Данные настоящего исследования согласуются с результатами предшествующей работы Е.Ю. Логиновой и соавт. [13], которые показали, что среди больных ранним ПсА частота носительства антигена HLA-B27 составила 42,5% (в нашей когорте больных — 38%). Несмотря на то что МРТ-СИ и рдСИ несколько чаще выявлялись у больных, имевших антиген HLA-B27, ассоциация HLA-B27 с МРТ-СИ ($Q=0,53$; $\Phi=0,26$) и рдСИ ($Q=0,56$) была незначимой.

В ряде зарубежных работ [1, 3–5, 10], напротив, было показано, что HLA-B27-позитивный статус при ПсА ассоциируется с более частым вовлечением позвоночника и АС-подобным фенотипом [1]. Среди HLA-B27-позитивных пациентов больше лиц мужского пола, более молодой

возраст начала заболевания, эти больные могут соответствовать диагностическим критериям «классического» АС с наличием рдСИ [1, 4], а в редких случаях (0,7%) у них наблюдается изолированный спондилит, без воспалительных изменений периферических суставов [3].

Известно, что у пациентов с периферическим ПсА частота носительства антигена HLA-B27 незначительно выше, чем в популяции в целом, и составляет от 20 до 25% [1, 3, 9]. При аксиальном поражении частота его выявления гораздо выше и достигает 40–50%, а по данным отдельных авторов — даже 60–70% [1, 4]. Распространенность антигена HLA-B27 при «идиопатическом» АС существенно выше, чем при аксПсА, и составляет 85–90% [1, 2], что указывает на клинко-генетическую гетерогенность ПсА и АС. Несмотря на то что ПсА имеет сходные клинические признаки и перекрестные синдромы с другими СпА, наличие специфической кожной симптоматики выделяет ПсА из этой группы заболеваний.

Нам представляются интересными результаты недавней работы D.R. Jadon и соавт. [4] по изучению фенотипических и генетических особенностей аксПсА. В исследовании были отобраны 402 пациента: 201 больной ПсА (критерии CASPAR) и 201 больной АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии). Пациенты с ПсА были распределены на две группы. При наличии рентгенологических признаков СИ и/или спондилита больных включали в группу аксПсА; СИ диагностировали при наличии изменений КПС, характерных для АС, спондилит — при наличии как минимум одного синдесмофита/парасиндесмофита в шейном и/или поясничном отделах позвоночника. Во вторую группу вошли пациенты с периферическим ПсА (пПсА), не имевшие рентгенологических признаков СИ и/или спондилита. HLA-B27 (преимущественно HLA-B27:05:02) при пПсА был обнаружен всего лишь у 7,1% пациентов, при аксПсА — у 39,8% (что согласуется с нашими данными) и при АС — у 89,2% больных (различия между группами пПсА и аксПсА, а также между группами аксПсА и АС достоверны; $p<0,001$ для обоих сравнений). Оказалось, что в группе больных с изолированным спондилитом (без СИ) HLA-B27 встречался только в 15,4% случаев, при изолированном СИ (без спондилита) — в 2 раза чаще (в 32,4%), при сочетании СИ и спондилита — в 66,7% случаев ($p<0,001$). Эти данные особенно интересны, поскольку свидетельствуют об этиопатогенетических различиях между СИ и спондилитом.

О выявлении ВБС среди наших пациентов с ранними формами периферического ПсА следует сказать отдельно. Известно, что ВБС представляет собой типичный клинический симптом аксиального поражения и выявляется у преобладающего числа больных аксСпА — в 94,7% случаев [15]. Но в связи с тем, что ВБС у больных ПсА имеет непостоянный характер (по нашим данным, в 60% случаев) и менее выражена, чем у больных «классическим» АС, пациенты не всегда сообщают врачу о наличии подобной боли. Иногда единственной локализацией боли (или только чувства «скованности», «дискомфорта») является шейный отдел позвоночника. Кратковременные эпизоды боли могут быть приняты (как пациентом, так и врачом общей практики) за проявления «остеохондроза», «миозита» и других заболеваний, не относящихся к группе СпА. Не случайно при обследовании больших когорт больных ПсА ВБС была выявлена только в 15% случаев [1]. Даже среди пациентов, уже имевших рентгенологические признаки поражения позвоноч-

ника (такие как синдесмофиты, паравертебральные оссификаты, анкилоз дугоотростчатых суставов), частота обнаружения ВБС не превышала 19% [1].

При тщательном сборе анамнеза мы выявили ВБС у значительно большего числа больных — в 65% случаев, что согласуется с данными K. de Vlam и соавт. [3], D.R. Jadon и соавт. [4], Е.Ю. Логиновой и соавт. [13]. В нашей работе обнаружена ассоциация между наличием СИ, выявленного любым из методов визуализации, и ВБС. Несмотря на то что у пациентов в целом чаще встречалась эпизодическая ВБС, признаки как активного воспаления, так и структурного повреждения КПС (МРТ-СИ/рСИ/рдСИ) коррелировали с наличием именно постоянной ВБС. Данный факт говорит о значимости этого клинического симптома для диагностики СИ. В то же время необходимо подчеркнуть, что у четверти (24%) пациентов структурные изменения КПС (рСИ) сформировались без предшествующих ВБС, даже эпизодических, а латентный односторонний СИ II стадии по Kellgren выявлен у трети (33,3%) больных. Эти данные еще раз свидетельствуют о возможности бессимптомного течения аксиального поражения и его недостаточно полным выявлением при периферических формах ПсА. Аналогичные результаты были получены в работе D.R. Jadon и соавт. [4]. В рамках этого исследования авторы показали, что у четверти (25,4%) пациентов с аксПсА, имевших рентгенологические признаки СИ и/или спондилита, заболевание протекало латентно. Интересно, что бессимптомное течение чаще наблюдалось в группе больных с изолированным спондилитом без СИ (43,6%), чем среди больных, имевших признаки изолированного СИ или сочетание рСИ и спондилита (16,5%). В то же время среди больных АС бессимптомное течение наблюдалось исключительно редко — в 0,6% случаев [4].

По результатам нашего исследования оказалось, что у половины пациентов с небольшой длительностью заболевания (в среднем 12 мес) при первичном рентгенологическом обследовании уже имелись изменения КПС (рСИ), а у трети больных — даже признаки рдСИ. Известно, что структурные изменения КПС, соответствующие критериям рдСИ (двусторонний $\geq$ II стадии или односторонний III–IV стадии по Kellgren), могут быть выявлены спустя годы от начала аксиальных симптомов СпА. Таким образом, можно предположить, что у значительного числа наших пациентов поражение осевого скелета могло предшествовать развитию периферического артрита и протекало малосимптомно.

В случае выявления рдСИ в зависимости от характера клинической симптоматики диагноз может соответствовать как критериям CASPAR, так и модифицированным Нью-Йоркским критериям. Согласно данным D.R. Jadon и соавт. [4], у четверти их больных диагноз мог быть сформулирован не только как ПсА, но и как АС. Действительно, вариант заболевания, при котором имеется преобладание аксиальной симптоматики, рдСИ и, как правило, «скромный» периферический артрит, интерпретируется некоторыми исследователями как АС «в сочетании» с псориазом [3]. Среди пациентов с АС частота выявления сопутствующего псориаза не столь высока и составляет, в частности, 10,2% — в немецком регистре GESPIC [16], 14,4% — во французском регистре DESIR [17]. Для дифференциальной диагностики аксПсА и «классического» АС с сопутствующим псориазом, необходимо помнить о следующих признаках, ассоциированных с аксПсА: асимметричный СИ, «некраевые» синдесмофиты, асимметричные синдес-

мофиты, паравертебральные оссификаты и более частое вовлечение шейного отдела позвоночника [1, 3]. При аксПсА, помимо этих симптомов, возможно поражение позвоночника без СИ (в 33% случаев по данным D.R. Jadon и соавт.), чего не наблюдается при АС [4]. А для «идиопатического» АС, в отличие от аксПсА, более характерно наличие таких рентгенологических признаков, как полный анкилоз КПС и «смыкающиеся» синдесмофиты [4].

Что касается ассоциации между аксиальным и периферическим поражением при ПсА, то, по данным V. Chandran и соавт. [5], наличие у пациента тяжелого деструктивного периферического артрита является предиктором вовлечения в патологический процесс осевого скелета. В настоящем исследовании мы также обнаружили, что признаки МРТ-СИ чаще наблюдаются у пациентов с более высокой активностью периферического артрита по индексу DAS28. Кроме того, по нашим данным, имеется тенденция к более частому выявлению структурных изменений КПС (рСИ) у больных с более тяжелым деструктивным (эрозивным) периферическим артритом. Данные D.R. Jadon и соавт. [4] в значительной степени подтверждают наши результаты. Авторы показали, что более чем у половины (64%) больных ПсА, имевших признаки осевого поражения, был обнаружен эрозивный артрит. Интересно, что при псориатическом спондилите деструктивный периферический артрит встречается достоверно чаще и протекает тяжелее, чем при «идиопатическом» АС [2, 5].

В ряде предшествующих работ [18] отмечалось, что тяжесть кожного процесса при ПсА никак не коррелирует с клинической формой и степенью тяжести поражения опорно-двигательного аппарата. Несмотря на то что у большинства пациентов, включенных в настоящее исследование, был легкий или среднетяжелый псориаз, оказалось, что у больных, имевших признаки активного МРТ-СИ, чаще наблюдалось распространенное поражение кожи. В работе S. Rose и соавт. [19] была выявлена взаимосвязь по данным позитронно-эмиссионной томографии между активностью СИ и воспалением внутри стенки крупных сосудов. Ранее было показано [20], что позитронно-эмиссионная томография является высокочувствительным инструментом для выявления системного воспаления, в том числе и субклинического, в коже, суставах, печени и сосудах у пациентов с псориазом и ПсА. Можно предположить, что большая площадь поражения кожи у больных, имевших признаки активного МРТ-СИ, — результат единого системного воспаления.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- В российской когорте больных ранним периферическим ПсА при целенаправленном обследовании достаточно часто выявляется поражение осевого скелета: ВБС имеется у 65% пациентов (причем больше чем у половины из них — 60% — она носит эпизодический характер), СИ по данным МРТ обнаружен более чем у трети (35%) пациентов, структурные изменения КПС при рентгенографии выявлены у половины (47,2%), рдСИ — у трети (30,3%) пациентов.
- У четверти (24%) пациентов структурные изменения КПС сформировались без предшествующих ВБС, что свидетельствует о латентном течении и недостаточной диагностике аксиального поражения при периферических формах ПсА.

- Имеется ассоциация между ВБС и СИ, выявленным любым из методов визуализации (МРТ и рентгенография).
- Ассоциации между носительством антигена HLA-B27 и наличием изменений КПС, выявленных при МРТ и при рентгенографии, не обнаружено.
- Активный СИ по данным МРТ выявляется у пациентов, имеющих более высокую активность периферического артрита по индексу DAS28, более высокие показатели общей оценки активности заболевания больным и оценки интенсивности боли больным. Имеется тенденция к более частому выявлению рСИ у пациентов с более тяжелым (эрозивным) периферическим артритом.
- Активный СИ по данным МРТ чаще выявляется у пациентов, имеющих большую площадь поражения кожи.
- Для повышения эффективности ранней диагностики осевого поражения необходимы целенаправленное выявление ВБС и МРТ-визуализация КПС.

- Необходимо повысить информированность врачей-ревматологов о высокой вероятности аксиального поражения при ПсА, внедрить в повседневную практику применение критериев ВБС и методов визуализации (рентгенография таза, МРТ КПС).

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на VII Съезде ревматологов России 26–28 апреля 2017 г., Москва, и в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г., Мадрид.

ЛИТЕРАТУРА

- Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S31-5. Epub 2015 Oct 15.
- Fernandez-Sueiro JL. The Challenge and Need of Defining Axial Psoriatic. *Arthritis Rheum*. 2009;36:2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023
- De Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Is Axial Involvement Underestimated in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from the BEPAS Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1156-7.
- Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
- Chandran V, Tulusso DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2010;37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059
- Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
- Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):977-80. doi: 10.3899/jrheum.120244
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):85-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
- Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2274-8. doi: 10.1002/art.38050
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1520-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208642
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. doi: 10.1159/000250839
- Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориазическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил.1):15-9 [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
- Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLAB27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413-8. doi: 10.1002/art.24024
- Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1621-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201777
- Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
- Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):598-603. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.013
- Goldenstein-Schainberg C, Sampaio Fevarato MN, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Rheumatol*. 2012;52:1. doi: 10.1590/S0482-50042012000100010
- Rose S, Dave J, Millo C, et al. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography: baseline report from the Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jul 30;16(4):R161. doi: 10.1186/ar4676
- Mehta NN, Yu Y, Saboury B, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031. doi: 10.1001/archdermatol.2011.119

Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом

Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Степченко М.А., Хардикова Е.М.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3

Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia 3, Karl Marx St., Kursk 305041

Контакты: Лариса Александровна Князева; kafedra_n1@bk.ru

Contact: Larisa Knyazeva; kafedra_n1@bk.ru

Поступила 23.10.17

Цель исследования — оценить влияние голимумаба (ГЛМ) на артериальную ригидность у пациентов с различными клинико-иммунологическими субтипами ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 48 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010). Выполнены визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки и исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, до лечения и через 52 нед начала терапии.

Результаты и обсуждение. У больных РА молодого и среднего возраста без сопутствующей кардиоваскулярной патологии установлено наличие субклинического поражения магистральных артерий, характеризующееся увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса жесткости β общей сонной артерии (ОСА); повышением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), выраженность изменения которых ассоциировалась с высокой активностью заболевания DAS28 и серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Лечение ГЛМ у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS28, уменьшением толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла. Более значимая коррекция исследованных показателей была достигнута у больных с серонегативным субтипом заболевания, в этой группе пациентов толщина КИМ ОСА к концу наблюдения уменьшилась на 29% ($p=0,01$), индекс жесткости β ОСА снизился в среднем на 28,7% ($p=0,0001$). В этой подгруппе больных, по данным контурного анализа пульсовой волны, через 52 нед после начала терапии ГЛМ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI до уровня контроля, при серопозитивном по РФ и/или АЦЦП варианте РА они уменьшались в среднем в 1,8 ($p=0,0001$), в 1,2 ($p=0,005$) и в 1,6 раза ($p=0,001$) соответственно.

Заключение. Терапия ГЛМ у больных РА наряду с высокой противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием на стенки крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости β ОСА, AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение RI).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; артериальная ригидность; голимумаб; толщина комплекса интима-медиа; общая сонная артерия; контурный анализ пульсовой волны.

Для ссылки: Князева ЛА, Князева ЛИ, Мещерина НС и др. Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):41-47.

THE EFFECT OF GOLIMUMAB ON ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Khardikova E.M.

Objective: to evaluate the effect of golimumab (GLM) on arterial stiffness in patients with different clinical and immunological subtypes of rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Examinations were made in 48 patients with RA meeting the 1987 ACR/2010 EULAR classification criteria. The investigators visualized carotid arteries with determination of local vessel wall stiffness and studied regional arterial stiffness with assessment of contour pulse wave analysis before and 52 weeks after initiation of therapy.

Results and discussion. Young and middle-aged RA patients without any concomitant cardiovascular diseases were found to have subclinical great artery involvement that was characterized by increases in intima-media thickness (IMT) and stiffness index β of the common carotid artery (CCA); by rises in peripheral augmentation index (AIp), stiffness index (SI), and reflection index (RI), the intensity of a change in which was associated with high DAS28 and seropositivity for rheumatoid factor (RF) and/or anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. GLM treatment in patients with RA was accompanied by a statistically significant decrease in DAS28 and a reduction in CCA IMT and local (carotid) stiffness of the vascular bed. More significant correction of the investigated parameters was achieved in patients with the seronegative subtype of the disease; in this group of patients, CCA IMT decreased by 29% by the end of observation ($p=0.01$), CCA SI β reduced by an average of 28.7% ($p=0.0001$). At 52 weeks after GLM therapy initiation, contour pulse wave analysis indicated that this subgroup of patients was observed to have decreases in AIp, SI, and RI to the control level; in RA seropositive for RF and/or anti-CCP, they reduced by an average of 1.8 ($p=0.0001$), 1.2 ($p=0.005$) and 1.6 ($p=0.001$) times, respectively.

Conclusion. Along with high anti-inflammatory activity, GLM therapy in patients with RA has a vasoprotective effect on the walls of large elastic-type vessels (decreases in CCA IMT and SI β , AIp, and SI) and small muscular-type arteries (a reduction in RI).

Keywords: rheumatoid arthritis; arterial stiffness; golimumab; intima-media thickness; common carotid artery; contour pulse wave analysis.

For reference: Knyazeva LA, Knyazeva LI, Meshcherina NS, et al. The effect of golimumab on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):41-47 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-47>

В настоящее время не вызывает сомнений, что ревматоидный артрит (РА) характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кардиоваскулярной летальности, превышающей на 48% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1, 2]. Важно отметить, что наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском (КВР), согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [3]. Выявление у больных ранним РА высокой частоты субклинического атеросклероза свидетельствует о повышенном КВР, несмотря на «благоприятный» липидный профиль, что обуславливает целесообразность применения неинвазивных визуализирующих методов обследования сердца и сосудов уже на ранних стадиях развития РА для стратификации КВР и выбора тактики ведения больных [4, 5].

В последние годы все большее значение приобретает определение интегральных показателей КВР, к которым относятся субклинические сосудистые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима—медиа (КИМ) в сонных артериях. При этом особое внимание в развитии ССЗ уделяется определению артериальной жесткости, увеличение которой рассматривается в качестве независимого фактора КВР [6]. Аортальная ригидность является независимым предиктом смертности от всех причин и сердечно-сосудистой летальности от фатальных и нефатальных коронарных событий, а также фатальных инсультов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ), СД, терминальной почечной недостаточностью, у пожилых лиц и в общей популяции [6, 7]. Установлено, что наряду с возрастом и генетическим фоном целый ряд патологических состояний, таких как ожирение, курение, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), сопровождается повышением артериальной ригидности [7]. Связь перечисленных факторов с прогрессированием артериальной жесткости достаточно хорошо изучена в мультивариантных анализах, установивших, что ведущими параметрами, которые имеют приоритет при ее оценке, являются возраст, уровень артериального давления (АД) и в меньшей степени пол и традиционные факторы риска (ТФР) [7]. Что касается РА, имеющиеся немногочисленные сведения свидетельствуют об увеличении жесткости сосудистой стенки при данной патологии [8, 9]. Результаты исследований указывают на многофакторный генез артериальной ригидности, включающий целый спектр механизмов, среди которых, наряду с ТФР ССЗ [10], обсуждаются «болезнь-ассоциированные» факторы, связанные с персистирующим аутоиммунным воспалением, которое сопровождается гиперпродукцией многочисленных медиаторов и «иммунных» клеток (провоспалительных цитокинов, молекул адгезии лейкоцитов, металлопротеиназ, факторов роста, аутоантител: ревматоидного фактора — РФ, антител к циклическому цитруллированному пептиду — АЦЦП — и др.) [5, 11]. Поэтому важным научно-практи-

ческим аспектом данной проблемы является изучение влияния противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС), что позволит разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска ССО и создание системы динамического контроля и наблюдения за прогрессированием атеросклероза при РА [5, 12].

В последние годы в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13–15] появились первые результаты исследований их влияния на сосудистую стенку. В ряде работ установлено уменьшение толщины КИМ сонных артерий и снижение такого предиктора ССО, как скорость распространения пульсовой волны на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), в частности, этанерцептом и инфликсимабом [16–18].

В то же время имеются сведения об усугублении нарушений липидного спектра крови после начала лечения РА с использованием ГИБП [19, 20] или отсутствии их влияния на толщину КИМ и артериальную ригидность у больных РА с сопутствующими ССЗ [21, 22]. По мнению других исследователей, инфликсимаб не вызывает проатерогенных изменений липидного спектра крови у больных РА [23]. В качестве одной из причин неоднозначности полученных результатов обсуждается гетерогенность применяемых ингибиторов ФНО α [21]. К настоящему времени синтезировано пять препаратов, блокирующих активность этого цитокина: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол — моноклональные антитела к ФНО α , этанерцепт — растворимый рецептор ФНО α . Однако в ряде регистровых исследований продемонстрировано наличие существенных различий между ингибиторами ФНО α в реальной практике [24–26], что обусловлено вариабельностью их способности связывать и нейтрализовать растворимые и связанные с мембраной формы ФНО α [27].

Следует отметить, что ГЛМ в Российской Федерации был зарегистрирован относительно недавно (в мае 2012 г.) и разрешен к применению у пациентов в возрасте старше 18 лет с РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. ГЛМ — полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО α , которое связывает растворимый и трансмембранный ФНО α . ГЛМ, так же как инфликсимаб и адалимумаб, относится к IgG1. В клинических исследованиях показано, что препарат снижает сыровоточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6), металлопротеиназы 3 (ММП3), внутриклеточной молекулы адгезии. Важными положительными особенностями терапии ГЛМ являются его доказанная в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность, независимо от вида предшествующей терапии [28]. Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные подтверждения влияния ГЛМ на ранние проявления и выраженность атеросклеротического поражения сосудов при РА, что не позволяет вынести окончательное суждение о воздействии препарата на структурно-функциональное состояние артериального русла у данной категории больных. Решение этой проблемы весьма актуально, поскольку позволит наиболее полно охарактеризовать терапевтический потенциал препарата, осуществлять контроль риска развития ССО у больных РА, влиять на прогноз.

Цель исследования — оценить влияние ГЛМ на артериальную ригидность у пациентов с различными клинико-иммунологическими субтипами РА.

Материал и методы

Обследовано 48 больных РА молодого и среднего возраста без кардиоваскулярной патологии. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или критериям ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. Среди обследованных больных было 38 женщин и 10 мужчин, медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста которых составили 36,1 [26,3; 47,8] года, длительности болезни — 18,2 [9,6; 35,6] мес. У 9 (18,8%) пациентов наблюдалась умеренная, у 39 (81,2%) — высокая активность заболевания по DAS28 и/или CDAI, SDAI. У 38 (79%) больных была II и у 10 (21%) — III рентгенологическая стадия по Штейн-брокеру.

У всех пациентов имела место неэффективность предшествовавшей терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП): метотрексатом — 30 (62,5%), сульфасалазином — 3 (6,2%), лефлуномидом — 15 (31,3%) — на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов — 20 (41,6%) и глюкокортикоидов (ГК) — 13 (27%). Все больные РА, включенные в исследование, ранее не получали ГИБП. У 10 больных выявлены ревматоидные узелки, у двух — нейропатия.

У 10 (21%) больных имел место отягощенный по ССЗ семейный анамнез, при оценке по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА, в соответствии с рекомендациями EULAR и «Клиническими рекомендациями по снижению риска ССО у пациентов с хроническими артритам» (<http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec20.pdf>) определен умеренный (n=28) или низкий (n=20) суммарный КБР.

Критериями исключения из исследования являлись: низкая активность РА (индекс DAS28 <3,2 балла), наличие любой коморбидной патологии, включая АГ, ИБС, застойную сердечную недостаточность, СД, инфекционные процессы любой локализации, гепатит В или С, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, патологию почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л) и печени (уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), внутрисуставные инъекции ГК менее чем за 4 нед до рандомизации, прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе >20 мг/сут, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.

До начала исследования все пациенты подписывали информированное согласие; протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом.

Все больные РА были рандомизированы на две группы: в 1-й (n=28) имел место РФ/АЦЦП-серонегативный РА, во 2-й (n=20) — серопозитивный по РФ и/или АЦЦП субтип заболевания.

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний ССС, почек, орга-

нов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА: медиана возраста составила 38,8 [31,6; 46,7] года. В данной группе было 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин.

Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла выполняли визуализацию общих сонных артерий (ОСА) с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенном линейным датчиком 7,5 МГц после 10-минутного отдыха пациента. Измерение толщины КИМ ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [29].

Оценка структурно-функциональных свойств ОСА включала определение индекса жесткости β (stiffness index β), характеризующего локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле:

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

где Д — диаметр ОСА в диастолу; $\Delta\text{Д}$ — разница диаметров ОСА в систолу и диастолу; САД — систолическое артериальное давление (АД); ДАД — диастолическое АД [30].

Исследование регионарной артериальной ригидности осуществлялось на основе контурного анализа пульсовой волны, регистрируемой методом фотоплетизмографии на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого [31] и следующим протоколом: тест проводился в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном положении сидя, с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. За 24 ч до исследования исключались прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, физические нагрузки и курение. По результатам контурного анализа пульсовой волны анализировали такие параметры, как индекс жесткости (stiffness index — SI), индекс отражения (reflection index — RI), индекс augmentation index — AIp), центральное систолическое давление — прогноз (SystolicPressureAortic — prognosis Spa).

В качестве базисной противовоспалительной терапии больным РА назначали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в 4 нед в один и тот же день.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям EULAR. Оценку структурно-функциональных параметров артериального русла у больных РА проводили дважды: до лечения и после 52 нед терапии ГЛМ.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica Base for Windows, версия 6.0 (StatSoft, США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову—Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] при распределении, отличным от нормального. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам при-

менялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп). Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Для выявления признаков субклинического атеросклероза, характеризующегося процессами ремоделирования сосудистого русла и повышением локальной жесткости, у больных РА без клинических проявлений ССЗ было проведено определение структурно-функциональных показателей ОСА, продемонстрировавшее отсутствие статистически значимых изменений диаметра ОСА у обследованных больных РА с различными клинико-иммунологическими вариантами заболевания (табл. 1).

Установлено, что в 1-й группе больных РА среднegrupповые значения толщины КИМ в среднем на 21,1% ($p=0,012$) превосходили показатель в группе контроля и были в 1,5 раза ($p=0,004$) выше в сравнении со значением данного показателя во 2-й группе. Оценка индекса жесткости β ОСА показала его статистически значимое увеличение у всех больных РА, причем во 2-й группе выявлены достоверно более высокие значения, которые в среднем в 1,7 раза ($p=0,005$) превышали показатели 1-й группы. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, проявляющегося увеличением толщины КИМ и индекса жесткости β ОСА. Кроме того, установлено, что более выраженные изменения показателей, характеризующих локальную жесткость ОСА, имеют место у больных с серопозитивным по РФ/АЦЦП вариантом заболевания, что подтверждается результатами корреляционного анализа, показавшего наличие прямых связей между величиной КИМ ОСА и уровнем РФ и АЦЦП ($r=0,52$, $p=0,01$ и $r=0,56$, $p=0,001$ соответственно), а также между DAS28, толщиной КИМ ОСА ($r=0,51$, $p=0,01$), индексом жесткости ОСА ($r=0,48$, $p=0,001$).

Также установлено, что процесс ремоделирования ОСА при РА носит дезадаптивный характер и ассоциирован с утолщением КИМ и повышением индекса жесткости β на фоне сохраненного диаметра артерий. Известно, что процесс ремоделирования артерий характеризуется утолщением tunica media, уменьшением просвета сосуда и увеличением вне-

клеточного матрикса [32]. При этом на примере больных АГ было доказано, что изменения в сосудах эластического и мышечного типа обладают существенными различиями [32]. Так, в крупных эластических артериях, таких как аорта и сонная артерия, происходит «пассивное» увеличение их диаметра, т. е. повышенное давление растягивает артериальную стенку, в то время как утолщенный КИМ нормализует ее напряжение. В случае нормотензии, по-видимому, отсутствует истощающее влияние высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как эластин и коллаген, что в определенной степени является сдерживающим фактором дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупреждает расширение ее интерадвентициального диаметра [32].

Таким образом, в ремоделирование артерий крупного калибра и ухудшение эластических свойств ОСА у обследованных больных РА, вероятно, в первую очередь преимущественный вклад вносит эндотелиальная дисфункция, во многом обусловленная активностью хронического иммунного воспаления.

Принимая во внимание, что артериальные сосуды являются основным «морфологическим плацдармом» для формирования ССЗ, мы также провели комплексное исследование регионарной жесткости в сосудах эластического и мышечного типа. Для оценки состояния эластичности и жесткости крупных проводящих артерий и состояния сосудистого тонуса мелких мышечных артерий и артериол нами был использован аппарат «АнгиоСкан-01» (Россия), функционирующий на основе метода фотоплетизмографии.

В ходе проведенного нами исследования у всех обследованных больных, независимо от клинико-иммунологического варианта РА, в сравнении с контролем наблюда-

Таблица 1 Характеристика структурно-функциональных параметров сосудистой стенки у больных РА ($n=48$), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль ($n=26$)	Больные РА		Значение p
	1	1-я группа ($n=28$) 2	2-я группа ($n=20$) 3	
Диаметр ОСА, мм	6,0 [5,4; 6,7]	5,8 [5,3; 6,6]	6,0 [5,4; 6,9]	$p_{1-2}=0,087$ $p_{1-3}=0,062$ $p_{2-3}=0,075$
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,88 [0,62; 1,1]	0,97 [0,58; 1,18]	$p_{1-2}=0,012$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,018$
Индекс жесткости β , усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	6,1 [3,9; 8,1]	7,1 [5,9; 9,1]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,008$
Alp, %	-12,1 [6,8; -18,6]	12,45 [6,1; 19,5]	21,6 [16,1; 32,8]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,032$
Sl, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,4 [8,1; 9,1]	9,4 [8,6; 10,1]	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,022$
Rl, %	25,6 [20,8; 36,9]	45,7 [39,5; 54,3]	71,1 [49,1; 83,4]	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$
SPA, мм рт. ст.	120 [115; 123]	125 [121; 130]	126 [118; 130]	NS

Примечание. Статистическую значимость определяли по критерию Краскела–Уоллиса, разницу показателей считали статистически значимой при $p<0,05$; NS – различия статистически не значимы.

лось статистически значимое повышение индексов AIP и SI, характеризующих структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов, таких, как аорта и ее ветви. При этом следует отметить, что среднегрупповые значения индексов AIP и SI во 2-й группе были выше в среднем в 1,6 раза ($p=0,036$) и на 18% ($p=0,022$) соответственно, чем в 1-й группе.

При оценке индекса RI, отражающего тонус мелких мышечных артерий и наличие в них спазма, при РФ/АЦЦП-серонегативном РА выявлено его увеличение в среднем в 1,7 раза ($p=0,01$) по сравнению с контролем. Однако RI у этих пациентов был в 1,5 раза ниже ($p=0,04$), чем у больных с серопозитивным по РФ/АЦЦП субтипом заболевания.

Таким образом, анализ полученных в нашем исследовании параметров структурно-функционального состояния артериального русла по данным фотоплетизмографии демонстрирует повышение жесткости сосудистой стенки у больных РА, что проявляется увеличением индексов AIP и SI. Вместе с тем наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих артериальную ригидность и тонус мелких мышечных артерий, наблюдались при серопозитивном по РФ/АЦЦП варианте РА, что подтверждается установленными корреляционными зависимостями между уровнем РФ и индексами AIP, SI и RI ($r=0,56$, $p=0,01$; $r=0,68$, $p=0,04$ и $r=0,42$, $p=0,035$ соответственно), концентрацией АЦЦП и индексами AIP, SI и RI ($r=0,48$, $p=0,03$; $r=0,62$, $p=0,018$; $r=0,48$, $p=0,04$ соответственно).

В целом, полученные нами результаты не противостоят данным, представленным в ранее опубликованных работах, в которых подчеркивается важность достижения ремиссии РА на фоне противоревматической терапии для замедления прогрессирования атеросклероза [21, 33–35]. Поэтому важным представляется изучение влияния патогенетической терапии на наиболее ранние и, следовательно, потенциально обратимые механизмы развития и прогрессирования субклинического атеросклероза, диагностическими маркерами которого являются снижение эластичности и повышение резистентности артериальной стенки в различных сосудистых бассейнах.

С этих позиций особую значимость приобретает изучение кардиоваскулярных эффектов ГИБП, влияние которых на прогрессирование атеросклероза при РА до настоящего времени остается предметом дискуссий. При этом следует отметить, что данные, касающиеся перспектив использования ингибиторов ФНО α , в частности ГЛМ, для снижения КВР, крайне немногочислен-

ны и противоречивы. Так, результаты действия ГЛМ на липидный спектр и маркеры воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ6, ИЛ8, молекулы адгезии и сосудистый эндотелиальный фактор роста) были изучены в ходе рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований GO-BEFORE и CO-FORWARD. Полученные данные показали, что у больных РА, получавших комбинацию ГЛМ и метотрексата, несмотря на некоторое увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и стабильности индекса атерогенности, наблюдались благоприятные изменения в субфракции липопротеидов низкой плотности и положительная динамика концентрации воспалительных маркеров. Однако авторы не выносят окончательного суждения о влиянии ГЛМ на КВР и указывают на необходимость долгосрочных исследований с большей численностью больных [36].

Кроме того, в исследованиях GO-BEFORE, GO-FORWARD, а также GO-AFTER после 52 нед комбинированной терапии ГЛМ и метотрексатом были получены чрезвычайно вариабельные и разнонаправленные изменения толщины КИМ, отмечалась некоторая тенденция к ее увеличению [37]. Одновременно другие авторы приводят неубедительные доказательства влияния длительной терапии ГЛМ на толщину КИМ ОСА. При этом частота значимых кардиоваскулярных событий существенно не менялась [38].

В настоящем исследовании лечение ГЛМ начиная с 8-й недели сопровождалось значимым снижением DAS28 и существенным уменьшением артериальной ригидности. К концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR) суммарно было достигнуто у 44 (91,6%) больных; после 52 нед терапии ГЛМ хороший ответ был получен у 25 (52,1%), удовлетворительный – у 21 пациента (42,7%). У 2 (4%) больных лечение было неэффективно. При этом низкая активность заболевания была достигнута у 26 (54,2%), ремиссия – у 18 (37,5%) больных. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства обследованных больных до лечения имела место высокая активность РА (DAS28 >5,1) которая в 1-й группе наблюдалась в 22 (78,6%), во 2-й – в 17 случаях (85%). После 52 нед терапии ГЛМ ремиссия заболевания (DAS28 <2,6) была достигнута у 16 (57,1%), низкая активность (DAS28 <3,2) – у 10 (35,7%) больных. Во 2-й группе ($n=20$) ремиссия была достигнута у 2 (10%), низкая активность – у 11 (55%) пациентов, умеренная активность сохранялась у 6 (18%) больных РА; один пациент (5%) не ответил на лечение.

Таблица 2 Показатели артериальной ригидности у больных РА на фоне терапии ГЛМ ($n=48$), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль ($n=26$)	Больные РА					
		1-я группа ($n=28$)			2-я группа ($n=20$)		
		исходно	через 52 нед	p	исходно	через 52 нед	p
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,88 [0,62; 1,1]	0,71 [0,58; 0,91]	$p=0,01$	0,97 [0,58; 1,18]	0,84 [0,61; 1,01]	$p=0,01$
Индекс жесткости β , усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	6,1 [3,9; 8,1]	4,8 [3,9; 5,8]	$p=0,0001$	7,1 [5,9; 9,1]	5,7 [5,2; 8,8]	$p=0,003$
AIP, %	-12,1 [6,8; -18,6]	12,45 [6,1; 19,5]	-8,6 [9,7; -16,2]	$p=0,0001$	21,6 [16,1; 32,8]	9,1 [16,3; -4,1]	$p=0,0001$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,4 [8,1; 9,1]	7,4 [6,2; 7,6]	$p=0,001$	9,4 [8,6; 10,1]	7,7 [7,2; 8,5]	$p=0,005$
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	45,7 [39,5; 54,3]	30,5 [27,1; 38,5]	$p=0,04$	71,1 [49,1; 83,4]	40,1 [27,4; 64,1]	$p=0,001$

Примечание. p – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Терапия ГЛМ характеризовалась хорошей переносимостью, отсутствием развития серьезных неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата; отмены препарата в ходе исследования не потребовалось ни у одного пациента, что не противоречит результатам выполненных ранее исследований [28].

Анализ морфофункциональных показателей ОСА после лечения ГЛМ показал уменьшение среднегрупповых значений толщины КИМ на 29% ($p=0,01$) в 1-й и на 15,2% ($p=0,01$) во 2-й группе больных (табл. 2). Кроме того, после проведенной терапии у больных РА 1-й группы индекс жесткости β ОСА уменьшился на 28,7% ($p=0,0001$) и не отличался от контроля. При РФ/АЦЦП-серопозитивном РА отмечено снижение индекса жесткости β ОСА в среднем на 16,7% ($p=0,003$), при сохранении статистически значимых различий с соответствующим показателем контроля.

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны у больных РФ-серонегативным РА после терапии ГЛМ установило снижение индексов AIp, SI и RI, которые в среднем уменьшились на 38,1% ($p=0,0001$), 23,2% ($p=0,001$) и 15,8% ($p=0,04$) соответственно и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. У больных 2-й группы после лечения ГЛМ было достигнуто уменьшение индексов AIp, SI и RI в среднем в 1,8 ($p=0,0001$), в 1,2 ($p=0,005$) и в 1,6 раза ($p=0,001$) соответственно, при этом значений контроля данные показатели не достигали ($p<0,05$ для всех). Установленные после лечения

ГЛМ изменения исследуемых параметров у больных РА без клинических признаков ССЗ отражают улучшение эластических свойств сосудистого русла.

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют, что ГЛМ наряду с высокой противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости β ОСА, снижение индексов AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI). Достигнутое уменьшение признаков субклинического поражения артериального русла у больных РА без кардиоваскулярной патологии под влиянием терапии ГЛМ, потенциально связано со снижением КВР на фоне контроля хронического воспаления при РА, что открывает новые возможности для профилактики ССЗ, улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, et al. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):809-16. doi: 10.1093/rheumatology/kev427
2. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007
3. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
4. 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
5. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
6. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
7. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel LM, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl2542006
8. Vazquez-Del MM, Gomez-Banuelos E, Chavarria-Avila E, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.00000000000007862
9. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921. Epub 2015 Feb 26.
10. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):853-9. doi: 10.1007/s10067-015-2914-1. Epub 2015 Mar 11.
11. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014
12. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):934-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew506

13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
14. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
15. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
16. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;Mar;50(3):518-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq316
17. Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):290-303. doi: 10.2174/138161209787354221
18. Князева ЛА, Мешерина НС. Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):666-70 [Knyazeva LA, Meshcherina NS. Effect of infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):666-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-666-70
19. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430-8. doi: 10.1002/art.37916
20. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1503-7. doi: 10.1136/ard.2006.066191
21. 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.].
22. Sandoo A, Hodson J, Douglas KM, et al. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R107. doi: 10.1186/ar4287
23. Kiortsis DN, Mavridis AK. Effects of infliximab lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis*. 2006;33:4921-3.
24. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;80(6):1447-57. doi: 10.1111/bcp.12709
25. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214
26. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs*. 2010 Jul-Aug;2(4):428-39. doi: 10.4161/mabs.12304
27. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008 Mar;13(1):175-96. doi: 10.1517/14728214.13.1.175
28. Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли α голимумаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(4):76-85 [Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):76-85 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
29. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (Прил. 2):64 [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10 Suppl 2:64 (In Russ.)].
30. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345-52.
31. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74-82. [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *Mir Izmerenii = World Measurements*. 2008;(6):74-82 (In Russ.)].
32. Мельникова ЛВ. Значение гемодинамических факторов в развитии ремоделирования сосудов мышечно-эластического типа при артериальной гипертензии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):76-9 [Melnikova LV. Importance of hemodynamic factors in vascular remodeling of muscular elastic type in arterial hypertension. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):76-9. (In Russ.)].
33. Dalbeni A, Giollo A, Tagetti A, et al. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int J Cardiol*. 2017, Jan 14. pii: S0167-5273(16)33190-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072. [Epub ahead of print].
34. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
35. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:389-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.006
36. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):161-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202089
37. Bathon J, Wasko MC, Kirkham B, et al. Golimumab and cardiovascular disease: carotid artery ultrasound evaluation and cardiovascular adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 (Suppl 3):464.
38. Wasko MC, Hsia EC, Kirkham B, et al. Effect of Golimumab on Carotid Atherosclerotic Disease Measures and Cardiovascular Events in Inflammatory Arthritides. *J Clin Rheumatol*. 2014 Jan;20(1):1-10. doi: 10.1097/RHU.0000000000000053

Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков

Солодовников А.Г.¹, Лесняк О.М.^{1,2}, Добровольская О.В.³, Белова К.Ю.⁴,
Варавко Ю.А.⁵, Голубев Г.Ш.⁶, Гребенщиков В.А.⁶, Ершова О.Б.⁴,
Зоткин Е.Г.³, Иванов С.Н.⁷, Кочиш А.Ю.⁷, Меньшикова Л.В.⁴, Усенко К.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ФБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ⁷ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵664079 Иркутск, Юбилейный мкр., 100; ⁶344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;

Цель данного исследования — проанализировать динамику качества жизни (КЖ) пациентов, перенесших остеопоротический компрессионный перелом позвонков, в течение 18 мес наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 219 пациентов (средний возраст — 67,6 года) с переломом позвонка из семи центров Российской Федерации. Оценка КЖ проводилась четырежды с использованием опросников EQ-5D (EuroQoL-5D) и ТТО (Time Trade-Off) в течение 18 мес проспективного наблюдения. Работа выполнена в рамках международного многоцентрового исследования ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), организованного Международным фондом остеопороза (www.icuros.org).

Результаты и обсуждение. У пациентов с компрессионным переломом позвонка наблюдалось статистически значимое снижение КЖ в течение всего периода наблюдения. Сразу после перелома регистрировалось резкое снижение общего счета EQ-5D, после чего наблюдался его постепенный рост. Однако наметившаяся тенденция к восстановлению КЖ оказалась нестойкой, и к концу 18-го месяца оно было достоверно ниже, чем до перелома. Напротив, КЖ по опроснику ТТО резко снижалось непосредственно после перелома, но к 4-му месяцу оно достигло уровня, который был до перелома, и оставалось стабильным до конца наблюдения.

Заключение. Проведенное исследование позволило впервые получить данные о КЖ по EQ-5D (оценка КЖ с социальной точки зрения) и ТТО (индивидуальная оценка КЖ) в популяции жителей Российской Федерации, мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше с остеопоротическим компрессионным переломом позвонка.

Ключевые слова: остеопоротический компрессионный перелом позвонков; качество жизни; проспективное наблюдение.

Для ссылки: Солодовников АГ, Лесняк ОМ, Добровольская ОВ и др. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):48–54.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PRIOR OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURE

Solodovnikov A.G.¹, Lesnyak O.M.^{1,2}, Dobrovolskaya O.V.³, Belova K.Yu.⁴, Varavko Yu.A.⁵, Golubev G.Sh.⁶, Grebenshchikov V.A.⁶, Ershova O.B.⁴, Zotkin E.G.³, Ivanov S.N.⁷, Kochish A.Yu.⁷, Menshikova L.V.⁴, Usenko K.P.¹

Objective: to analyze the dynamics of quality of life (QOL) in patients with prior osteoporotic vertebral compression fracture during an 18-month follow-up study.

Subjects and methods. The investigation enrolled 219 patients (mean age, 67.6 years) with vertebral fracture from seven centers of the Russian Federation. QOL was assessed four times using the EQ-5D (EuroQoL-5D) and TTO (Time Trade-Off) questionnaires during an 18-month prospective follow-up study. The work was done within the framework of the International Multicenter Study ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study) organized by the International Osteoporosis Foundation (www.icuros.org).

Results and discussion. The patients with vertebral compression fracture showed a statistically significant decrease in QOL throughout the follow-up period. Immediately after the fracture, there was a dramatic decrease in the total EQ-5D score, followed by its gradual increase. However, the emerging trend in QOL recovery proved to be unstable, and by the end of the 18th month, it was significantly lower than that before the fracture. On the contrary, the TTO questionnaire showed that QOL drastically decreased immediately after fracture, but at month 4 it reached the level that was before the fracture, and remained stable until the end of the follow-up period.

Conclusion. The performed investigation enabled us to obtain data on QOL using the EQ-5D (QOL assessment from the social point of view) and TTO (individual QOL assessment) in the population of residents of the Russian Federation, in men and women aged 50 years and older with osteoporotic vertebral compression fracture.

Keywords: osteoporotic vertebral compression fractures; quality of life; prospective follow-up study.

For reference: Solodovnikov AG, Lesnyak OM, Dobrovolskaya OV, et al. Quality of life in patients with prior osteoporotic vertebral fracture. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):48–54 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-48-54>

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, для которого характерны снижение массы костной ткани и нарушение ее архитектоники, что сопряжено с уменьшением прочности кости и повышением риска переломов [1]. Высокая и постоянно растущая распространенность ОП, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений — переломов, раз-

витие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности определяют медико-социальную и экономическую актуальность изучения данной проблемы [2, 3].

Одно из клинических проявлений заболевания — компрессионные переломы позвонков. Согласно данным Европейского исследования остеопороза (EVOS), от 6 до 21% женщин в постменопаузе имеют деформацию

⁷195427 Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, 8

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;
³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; ⁷R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
 '3, Repin St., Yekaterinburg 620028;
²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015;
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
⁴5, Revolsionnaya St., Yaroslavl 150000;
⁵100, Yubileinyi microdistrict, Irkutsk 664079;
⁶29, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don 344022; ⁷8, Academician Baikov St., Saint Petersburg 195427

Контакты:

Александр Геннадьевич Солодовников;
 dr.alexander.solodovnikov@gmail.com

Contact:

Aleksandr Solodovnikov;
 dr.alexander.solodovnikov@gmail.com

Поступила 30.10.17

по крайней мере одного позвонка, вызванную ОП; а 1% женщин старше 65 лет и 2,9% женщин в возрасте 75–79 лет ежегодно переносят новый перелом позвонка [4]. Имеются также данные о распространенности остеопоротических переломов позвонков в России: среди мужчин она составляет 7,2–12%, среди женщин — 7–16%, что в абсолютных цифрах означает 3 409 415 переломов позвонков [5, 6].

Вместе с тем информация об экономических и социальных последствиях компрессионных переломов позвонков, обусловленных ОП, весьма ограничена, и к настоящему моменту опубликованы единичные работы удовлетворительного качества, которые могли бы использоваться в исследованиях в сфере экономики здравоохранения [7]. До недавнего времени недостаток информации по России можно было компенсировать лишь путем экстраполяции данных других стран либо на основе мнения экспертов. Существовала потребность в крупномасштабных исследованиях в естественных условиях, в которых подсчитывались бы затраты и изучалось качество жизни (КЖ) у больных, перенесших переломы. Эти данные чрезвычайно важны для создания экономических моделей, оценивающих соотношение «стоимость—эффективность» для разработки методов профилактики и лечения ОП, которые должны лечь в основу экономически эффективных программ помощи пациентам с ОП, направленных на предупреждение переломов [8]. В 2016 г. опубликованы первые данные по оценке стоимости лечения пациентов с остеопоротическими переломами различной локализации, которая была проведена на основании тарифов на услуги Московского городского фонда обязательного медицинского страхования. В среднем стоимость лечения в течение первого года после произошедшего малотравматичного перелома с учетом прямых и косвенных затрат составила 61 151 руб., при этом максимально «затратным» был перелом проксимального отдела бедра, а на втором месте — перелом позвонка [9].

Цель данного исследования — проанализировать динамику КЖ пациентов, перенесших остеопоротический компрессионный перелом позвонков, в течение 18 мес наблюдения.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках международного многоцентрового исследования ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), организованного Международным фондом остеопороза (www.icuros.org) для изучения в разных странах последствий (стоимость и связанное со здоровьем качество жизни) остеопоротических переломов проксимального отдела бед-

ра, позвонка и дистального отдела предплечья. Использование единой методологии сбора данных позволяло сравнивать результаты, полученные в разных странах [10].

Со стороны Российской Федерации в проекте приняли участие 7 центров. Проведение исследования было одобрено комитетом по этике Уральского государственного медицинского университета. Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие. Настоящая публикация включает анализ КЖ у пациентов с компрессионным переломом позвонка.

Исследуемая популяция

Критерии включения

- Включались пациенты (мужчины и женщины), в возрасте 50 лет и старше с остеопоротическим компрессионным переломом позвонка. Перелом считался остеопоротическим, если он был вызван незначительной травмой или развился в ее отсутствие. Незначительной считалась травма, которая не привела бы к перелому у человека со здоровыми костями (падение с высоты собственного роста).
- С момента перелома или даты первого обращения пациента за медицинской помощью должно было пройти не более 2 нед. При этом давность перелома позвонка могла быть большей, но пациент впервые должен был обратиться за медицинской помощью в связи с ним.
- Перелом должен быть подтвержден рентгенологически.

Критерии невключения

- Проживание в доме для престарелых.
- Неспособность ответить на вопросы по КЖ. Наличие деменции и других психических заболеваний.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как рак, терминальные степени недостаточности органов и др., которые могли ограничить время наблюдения за пациентом.
- Одновременное обращение пациента по поводу переломов нескольких костей. Больной с несколькими переломами позвонков включался в исследование, только если поводом для настоящего обращения послужил перелом одного позвонка, а остальные переломы произошли раньше.

Критерии исключения из исследования.

Пациент исключался из исследования и дальнейшего анализа в случае развития у него в процессе наблюдения повторных переломов любой локализации и в случае смерти.

Согласно протоколу ICUROS (www.icuros.org), общее число включенных пациентов с определенным типом перелома

от каждой страны должно было составлять не менее 200 человек. Всего в данное исследование в Российской Федерации было включено 219 пациентов с переломом позвонка, из них 113 — в Иркутске, 63 — в Екатеринбурге, 22 — в Москве, 14 — в Ростове-на-Дону, 5 — в Ярославле, по одному — в двух учреждениях Санкт-Петербурга (СЗГМУ им. И.И. Мечникова и РНИИТО им. Р.Р. Вредена). При этом 114 больных по поводу перелома позвонка обратились в центры остеопороза, 92 — в травматологические пункты, остальные 13 — в службу скорой или неотложной медицинской помощи, к ревматологу или неврологу. Это распределение не отражало реальное состояние оказания помощи этим пациентам, а было обусловлено только особенностями ее организации в центрах — участниках исследования.

Дизайн исследования. Сбор информации проводился проспективно в течение 18 мес. Весь период наблюдения за пациентом был разбит на четыре фазы. При включении в исследование (фаза I) оценивалось КЖ пациента до перелома (ретроспективно) и сразу после него.

В фазу II оценивался уровень КЖ к 4-му, в фазу III — к 12-му, в фазу IV — к 18-му месяцу после перелома. Для сбора информации использовался стандартный опросник, разработанный специально для проекта ICUROS, заполнявшийся на основе истории болезни (амбулаторной карты) и опроса пациента, переведенный на русский язык и валидированный. Для регистрации данных использовалась электронная регистрационная карта, размещенная на сайте проекта (<https://www.medscinet.com/Icuross/>). После завершения ввода данных, проверки качества ввода информации и официального утверждения финального варианта базы данных из нее были получены все материалы по пациентам, включенным в исследование в Российской Федерации.

Методы оценки качества жизни. Для оценки КЖ, обусловленного состоянием здоровья, использовался опросник EQ-5D [11], который заполнялся в каждую фазу исследования. Пациентов просили заполнить пять доменов опросника и оценить состояние своего здоровья по имеющейся в нем визуальной аналоговой шкале (ВАШ). EQ-5D выделяет пять доменов, характеризующих подвижность, самообслуживание, повседневную активность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию. В пределах каждого из них выделяется три категории в зависимости от характера имеющихся нарушений: нет нарушений, умеренные нарушения, выраженные нарушения. Различные сочетания полученных при этом оценок дают 243 возможных варианта состояния здоровья. В связи с тем что общий счет по EQ-5D не является нормализованной величиной и непосредственное сравнение таких данных с данными других исследований невозможно, с центральной командой проекта ICUROS было согласовано использование стандартизованного показателя EQ-5D (методика стандартизации описана у P. Dolan и соавт. [12] и P. Kind и соавт. [13]) для обеспечения сопоставимости данных между регионами проведения исследования, а также для сравнения с другими опубликованными данными. Методика преобразования исходного результата в стандартизованный показатель, принимающий значения от 0 до 1, была включена в план статистической обработки данных.

Поскольку в некоторых исследованиях было показано, что КЖ может различаться в зависимости от применяемого инструмента [EQ-5D рассматривает КЖ с социаль-

ной точки зрения, а опросник Time Trade-Off (ТТО) — с индивидуальной], особенно при изучении состояний, характеризующихся большой тяжестью [14, 15], был также использован опросник ТТО. Пациенту задавали прямой вопрос: «Представьте себе, что Вам предстоит прожить 10 лет, будучи в нынешнем состоянии здоровья, и у Вас есть выбор: либо жить 10 лет в нынешнем состоянии здоровья и потом умереть, либо быть здоровым, но за это надо отдать сколько-то лет жизни (пожалуйста, имейте в виду, что этот выбор исключительно гипотетический). Таким образом, Вы либо проживете 10 лет в нынешнем состоянии здоровья, либо здоровым, но более короткое время. Пожалуйста, запишите количество лет жизни здоровым, которое, по вашему мнению, равнозначно 10 годам жизни в нынешнем состоянии здоровья». Ниже в помощь пациенту была приведена шкала времени.

Каждый опросник пациент заполнял самостоятельно (в фазы II–IV опрос мог проводиться по телефону) пять раз, оценивая свое состояние до перелома (ретроспективно), сразу после перелома или не позднее 2 нед после выявления перелома, через 4, 12 и 18 мес.

Статистический анализ данных проводился при помощи программного обеспечения R project, версии 3.2.3 [16], статистического пакета, свободно распространяемого в соответствии с лицензией GNU General Public License Version 3 (Общая публичная лицензия, версия 3, июнь 2007 г.).

В качестве исходного материала была использована необработанная информация из электронной базы данных. Описательная статистика была представлена для качественных и порядковых показателей в виде доли (%) и точного биномиального 95% доверительного интервала (ДИ) для доли, для количественных показателей — в виде среднего арифметического и 95% ДИ для среднего.

Анализ данных проводился следующими методами: для сравнения данных в пределах одной фазы в подгруппах пациентов применялся дисперсионный анализ (для количественных показателей) либо критерий χ^2 (для качественных и порядковых показателей) с последующим применением критериев множественных сравнений (критерия Тьюки либо точного критерия Фишера с поправкой Сидака соответственно). Для оценки статистической значимости динамики показателей в ходе исследования использовался дисперсионный анализ повторных измерений (для количественных показателей) и обобщенный тест МакНимара (для качественных и порядковых показателей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, все статистические тесты проводились как двусторонние.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование включено 219 пациентов с остеопоротическим компрессионным переломом позвонка, средний возраст — 67,6 (95% ДИ 66,42–68,71) года, диапазон от 50 до 89 лет. Среди них мужчин — 25 (11,4%), женщин — 194 (88,6%). До перелома постоянно работали 48 человек, 125 человек — пенсионеры по возрасту, 44 — инвалиды, 2 — безработные. К концу I фазы наблюдения выбыло 13 человек (из них 6 — в связи с произошедшим новым переломом, двое умерли, остальные — по другим причинам). К концу II фазы выбыло еще 15 человек (перелом — у 6, умерли — трое, другие причины — 6), а к концу III фазы выбыло еще 4 человека (пере-

лом — у двоих, умерли двое). Переломы в период наблюдения отмечались в 11 случаях (5,0%), 7 (3,2%) больных умерли. Все четыре фазы исследования закончили 187 (85,4%) пациентов.

Всем пациентам до включения было проведено рентгенологическое исследование позвоночника для уточнения диагноза перелома позвонка. У 127 (58,0%) при этом на рентгенограмме были выявлены предшествовавшие переломы позвонков: у 84 (38,3%) — одного, у 35 (16,0%) — двух, у 8 (3,7%) — трех. Перелом позвонка, на основании которого пациент был включен в исследование, у 79 (36,1%) больных локализовался в грудном отделе, а у 103 (47,0%) — в поясничном отделе позвоночника. У остальных 37 (16,9%) пациентов локализация перелома позвонка неизвестна (не указана исследователем). При опросе указали, что ранее, в течение 5 лет, предшествовавших данному перелому, у них уже были переломы различной локализации, 143 (65,3%) участника исследования.

После первого опроса наблюдались по поводу перелома амбулаторно 192 пациента (87,7%); 27 пациентов (12,3%) были госпитализированы. Подавляющее большинство больных получили стандартную консервативную терапию, одному проведена баллонная кифопластика, двоим — вертебропластика.

Качество жизни. У пациентов с компрессионным переломом позвонка наблюдалось статистически значимое снижение КЖ (табл. 1). Сразу после перелома регистрировалось резкое уменьшение общего счета EQ-5D, после чего отмечался его постепенный рост. Однако наметившаяся к концу года (фаза III) тенденция к восстановлению показателя оказалась нестойкой, и к 18 мес наблюдения (фаза IV) он вновь достоверно ниже, чем до перелома.

В доменах EQ-5D «Подвижность», «Повседневная активность», «Тревожность и депрессия» зарегистрировано значительное снижение показателей сразу после перелома, сохранявшееся к фазе II (4-й месяц наблюдения). К 12-му

месяцу наблюдалось восстановление КЖ в этих доменах без последующего ухудшения к концу наблюдения. По домену «Самообслуживание» значение показателя восстановилось уже к 4-му месяцу и далее до конца наблюдения было сопоставимо с тем уровнем, который отмечался до перелома. В домене «Боль и дискомфорт» за весь период наблюдения КЖ оставалось ниже, чем до перелома. Наличие по данным рентгенограмм ранее перенесенных переломов позвонков оказывало существенное влияние на динамику КЖ.

В первые дни после перелома у больных, имевших и не имевших такие переломы ранее, отмечались сопоставимые значения общего счета EQ-5D (рис. 1). При этом как до перелома (анамнестически), так и, особенно, после перелома в группе лиц, ранее перенесших переломы позвонков, КЖ было существенно выше. Кроме того, общий счет по EQ-5D у этих пациентов возвращался к исходному значению уже к 4-му месяцу наблюдения (фаза II) и далее существенно не менялся. Напротив, у пациентов с первым переломом позвонка КЖ не вернулось к исходному уровню на протяжении всех 18 мес наблюдения, при этом отмечалась даже тенденция к его ухудшению к концу наблюдения по сравнению с результатом, который был зафиксирован через 4 мес после перелома. У пациентов с первым переломом позвонка было выявлено, что к 18-му месяцу наблюдения подвижность была сопоставима с исходной, но по другим доменам EQ-5D показатели были достоверно хуже, чем до перелома.

Динамика общего счета EQ-5D была практически идентичной во всех возрастных группах. Его значение несколько снижалось с увеличением возраста. Однако статистически значимых различий между возрастными группами по этому показателю выявлено не было, что, возможно, связано с небольшой численностью пациентов в старших возрастных группах. Только в группе 50–59 лет, которая была наиболее многочисленной, выявлены достоверные

Таблица 1 Динамика КЖ по опроснику EQ-5D у пациентов с остеопоротическим компрессионным переломом позвонка

Показатель	До перелома (n=219)	Фаза I – от 0 до 14 дней после перелома (n=219)	Фаза II – через 4 мес (n=206)	Фаза III – через 12 мес (n=191)	Фаза IV – через 18 мес (n=187)
Общий счет по EQ-5D M (95% ДИ)	0,778 (0,75–0,806)	0,318 (0,28–0,356)*	0,677 (0,64–0,714)*	0,722 (0,687–0,758)	0,713 (0,673–0,753)*
Подвижность, n (%):					
нет нарушений	93 (42,47)	18 (8,22)*	55 (26,7)*	67 (35,08)	69 (36,9)
умеренные нарушения	126 (57,53)	167 (76,26)*	144 (69,9)*	121 (63,35)	115 (61,5)
выраженные нарушения	0 (0)	34 (15,53)*	7 (3,4)*	3 (1,57)	3 (1,6)
Самообслуживание, n (%):					
нет нарушений	177 (80,82)	17 (7,76)*	142 (68,93)	140 (73,3)	140 (74,87)
умеренные нарушения	40 (18,26)	153 (69,86)*	55 (26,7)	45 (23,56)	40 (21,39)
выраженные нарушения	2 (0,91)	49 (22,37)*	9 (4,37)	6 (3,14)	7 (3,74)
Повседневная активность, n (%):					
нет нарушений	129 (58,9)	6 (2,74)*	94 (45,63)*	94 (49,21)	98 (52,41)
умеренные нарушения	90 (41,1)	140 (63,93)*	97 (47,09)*	91 (47,64)	83 (44,39)
выраженные нарушения	0 (0)	73 (33,33)*	15 (7,28)*	6 (3,14)	6 (3,21)
Боль и дискомфорт, n (%):					
нет нарушений	114 (52,05)	5 (2,28)*	79 (38,35)*	83 (43,46)	84 (44,92)*
умеренные нарушения	101 (46,12)	143 (65,3)*	113 (54,85)*	99 (51,83)	84 (44,92)*
выраженные нарушения	4 (1,83)	71 (32,42)*	14 (6,8)*	9 (4,71)	19 (10,16)*
Тревожность и депрессия, n (%):					
нет нарушений	175 (79,91)	67 (30,59)*	140 (67,96)**	145 (75,92)	144 (77,01)
умеренные нарушения	41 (18,72)	125 (57,08)*	57 (27,67)**	40 (20,94)	35 (18,72)
выраженные нарушения	3 (1,37)	27 (12,33)*	9 (4,37)**	6 (3,14)	8 (4,28)

Примечание. * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением.

различия общего счета EQ-5D между исходным показателем и таковым через 4 мес после перелома. В других возрастных группах существенное снижение этого показателя отмечалось лишь непосредственно после перелома (табл. 2).

Мы также попытались оценить влияние локализации остеопоротического перелома позвонка (грудной либо поясничный отдел) на КЖ (из анализа были исключены пациенты с неуточненной локализацией перелома позвонка). Статистически значимых различий общего счета EQ-5D между группами выявлено не было. Динамика этого показателя в ходе наблюдения была сходной вне зависимости от локализации перелома позвонка (табл. 3).

Анализ по опроснику ТТО продемонстрировал несколько иную динамику КЖ, чем по EQ-5D. КЖ также было резко снижено в фазу I по сравнению с состоянием до перелома, однако уже через 4 мес оно улучшилось до исходного уровня и затем существенно не менялось до конца наблюдения (рис. 2).

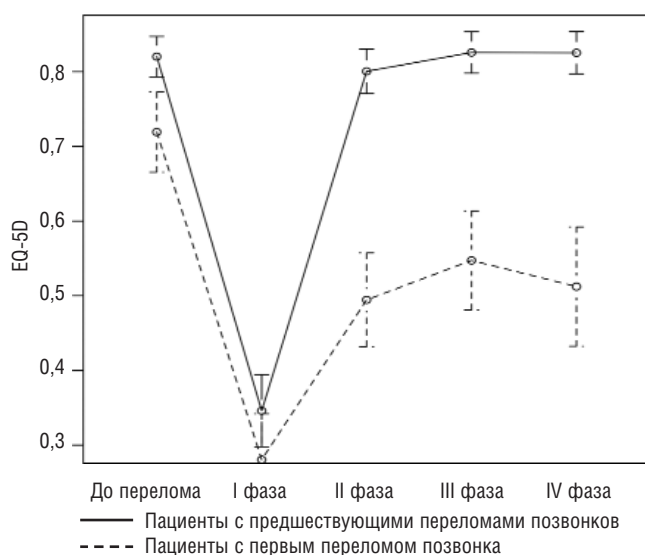


Рис. 1. Динамика общего счета EQ-5D в зависимости от наличия ранее перенесенных переломов позвонков по данным рентгенографии

Обсуждение

ОП, осложненный переломами, приводит к достоверному снижению КЖ пациентов, сопоставимому с таковым в случае заболевания раком толстой кишки и намного превышающему негативное влияние на КЖ такого хронического инвалидизирующего заболевания, как ревматоидный артрит [17]. Вместе с тем информация о последствиях переломов позвонков, вызванных ОП, остается весьма скудной. Недавно опубликованный систематический обзор с метаанализом 16 исследований [18] продемонстрировал, что наличие остеопоротического перелома позвонка сопровождается существенным снижением физического функционирования по сравнению с больными ОП без переломов позвонков, причем даже в отсутствие болевого синдрома. Однако из-за одномоментного дизайна большинства исследований авторам не удалось изучить временные характеристики этого процесса. В предыдущих анализах переломы позвонков часто рассматривались как кратковременное состояние, после которого пациенты полностью восстанавливаются в течение года [19–21]. Однако известно, что у многих пациентов, перенесших перелом позвонка, сохраняется стойкая боль в спине, отмечается снижение роста [22, 23] и формируется кифоз [24], а также увеличивается смертность от сердечно-сосудистых и респираторных осложнений [25]. Пациенты испытывают страх повторения боли, боязнь изоляции и зависимости от окружающих, беспокойство по поводу неопределенности будущего и изменений, происходящих в теле [26].

Для того чтобы частично возместить недостаток данных о стоимости лечения остеопоротических переломов и их влиянии на КЖ, было предпринято шведское исследование КОFOR, частью которого был сбор информации о пациентах, перенесших перелом позвонка [7]. Пациентов включали в исследование сразу после перелома и наблюдали в течение 18 мес. Всего в исследовании участвовало 7 госпиталей, а среди 635 пациентов с различными переломами лишь у 81 был перелом позвонка. Авторы выявили, что у пациентов в течение года после перелома позвонка КЖ было столь же низким, как и у пациентов, перенесших перелом бедра.

Наше исследование, являющееся частью протокола ICUROS, проведено по аналогичному дизайну и представляет собой первое российское многоцентровое исследование КЖ у пациентов с остеопоротическими переломами

Таблица 2 Динамика общего счета EQ-5D у пациентов в зависимости от возраста, М (95% ДИ)

Возраст, годы	До перелома (n=219)	Фаза I – от 0 до 14 дней после перелома (n=219)	Фаза II – через 4 мес (n=206)	Фаза III – через 12 мес (n=191)	Фаза IV – через 18 мес (n=187)
50–59	0,904 (0,85–0,959)	0,359 (0,268–0,449)*	0,780 (0,701–0,858)*	0,826 (0,747–0,905)	0,816 (0,731–0,902)
60–69	0,794 (0,747–0,841)	0,365 (0,295–0,434)*	0,737 (0,68–0,795)	0,756 (0,701–0,811)	0,735 (0,668–0,801)
70–79	0,744 (0,707–0,781)	0,258 (0,191–0,326)*	0,634 (0,572–0,696)	0,651 (0,592–0,709)	0,637 (0,571–0,703)
80–89	0,734 (0,636–0,832)	0,239 (0,059–0,42)*	0,628 (0,509–0,747)	0,641 (0,496–0,787)	0,627 (0,48–0,774)

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3 Динамика общего счета EQ-5D в зависимости от локализации перелома, М (95% ДИ)

Локализация перелома	До перелома	Фаза I – от 0 до 14 дней после перелома	Фаза II – через 4 мес	Фаза III – через 12 мес	Фаза IV – через 18 мес
Грудной отдел позвоночника	0,803 (0,751–0,854)	0,387 (0,321–0,454)*	0,725 (0,663–0,787)	0,751 (0,689–0,812)	0,722 (0,646–0,797)
Поясничный отдел позвоночника	0,803 (0,771–0,836)	0,313 (0,255–0,371)*	0,737 (0,693–0,78)	0,769 (0,732–0,806)	0,756 (0,712–0,8)

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

ми. В настоящей работе анализировались данные 219 больных из разных регионов России, перенесших компрессионный перелом позвонка, 85,4% которых наблюдались в течение 18 мес. Мы отметили существенное снижение КЖ сразу после перелома и тенденцию к его улучшению через 12 мес. И если по опроснику ТТО состояние пациентов вернулось к исходному уровню уже к 4-му месяцу наблюдения, то результат оценки по EQ-5D был значительно хуже: между 12-м и 18-м месяцами после перелома вновь была зафиксирована отрицательная динамика, КЖ было значимо хуже, чем до перелома. Это несоответствие может быть обусловлено различиями в используемых опросниках. Если, отвечая на вопросы EQ-5D, пациент сравнивает свое состояние со статусом здоровых людей, то при ответах на вопросы ТТО он сравнивает себя с собой, выражая собственное мнение о состоянии своего здоровья. С учетом данных A.N. Tosteson и соавт. [27], указавших на крайне незначительные изменения КЖ при остеопоротических переломах позвонков по ТТО, можно предположить, что показатель ТТО имеет большее значение для оценки статуса в момент перелома позвонка, нежели в отдаленном периоде после него, и является менее чувствительным и информативным для оценки отдаленных последствий переломов позвонков при ОП на КЖ пациентов.

Снижение КЖ было зафиксировано по всем доменам EQ-5D, но в наибольшей степени — по домену «Боль и дискомфорт», что свидетельствует о том, что пациенты страдали от боли; следовательно, обезболивание было недостаточно полным. Сохранение низких значений в домене «Боль и дискомфорт» в конце наблюдения привело к снижению общей оценки КЖ по EQ-5D, поскольку пациенты осознали хронический характер болевого синдрома и связанных с ним ограничений, а также утратили позитивные эмоции, связанные с восстановлением подвижности и способности к самообслуживанию.

Ранее в ряде исследований было выявлено более низкое КЖ жизни у пациентов, имевших ранее остеопоротические переломы [28]. Однако в нашем исследовании КЖ у пациентов с повторными переломами позвонков было лучше, чем у больных с первым переломом позвонка, причем как до перелома, так и в процессе проспективного наблюдения. Исключение составил сам момент перелома,

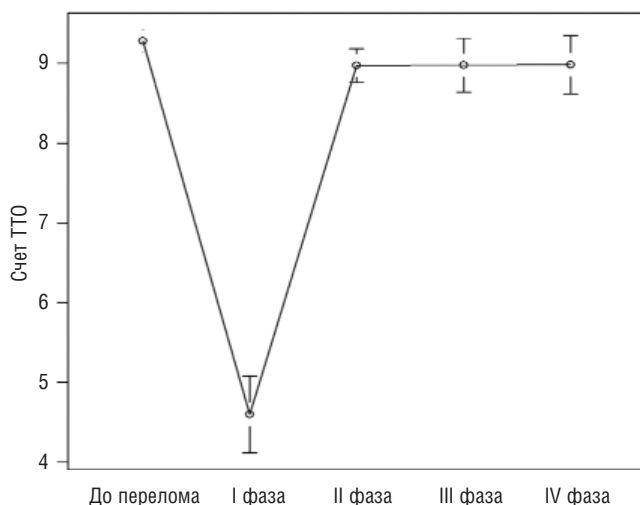


Рис. 2. Динамика КЖ по опроснику ТТО

в первые дни после которого КЖ было одинаково низким в обеих группах. Только у пациентов с несколькими переломами к концу наблюдения КЖ было сопоставимо с исходным, тогда как у пациентов с впервые возникшим переломом позвонка через 18 мес оно было значительно хуже, чем до перелома. Таким образом, первый остеопоротический перелом позвонка пациент воспринимает более остро, чем последующие, и восстановление КЖ после него происходит медленно. Повторные переломы воспринимаются им иначе, возможно, потому, что пациент к ним уже адаптирован и новые переломы он воспринимает спокойнее. Не исключено, что определенную роль могут играть анальгетики, используемые пациентами с хронической болью в спине.

Продолжительность нашего исследования (18 мес) не позволяет определить, как много времени занимает период восстановления КЖ после перелома позвонка. Вместе с тем О.В. Добровольская и Н.В. Торопцова, которые наблюдали пациентов с переломами позвонков ($n=42$) в течение более длительного времени, показали, что КЖ у них по домену EQ-5D «Тревога/депрессия» не восстановилось и через 36 мес после перелома [29].

Нам не удалось продемонстрировать статистически значимые различия в КЖ у пациентов различных возрастных групп, возможно, в силу немногочисленности каждой из них. Хотя у людей старшего возраста показатели были несколько хуже, следует иметь в виду, что с увеличением возраста в популяции также отмечается снижение КЖ. U.A. Al-Sag и соавт. [18] в своем метаанализе также не смогли сделать окончательный вывод о влиянии возраста на КЖ больных с переломами позвонков. Авторы сделали вывод, что КЖ снижается независимо от возраста и наличия боли.

Ранее Н. Hagino и соавт. [30] не отметили статистически значимых различий КЖ у пациентов с переломами позвонков грудного или поясничного отделов позвоночника, за исключением первых 6 мес после перелома, когда значения общего счета EQ-5D для переломов грудных позвонков были выше, чем при переломе поясничных. В нашем исследовании динамика КЖ не зависела от локализации перелома.

В настоящем исследовании сочетание двух методов EQ-5D (оценка КЖ с социальной точки зрения) и ТТО (индивидуальная оценка КЖ) было впервые использовано для обследования популяции жителей Российской Федерации, мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше, с остеопоротическим компрессионным переломом позвонка. Помимо получения референсных популяционных данных по КЖ в этой подгруппе, были также выявлены значимые особенности его динамики в течение 18 мес после перелома. При достаточно раннем восстановлении функции самообслуживания у таких пациентов, тем не менее, сохранялось снижение КЖ в связи с хронизацией боли и дискомфорта как отдаленных эффектов перелома позвонка. Значимой находкой явилось различие в КЖ по EQ-5D у пациентов, перенесших перелом позвонка впервые и повторно. Данные различия свидетельствуют о том, что пациентам, у которых в возрасте 50 лет или старше впервые произошел перелом позвонка, требуется значительно более интенсивная реабилитация и уход в связи с тем, что КЖ у них при этом страдает сильнее, чем у тех, кто в прошлом уже перенес подобное повреждение.

Полученные данные могут стать основой для фармакоэкономических расчетов при оценке социальных последствий остеопоротических переломов, а также для дифференцированного подхода к ведению пациентов с переломами позвонков.

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

- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *WHO Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
- Hallberg I. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporotic Fractures. Linköping, Sweden: Linköping University; 2009. 92 p.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):1010-8.
- Лесняк ОМ, Евстигнеева ЛП, Кузьмина ЛИ. Эпидемиология переломов позвоночника и периферических костей в старших возрастных группах жителей г. Екатеринбурга. Остеопороз и остеопатия. 1999;(2):2-4 [Lesnyak OM, Evstigneeva LP, Kuz'mina LI. Epidemiology of vertebral fractures and peripheral bones in older age groups of Ekaterinburg residents. *Osteoporoz i Osteopatii.* 1999;(2):2-4 (In Russ.)].
- Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов: руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний; 2003. С.10-54 [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Epidemiologiya osteoporoza i perelomov: rukovodstvo po osteoporozu* [Epidemiology of osteoporosis and fractures: a guide to osteoporosis]. Moscow: BINOM, Laboratoriya znaniy; 2003. P.10-54].
- Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int J.* 2006;17(5):637-50. doi: 10.1007/s00198-005-0015-8
- Hilgsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(3):205-24. doi: 10.1007/s40273-014-0231-1
- Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Лесняк ОМ. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология. 2016;10(3):29-34 [Dobrovolskaya OV, Toropectsova NV, Lesnyak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(3):29-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34
- Borgström F, Lekander I, Ivergard M, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS) – quality of life during the first 4 months after fracture. *Osteoporos Int J.* 2013;24(3):811-23. doi: 10.1007/s00198-012-2240-2
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy (Amst Neth).* 1996;37(1):53-72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6
- Dolan P, Gudex C, Kind P, et al. A social tariff for EuroQoL: results from a UK general population survey (Discussion paper 138). University of York: Centre for Health Economics, 1995.
- Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ.* 1998;316(7133):736-41. doi: 10.1136/bmj.316.7133.736
- Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. A comparison of individual and social time trade-off values for health states in the general population. *Health Policy (Amst Neth).* 2006;76(3):359-70. doi: 10.1016/j.healthpol.2005.06.011
- Zethraeus N, Johannesson M. A comparison of patient and social tariff values derived from the time trade-off method. *Health Econ.* 1999;8(6):541-5. doi: 10.1002/(SICI)1099-1050(199909)8:6<541::AID-HEC464>3.0.CO;2-8
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Electronic resource]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2015. URL: <https://www.R-project.org/>
- WHO. Annex Table 3 Burden of disease in DALYs by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002 [Electronic resource]. The World Health Report; 2003. URL: <http://www.who.int/whr/2003/en/Annex3-en.pdf> (accessed: 26.08.2016).
- Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J.* 2016;27:2891-900.
- Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B. A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care.* 1999;15(2):352-65.
- Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone.* 1994;15(4):377-86. doi: 10.1016/8756-3282(94)90813-3
- Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of Fracture Prevention in Established Osteoporosis. *Scand J Rheumatol.* 1996;25 Suppl 103:30-8. : 10.3109/03009749609103742
- Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int J.* 1999;9(6):508-15. doi: 10.1007/s001980050178
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):12S-17S; discussion 17S-19S.
- Cortet B, Houvenagel E, Puisieux F, et al. Spinal curvatures and quality of life in women with vertebral fractures secondary to osteoporosis. *Spine.* 1999;24(18):1921-5. doi: 10.1097/00007632-199909150-00010
- Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215-20. doi: 10.1001/archinte.159.11.1215
- Svensson HK, Olofsson EH, Karlsson J, et al. A painful, never ending story: older women's experiences of living with an osteoporotic vertebral compression fracture. *Osteoporos Int J.* 2016;27:1729-36. doi: 10.1007/s00198-015-3445-y
- Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int J.* 2001;12(12):1042-9. doi: 10.1007/s001980170015
- Si L, Winzenberg TM, de Graaff B, Palmer AJ. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions. *Osteoporosis Int.* 2014;25(8):1987-97. doi: 10.1007/s00198-014-2636-2
- Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов. Эффективная фармакотерапия. 2015;46:8-13 [Dobrovolskaya OV, Toropectsova NV. Postmenopausal osteoporosis: quality of life of patients after fractures. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2015;46:8-13 (In Russ.)].
- Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int J.* 2009;20(5):695-702. doi: 10.1007/s00198-008-0761-5

Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите

Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Коненков В.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk Russia 2, Timakov St., Novosibirsk 630060

Контакты: Алла Владимировна Шевченко; shalla64@mail.ru

Contact: Alla Shevchenko; shalla64@mail.ru

Поступила 03.04.17

Наиболее частой причиной смерти у пациентов с ревматоидным артритом (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы. При этом механизм прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла при РА, включая генетические факторы, остается предметом дискуссий.

Цель исследования — анализ ассоциированности полиморфизма генов *NOS3*, *PPARGγ*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* и *PAI1* с наличием высокого/низкого сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование включены 73 пациента с РА. Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений имели 67,1% из них. В качестве суррогатного маркера кардиоваскулярного риска использовалось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Сравнение проводилось с учетом соответствующих норм. Значение ТКИМ, превышающее указанные показатели, расценивалось как признак высокого кардиоваскулярного риска. Однонуклеотидный полиморфизм генов *NOS3* (rs2070744), *PPARG2* (rs1801282), *PPARGC1A* (rs8192678), *PPARGC1B* (rs7732671), *PAI1* (rs1799889) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I согласно инструкции фирмы-производителя («Литех», Россия).

Результаты и обсуждение. Частоты генотипов *NOS3* - 786TT значимо различались у пациентов с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлены сложные генотипы, частота которых превалирует в группе с низким риском развития сердечно-сосудистых событий. При этом в составе всех генотипов присутствует гомозиготный генотип *NOS3* - 786TT и гены, обладающие способностью регулировать его экспрессию. Наибольшие различия между анализируемыми группами представлены в комплексах *NOS3*-786TT:*PPARGC1B* 203AlaAla и *NOS3* - 786TT:*PPARGC1B* 203AlaAla:*PPARG* 12 ProPro.

Выводы. Проанализированные нами полиморфные позиции генов сочетанно могут оказывать влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сердечно-сосудистый риск; *NOS3*; полиморфизм *PPAR*; полиморфизм *PPARGC1A*; полиморфизм *PPARGC1B*; полиморфизм *PAI1*.

Для ссылки: Шевченко АВ, Прокофьев ВФ, Королев МА и др. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):55-59.

GENE POLYMORPHISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, COACTIVATORS OF MITOCHONDRIAL BIOGENESIS AND PLASMINOGEN/PLASMIN SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS
Shevchenko A.V., Prokofyev V.F., Korolev M.A., Omelchenko V.O., Konenkov V.I.

Cardiovascular catastrophes are the most common cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA). At the same time, the mechanism of progression of atherosclerotic lesions in the vascular bed in RA, including genetic factors, remains a matter of debate.

Objective: to analyze the associativity of polymorphism of the *NOS3*, *PPARGγ*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* and *PAI-1* gene with a high/low cardiovascular risk in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 73 patients with RA. Of them, 67.1% were at high cardiovascular risk. Ultrasonography of the brachiocephalic arteries with determination of intima-media thickness (IMT) was used as a surrogate marker for cardiovascular risk. A comparison was carried out taking into account the relevant standards. The IMT value exceeding the above parameters was regarded as the sign of a high cardiovascular risk. Single nucleotide polymorphisms in the *NOS3* (rs2070744), *PPARG2* (rs1801282), and *PPARGC1A* (rs8192678), *PPARGC1B* (rs7732671), and *PAI1* (rs1799889) genes were investigated by a real-time polymerase chain reaction assay using the intercalating dye SYBR Green I according to the instructions of the manufacturer («Litech», Russia).

Results and discussion. The frequencies of the *NOS3* - 786TT genotypes significantly differed in patients at different cardiovascular risks. Complex genotypes, the frequency of which was prevalent in the low cardiovascular risk group, were identified. At the same time, all genotypes contained the homozygous *NOS3* - 786TT genotype and the genes that were able to regulate its expression. The greatest differences between the analyzed groups were present in the complexes of *NOS3*-786TT:*PPARGC1B* 203AlaAla and *NOS3* - 786TT:*PPARGC1B* 203AlaAla:*PPARG* 12 ProPro.

Conclusion. Our analyzed gene polymorphic positions can concurrently affect cardiovascular risk in patients with RA. **Keywords:** rheumatoid arthritis; cardiovascular risk; *NOS3* polymorphism; *PPAR* polymorphism; *PPARGC1A* polymorphism; *PPARGC1B* polymorphism; *PAI1* polymorphism.

For reference: Shevchenko AV, Prokofyev VF, Korolev MA, et al. Gene polymorphisms of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen/plasmin system in the development of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):55-59 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-55-59>

Ревматоидный артрит (РА) — системное хроническое воспалительное заболевание, приводящее к прогрессирующей деструкции суставов, ранней инвалидизации и смертности. Наиболее частой причиной смерти у пациентов с РА являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО). При этом механизм прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла при РА остается предметом дискуссий. Предполагается, что атеросклероз коронарных артерий служит внесуставным проявлением РА, развитию которого могут способствовать хроническое воспаление и медикаментозное лечение [1].

Эндотелиальная дисфункция, сопровождающая хроническое воспаление, наблюдается уже на ранних стадиях РА и входит в число факторов, обуславливающих развитие атеросклеротического поражения сосудов. Важным биологическим медиатором, участвующим в регуляции иммунного ответа и вазодилатации, является оксид азота (NO). Один из механизмов его образования опосредован эндотелиальной NO-синтетазой (eNOS) [2]. При наличии сосудистого воспаления уровень экспрессии гена *NOS3*, кодирующего eNOS, снижается, что регулируется в том числе и генетическими факторами. Показано, что однонуклеотидный полиморфизм гена *NOS3* в позиции T-786C ассоциирован с активностью синтеза фермента, причем *NOS3-786C* вариант связывают с понижением уровня экспрессии [3].

Важные факторы регуляции иммунного ответа — ядерные рецепторы PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). Рецепторы PPAR более эффективно оказывают влияние на хронические воспалительные процессы, чем на острые. Помимо влияния на метаболизм липидов и жирных кислот, они могут ингибировать провоспалительные цитокины и стимулировать противовоспалительные [4]. При атеросклеротическом поражении сосудов, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе сопровождающихся ожирением или сахарным диабетом 2-го типа, выявляется нарушение функций этих рецепторов, участвующих в регуляции метаболизма сердечной мышцы [5]. С другой стороны, есть данные, указывающие на определенную роль PPAR в патогенезе РА [6]. Идентифицированы три изоформы PPAR: α , γ и δ (β) [альфа, гамма и дельта (бета)]. Все три изоформы участвуют в метаболизме липидов в сердечной мышце и выявлены в клетках в области атеросклеротических изменений (в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках, макрофагах) [7]. Для генов, кодирующих все типы PPAR, характерен полиморфизм, но его ассоциированность с патологическими процессами, включая развитие ССЗ, остается предметом дискуссий [8].

Слабо исследованной остается и ассоциированность полиморфизма генов ядерных рецепторов — коактиватор-1 PPAR. Гены *PPARGC1A* и *PPARGC1B* кодируют белки PGC1 α и PGC1 β (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1 α и coactivator 1 β) и являются полиморфными. PGC1 α и PGC1 β экспрессируются в бурой жировой ткани, сердце, скелетных мышцах, почках и коактивируют действие ряда транскрипционных факторов, регулируют митохондриальный биогенез и обмен веществ. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что блокирование PGC1 α способствует нарушению процессов окислительного фосфорилирования в миокарде при сердечной недостаточности и ускоряет ее прогрессирование. Вероятно,

PGC1 α может обладать кардиопротекторным действием. Система PPAR/PGC1 α , контролирующая биогенез митохондрий, обеспечивает возможность приспособления миокарда к внезапно возникающей нагрузке. Экспрессия PPAR/PGC1 α увеличивается при физиологических и уменьшается при патологических формах гипертрофии миокарда, а также при сердечной недостаточности. Считается, что дисфункция регуляторной системы — PPAR/PGC1 α — может быть одним из патогенетических механизмов развития кардиомиопатий [7].

Существенный интерес может также представлять один из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы PAI1, ингибирующий тканевый и урокиназный активаторы плазминогена. С одной стороны, PAI1 играет важную роль в формировании предрасположенности к ССЗ. Показано, что гомозиготный вариант 4G полиморфизма *PAI1-675 4G/5G* — является фактором риска развития тромбозов и инфаркта миокарда [9]. С другой стороны, PAI1, являясь ключевым регулятором фибринолитической системы, ингибирует фибринолиз и тканевую репарацию и активизирует систему матриксных металлопротеиназ, опосредующих деструктивные процессы в костной ткани при РА [10].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего пилотного исследования был анализ связи полиморфизма генов *NOS3*, *PPARG γ* , *PPARGC1A*, *PPARGC1B* и *PAI1* с сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включены 73 пациента с РА. Среди них было 62 женщины (84,9%). Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. В качестве суррогатного маркера кардиоваскулярного риска использовались данные ультразвукового исследования (УЗИ) брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Сравнение проводилось с учетом соответствующих норм: для мужчин младше 40 лет — 0,7 мм, 40–50 лет — 0,8 мм, старше 50 лет — 0,9 мм; для женщин младше 45 лет — 0,7 мм, 45–60 лет — 0,8 мм, старше 60 лет — 0,9 мм. Значение ТКИМ, превышающее указанные показатели, рассматривалось как признак высокого кардиоваскулярного риска. Высокий риск развития ССО имели 49 (67,1%) пациентов. Клинико-лабораторное описание группы пациентов с РА представлено в табл. 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Генотипирование. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) генов *NOS3 T-786C* (rs2070744), *PPARG2 PRO12ALA* (rs1801282), *PPARGC1A GLY482SER* (rs8192678), *PPARGC1B ALA203PRO* (rs7732671), *PAI1-675 4G/5G* (rs1799889) исследовали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I на амплификаторе «ДТ-96» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции фирмы — производителя красителя («Литех», Россия).

Статистическая обработка. При статистическом анализе результатов определяли частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ). Вычисление ОШ проводили по методу Вульфа–Холдейна. Частоту отдельных генотипов и их

комбинаций определяли как процентное отношение индивидов — носителей генотипа к общему числу обследованных в группе по формуле:

$$f=n/N,$$

где n — число носителей соответствующего генотипа, N — численность обследованных.

Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий по частоте

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА (n=73)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	62 (84,9)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	53 [38; 60]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 12,5]
РФ-позитивные, n (%)	70 (95,9)
АЦП-позитивные, n (%)	70 (95,9)
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,24; 6,4]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [0,9; 2,0]
Рентгенологическая стадия, n (%):	
I	1 (1,37)
II	24 (32,88)
III	31 (42,47)
IV	17 (23,29)
TKIM, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
– мужчины:	
младше 40 лет	0,5 (один пациент)
40–50 лет	0,7 [0,5; 0,9]
старше 50 лет	1,3 [1,1; 1,4]
– женщины:	
младше 45 лет	0,6 [0,5; 0,7]
45–60 лет	0,9 [0,75; 1,05]
старше 60 лет	1,0 [0,7; 1,3]
Наличие атеросклеротической бляшки по данным УЗИ БЦА, n (%)	14 (19,2)

Примечание. БЦА – брахиоцефальные артерии.

изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц.

Результаты

Нами исследовался полиморфизм регуляторных регионов генов *NOS3 T-786C* и *PAI1-675 4G/5G*, кодирующих регионов генов *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* у пациентов с РА с высоким и низким риском развития ССЗ. Частоты генотипов в сопоставляемых группах находятся в равновесии Харди–Вайнберга. Частоты генотипов *NOS3 -786TT* значимо различались у пациентов с разным риском развития ССЗ (ОШ=0,26; $p=0,0122$). Таким образом, частота данного гомозиготного варианта, ассоциированного с более высоким уровнем экспрессии гена, среди пациентов с низкой вероятностью развития ССЗ значительно выше, чем при высокой вероятности ССЗ. Эти данные могут свидетельствовать о патогенетическом значении выявленной ассоциативной связи, а анализируемый биомаркер в перспективе может быть использован в прогностических целях.

Не выявлено достоверных различий при анализе частот отдельных генотипов генов *PPARG*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* и *PAI1-675* при высоком и низком риске ССЗ (табл. 2).

Более значимые результаты получены при анализе комплексных генотипов; в нем выявлены сложные генотипы, частота которых превалирует в группе с низким риском развития ССЗ (табл. 3).

При этом в составе всех генотипов закономерно присутствует гомозиготный генотип *NOS3-786TT* и гены, обладающие способностью регулировать его экспрессию. Гены *PPARG* и *PPARGC1B* присутствуют в двух комплексах и только в виде гомозиготы дикого типа, *PPARGC1A* представлен гетерозиготным вариантом. Наибольшие различия между анализируемыми группами представлены в комплексах *NOS3 -786TT:PPARGC1B 203AlaAla* и *NOS3 -786TT:PPARGC1B 203AlaAla:PPARG 12ProPro* (ОШ=0,32, $p=0,0368$

Таблица 2 Частота генотипов генов *NOS3*, *PPARG*, *PPARGC1A* и *PPARGC1B*, *PAI1* у пациенток с РА с различным риском развития ССЗ, n (%)

Полиморфная позиция, генотип	Пациенты с РА с высоким риском ССЗ (n=49)	Пациенты с РА с низким риском ССЗ (n=24)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3-786</i> :					
CC	12 (24,49)	2 (8,33)	3,57	0,73–17,45	0,1236
CT	22 (44,90)	7 (29,17)	1,98	0,70–5,63	0,2161
TT	15 (30,61)	15 (62,50)	0,26	0,09–0,74	0,0122
<i>PPARGC1B203</i> :					
AlaAla	40 (81,63)	20 (83,33)	0,89	0,24–3,24	1,0000
AlaPro	9 (18,37)	4 (16,67)	1,13	0,31–4,10	1,0000
<i>PPARG12</i> :					
ProPro	39 (79,59)	19 (79,17)	1,03	0,31–3,43	1,0000
ProAla	9 (18,37)	5 (20,83)	0,86	0,25–2,90	1,0000
AlaAla	1 (2,04)	0	1,52	0,06–38,59	1,0000
<i>PPARGC1A482</i> :					
GlyGly	21 (43,75)	10 (41,67)	1,09	0,40–2,94	1,0000
GlySer	24 (50,00)	12 (50,00)	1,00	0,38–2,66	1,0000
SerSer	3 (6,25)	2 (8,33)	0,73	0,11–4,71	1,0000
<i>PAI1-675</i> :					
5G5G	2 (5,88)	2 (9,09)	0,63	0,08–4,80	0,6416
5G4G	19 (55,88)	12 (54,55)	1,06	0,36–3,10	1,0000
4G4G	13 (38,24)	8 (36,36)	1,08	0,36–3,29	1,0000

Таблица 3 Ассоциированность комплексных генотипов анализируемых генов с риском развития ССЗ у пациенток с РА, п (%)

Полиморфная позиция	Генотип	Пациенты с РА с высоким риском ССЗ (n=49)	Пациенты с РА с низким риском ССЗ (n=24)	ОШ	95% ДИ	p
<i>NOS3:PPARGC1B</i>	TT-AlaAla	12 (24,49)	12 (50,00)	0,32	0,12–0,91	0,0368
<i>NOS3:PPARGC1A</i>	TT-GlySer	5 (10,42)	9 (37,50)	0,19	0,06–0,67	0,0105
<i>NOS3:PPARGC1B:PPARG</i>	TT-AlaAla-ProPro	9 (18,37)	10 (41,67)	0,32	0,11–0,93	0,0472
<i>NOS3:PPARG:PPARGC1A</i>	TT-ProPro-GlySer	3 (6,25)	7 (29,17)	0,16	0,04–0,70	0,0128

и ОШ=0,32, $p=0,0472$ соответственно). Позитивно ассоциированных с высоким риском развития ССО комплексов у пациенток с РА выявлено не было.

Обсуждение

Во многих исследованиях показаны высокий риск разнообразных форм ССЗ, более высокая частота атеросклероза и смертности вследствие кардиологических причин среди пациентов с РА. Однако распространенность традиционных факторов риска развития ССЗ, таких как, например, артериальная гипертензия и сахарный диабет, у пациентов с РА и в общей популяции практически не различаются [11]. Анализ косвенных генетических кардио-маркеров, например маркера эндотелиальной дисфункции, генетических маркеров, влияющих на особенности метаболизма липидов, факторов тромбообразования, может быть полезен при выделении групп высокого риска ССЗ среди пациентов с РА. У наших больных частота *NOS3-786TT* генотипа более чем в 2 раза снижена в группе с высоким риском развития ССО. Предполагается, что наличие минорного аллельного варианта гена приводит к уменьшению транскрипционной активности последнего, снижению содержания NO в коронарных артериях и предрасполагает пациентов – носителей минорного аллеля к спазму сосудов и развитию острых коронарных событий [12], однако требуется дальнейшее изучение связи уровня продукции NO с полиморфизмом гена *NOS3*.

Ранее показано, что частота экстраартикулярных проявлений значительно выше у пациентов с РА и *NOS3-786CC* генотипом, притом что частоты генотипов в данной позиции значимо не различались у пациентов с РА и здоровых лиц [13]. В ряде исследований показана ассоциированность *NOS3-786CC* непосредственно с развитием РА [14], однако авторы не учитывали неоднородность групп, в том числе и по характеру кардиоваскулярных изменений.

Существует мнение, что за повышенный риск ССЗ у пациентов с РА несут ответственность сложные взаимодействия нескольких генов. Так, при отсутствии прямой ассоциированности полиморфизма анализируемой позиции с развитием ССЗ у пациентов с РА такая взаимосвязь наблюдается при наличии в геноме HLA-DRB1*0404-аллельного варианта [15]. В нашем исследовании при отсутствии различий по частоте отдельных генотипов *PPARGγ*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* и *PAI1-675 4G/5G* между анализируемыми группами выявлены комплексные генотипы, в состав которых входят полиморфные позиции генов *PPARGγ*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B* и *NOS3-786*, частота которых снижена в группе с низким риском развития ССЗ. Есть исследования, показывающие существование взаимодействия продуктов генов *NOS3* и *PPARGγ*. Так, *PPARγ* может регулировать экспрессию eNOS в адипоцитах и эндотелиальных клетках сосудистого эндотелия. Предполагается, что в ос-

нове взаимодействий могут быть как транскрипционные механизмы, так и регуляция, основанная на уровнях экспрессии генов [16]. В нашей группе в состав протективных комплексов, наряду с *NOS3-786 TT* протективным генотипом, входит *PPARGγ ProPro*. По данным ряда исследователей, *PPARγ2 12Ala* полиморфизм может быть фактором риска прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов среди кавказоидов, но не среди азиатов [17]. Именно *PPARγ2 12Ala* снижает транскрипционную активность *PPARγ*, что приводит к более низкому уровню транскрипции целевых генов, включая ген фактора некроза опухоли, лептина, резистина, адипонектина, активатора плазминогена (*PAI1*), которые осуществляют важные функции в процессах воспаления и атерогенеза [18]. Нет прямых данных об особенностях полиморфизма гена *PPARGC1B* у пациентов с кардиологической патологией, но показано, что *PGC-1β 203Pro*-аллельный вариант гена связан с увеличенным стимулируемым инсулином метаболизмом глюкозы [19], а *PGC1β 203Ala*-аллельный вариант гена, напротив, повышен у пациентов с высоким индексом массы тела [20]. Эти особенности полиморфизма могут косвенно влиять на риск развития ССЗ у пациентов с РА.

Таким образом, несмотря на то что молекулярные механизмы, оказывающие влияние на развитие ССО у пациентов с РА, в настоящий момент не ясны, проанализированные нами полиморфные позиции генов, продукты которых вовлечены в сложный патогенез рассматриваемых болезней, сочетанно могут оказывать влияние на риск ССО у этой группы пациентов. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что в развитии ССО у части пациентов с РА принимают участие генетические факторы, способствующие развитию у них таких процессов, как эндотелиальная дисфункция, атерогенез, нарушение функций адипоцитов, ожирение и хроническое воспаление. Исследование генетического полиморфизма регуляторных областей генов, образующих генетические сети, может обеспечить информацию, необходимую для создания эффективных алгоритмов ранней доклинической диагностики ССО, разработки соответствующих мероприятий по снижению риска ранней смертности и повышению качества жизни пациентов с 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(6):414-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.002
2. Guzik T, Korbust R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54:469-87.
3. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One.* 2011;9(6):242-66. doi: 10.1371/journal.pone.0024266
4. Yang XY, Wang LH, Farrar WL. A Role for PPARgamma in the Regulation of Cytokines in Immune Cells and Cancer. *PPAR Res.* 2008;2008:961753. doi: 10.1155/2008/961753
5. Chandra M, Miriyala S, Panchatcharam M. PPARγ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res.* 2017;2017:6404638. doi: 10.1155/2017/6404638
6. Palma A, Sainaghi PP, Amoroso A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ expression in monocytes/macrophages from rheumatoid arthritis patients: relation to disease activity and therapy efficacy – a pilot study. *Rheumatology.* 2012;51(11):1942-52. doi: 10.1093/rheumatology/kes177
7. Finck BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease. *Cardiovasc Res.* 2007;73:269-77. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.08.023
8. Gallicchio L, Kalesan B, Huang H-Y, et al. Genetic Polymorphisms of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Community-Based Cohort in Washington County, Maryland. *PPAR Res.* 2008;2008:276581. doi: 10.1155/2008/276581
9. Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V, et al. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction. *Dis Markers.* 2015;2015:260101. doi: 10.1155/2015/260101
10. Munoz-Valle JF, Ruiz-Quezada SL, Oregon-Romero E, et al. PAI-1 mRNA expression and plasma level in rheumatoid arthritis: Relationship with 4G/5G PAI-1 polymorphism. *Rheumatol Int.* 2012;32:3951-6. doi: 10.1007/s00296-011-2279-y
11. Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Garcia-Bermudez M, et al. Genetic Markers of Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. Review Article. *Mediat Inflamm.* 2012;2012:574817. doi: 10.1155/2012/574817
12. Ciftci C, Melil S, Cebi Y, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease. *Lipids Health Dis.* 2008;9(1):102. doi: 10.1016/S1567-5688(08)70410-0
13. Brenol CV, Chies JA, Brenol JC, et al. Endothelial nitric oxide synthase T-786C polymorphism in rheumatoid arthritis: association with extraarticular manifestations. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):201-05. doi: 10.1007/s10067-008-1018-6
14. Melchers I, Blaschke S, Hecker M, Cattaruzza M. The -786C/T single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene for endothelial nitric oxide synthase: insensitivity to physiologic stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3144-51. doi: 10.1002/art.22147
15. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Palomino-Morales R, et al. Influence of nitric oxide synthase gene polymorphisms on the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1):116-9.
16. Yamada Y, Eto M, Ito Y, et al. Suppressive Role of PPARγ-Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136597. doi: 10.1371/journal.pone.0136597
17. Wu Z, Lou Y, Jin W, et al. The Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPARc2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e53105. doi: 10.1371/journal.pone.0053105
18. Montagner A, Rando G, Degueurce G, et al. New insights into the role of PPARs. Prostaglandins. *Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;85:235-43. doi: 10.1016/j.plefa.2011.04.016
19. Ling C, Wegner L, Andersen G, et al. Impact of the peroxisome proliferator activated receptor-γ coactivator-1β (PGC-1β) Ala203Pro polymorphism on *in vivo* metabolism, PGC-1β expression and fibre type composition in human skeletal muscle. *Diabetologia.* 2007;50:1615-20. doi: 10.1007/s00125-007-0729-6
20. Andersen G, Wegner L, Yanagisawa K, et al. Evidence of an association between genetic variation of the coactivator PGC-1β and obesity. *J Med Genet.* 2005;42:402-7. doi: 10.1136/jmg.2004.026278

Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение

Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л.

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 Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 11.12.17



Коротаева Т.В. – заведующая лабораторией диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Корсакова Ю.Л. – старший научный сотрудник лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук.

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения о псориатическом артрите (ПсА).
2. Этиология ПсА.
3. Классификация ПсА.
4. Клиническая картина ПсА.
5. Диагностика и дифференциальная диагностика ПсА.
6. Оценка активности ПсА и ответа на терапию.
7. Лечение ПсА.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (SpA), которое обычно наблюдается у больных псориазом (Ps). Диагноз ПсА устанавливается с помощью критериев псориатического артрита (CASPAR). Заболевание является результатом взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. К основным клиническим проявлениям ПсА относят: периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит. ПсА необходимо дифференцировать с ревматоидным артритом, подагрой, реактивным артритом, остеоартритом, анкилозирующим спондилитом. В связи с тем что ПсА является клинически гетерогенным заболеванием, оценка его активности осуществляется с помощью комплексных индексов, с учетом наличия у больного артрита, энтезита, дактилита, спондилита. Целью лечения ПсА является достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний, что достигается с помощью широкого спектра препаратов различных классов. Терапию следует выбирать с учетом клинических проявлений ПсА и коморбидных состояний пациентов.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; лечение; оценка активности и эффективности терапии.
Для ссылки: Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60-69.

PSORIATIC ARTHRITIS: CLASSIFICATION, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L.

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses from a group of spondyloarthritis (SpA), which is usually observed in patients with psoriasis (Ps). The diagnosis of PsA is based on the CASPAR criteria for psoriatic arthritis. The disease results from interactions between genetic, immunological and environmental factors. The main clinical manifestations of PsA include peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis. PsA must be differentiated from rheumatoid arthritis, gout, reactive arthritis, osteoarthritis, and ankylosing spondylitis. Due to the fact that PsA is a clinically heterogeneous disease, its activity is assessed using complex indices, by taking into account that the patient has arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis. The goal of treatment for PsA is to achieve remission or minimal activity of the main clinical manifestations of the disease, to slow

down or prevent radiographic progression, to increase life expectancy and quality of life in the patients, and to reduce the risk of comorbidities, which is achieved through a wide range of drugs of different classes. Therapy should be chosen based on the clinical manifestations of PsA and comorbidities in the patients.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; treatment; evaluation of activity and effectiveness of therapy.

For reference: Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):60-69 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-60-69>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов (СпА), которое обычно наблюдается у больных псориазом (Пс). Это заболевание часто приводит к функциональным нарушениям и снижению качества жизни [1, 2].

Классическое описание клинических особенностей ПсА было опубликовано в 1973 г. [3], а в 1983 г. в византийском монастыре в Иудейской пустыне были найдены скелетные останки с признаками ПсА, датируемые V в. н.э. [4]. ПсА имеет общие генетические и клинические особенности с другими формами СпА [5, 6], в настоящее время его относят к подгруппе периферических СпА, в клинической картине которых наблюдается, главным образом, воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), но возможно также и воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и крестцово-подвздошных сочленениях (КПС; сакроилиит).

Для диагностики ПсА широко применяются критерии CASPAR, опубликованные в 2006 г. [7].

Общие сведения о псориатическом артрите

ПсА выявляют у 6–42% больных Пс. По данным популяционных исследований, в разных странах заболеваемость ПсА составляет от 3 до 8 на 100 тыс. населения, распространенность — 0,05–1,2%. ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто. Обычно ПсА развивается постепенно, редко — остро. У 70% больных псориатическое поражение кожи появляется раньше поражения суставов, позвоночника или энтезисов, у 20% — одновременно, у 15–20% — ПсА возникает до первых клинических проявлений Пс [8].

Согласно данным проспективного исследования больных Пс, ежегодная заболеваемость ПсА составляет от 2 до 3% [9]. По данным других авторов, до 27,2% пациентов с Пс, наблюдаемых дерматологами, имеют недиагностированный ПсА [10, 11].

Функциональные нарушения при ПсА сопоставимы с таковыми при аксиальном СпА и ревматоидном артрите (РА) [12, 13]. В одном из исследований было показано, что

при ПсА наблюдается изменение работоспособности и производительности труда пациентов, что коррелирует с активностью болезни и нарушением функциональных способностей [14]. Данные об уровне смертности среди больных ПсА противоречивы, имеются сообщения об уровне, сопоставимом с таковым в общей популяции, в то же время, по другим данным, смертность среди больных ПсА повышена, что связано, главным образом, с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15–17].

Этиология

Этиология ПсА не известна, первичная профилактика не разработана. Заболевание является результатом взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию Пс и ПсА. Пс и ПсА считают Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23, — и хемокинов [18].

Ожирение и табакокурение рассматриваются в качестве факторов, повышающих риск развития ПсА у больных Пс, особенно у лиц молодого возраста [19] (табл. 1).

Классификация псориатического артрита

Клинические формы ПсА представлены в табл. 2.

В реальной практике у пациентов с ПсА наблюдается сочетание перечисленных выше форм. В когорте из 130 пациентов с ПсА, находящихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, преимущественно дистальная форма заболевания отмечена у 5%, асимметричный олигоартрит — у 25%, полиартрит, ревматоидоподобная форма, — у 66%, мутилирующий артрит — у 5% [20].

Клиническая картина заболевания

К основным клиническим проявлениям ПсА относят: периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит.

Периферический артрит. У 68–75% пациентов воспаление суставов возникает позже Пс. Корреляция между выраженностью Пс и тяжестью артрита обычно отсутствует. В то же время наличие Пс волосистой части головы, Пс ногтей, особенно с повреждением ногтевого матрикса (клинически проявляется в виде симптома «занозы», «масляного пятна», краевого онихолизиса), считают предикторами возникновения ПсА у больных Пс. Нередко активизация Пс ногтей у больных ПсА предшествует артриту ДФМС кистей или возникает одновременно с ним. Это связано с тем, что в настоящее время тяжелый Пс ногтей рассматривают как воспаление энтезиса (энтезит).

Клинически периферический артрит проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки — асимметричное, часто хаотичное

Таблица 1 Факторы, влияющие на развитие ПсА у больных Пс

Факторы	Описание
Внешние	1. Травма 2. Инфекция 3. Психозомоциональное перенапряжение, стрессы
Внутренние	1. Генетическая предрасположенность к развитию Пс и ПсА 2. Нарушение нейроэндокринных и иммунных (цитокиновых, хемокиновых) механизмов регуляции 3. Ожирение 4. Табакокурение

Таблица 2 Клинические варианты ПсА [3]

Вариант ПсА	Основная характеристика
Преимущественное поражение ДМФС кистей и стоп (дистальная форма)	Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто наблюдают и при других клинических вариантах ПсА
Асимметричный моно-/олигоартрит	Встречается у большинства больных ПсА. Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп, при этом общее число воспаленных суставов не превышает 4
Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма)	Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при РА. Часто наблюдают асимметричный полиартрит пяти или более суставов
ПсС – преимущественное поражение позвоночника	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, КПС, как при АС, часто сочетается с периферическим артритом, редко наблюдают изолированный спондилит
Мутилирующий артрит	Редкая клиническая форма ПсА, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической деформации», укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПсА

Примечание. ДМФС – дистальные межфаланговые суставы, ПсС – псориатический спондилит, АС – анкилозирующий спондилит.

тичное вовлечение отдельных суставов кистей или стоп, осевой артрит (одновременное воспаление трех суставов одного пальца), артрит дистальных межфаланговых суставов кистей, I плюснефаланговых суставов, I запястно-пястных суставов кистей (т. е. суставов исключения для РА), а также межфаланговых суставов I пальцев кистей и стоп, возможно изолированное вовлечение одного или двух коленных суставов с накоплением большого количества внутрисуставного выпота.

Олигоартикулярный подтип периферического артрита характеризуется асимметричным поражением не более чем четырех суставов. При полиартикулярном подтипе периферического артрита поражаются пять или более суставов; артрит может быть симметричным и напоминать РА. Дистальный подтип, при котором развивается артрит ДМФС кистей и стоп, обычно встречается в сочетании с другими подтипами, причем только у 5% пациентов. Мутилирующий артрит характеризуется выраженной резорбцией кости или остеолизом. При спондилоартритическом подтипе поражаются осевой скелет, КПС. Со временем у больного ПсА могут меняться подтипы ПсА [21].

Дактилит (син. воспаление пальца) – острое или хроническое воспаление пальца, типичный признак ПсА, наблюдается особенно часто на ранней стадии заболевания. Возникает, главным образом, в результате одновременного развития тендовагинитов сгибателей и/или разгибателей пальцев, отека мягких тканей, может сопровождаться артритом межфаланговых суставов пальца. Проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПсА «сосискообразная» деформация пальца. Дактилит выявляется у 40–50% пациентов и наиболее часто поражает III и IV пальцы стоп, но может поражать также и пальцы кистей [22]. Дактилит является прогностически неблагоприятным фактором, часто ассоциируется с тяжелым течением заболевания, которое характеризуется полиартритом, развитием эрозий костей и внесуставным разрастанием костной ткани [23].

В ряде случаев на ранней стадии ПсА наблюдается умеренно выраженное воспаление сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп (**тендовагинит**) без утолщения пальца. Оно проявляется болезненностью по ходу сухожилия при пальпации, ограничением сгибания.

Энтезит проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезисов (места прикрепления сухожилий к костям). При ПсА часто поражаются пяточные области. Типичная локализация – место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, остистые отростки тел позвонков [24].

Спондилит – преимущественное поражение позвоночника, часто наблюдается в сочетании с периферическим артритом. Изолированный ПсС, напоминающий идиопатический АС, встречается редко (до 5% случаев). В целом поражение позвоночника может наблюдаться при любой клинической форме ПсА, по некоторым оценкам, у 25–70% больных. Клинически ПсС проявляется воспалительной болью в спине (ВБС), соответствующей критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) 2009 г., в любом отделе позвоночника, главным образом, в шейном и поясничном, скованностью, особенно при фиксированных позах и в утреннее время, ограничением подвижности позвоночника в трех плоскостях (горизонтальная, фронтальная, сагиттальная), снижением экскурсии грудной клетки, у части больных отмечается боль в грудной клетке при дыхании, а также болезненность при пальпации остистых отростков тел позвонков. ВБС может быть как длительной, так и кратковременной. Нередко ПсС протекает малосимптомно, без заметных функциональных нарушений, несмотря на наличие грубых синдесмофитов и/или паравертебральных оссификатов, выявляемых при рентгенографии позвоночника.

К другим поражениям аксиального скелета при ПсА относят сакроилиит (воспаление КПС), часто асимметричный. Клинически проявляется перемежающейся болью в ягодицах или ВБС. Для ПсА характерно медленное прогрессирование рентгенологических признаков сакроилиита, при длительном течении ПсА полный анкилоз КПС наблюдается у 6% больных.

ПсА может начинаться в детстве. Существует два клинических подтипа, которые не являются взаимоисключающими. Олигоартикулярный ПсА (характеризующийся поражением не более чем четырех суставов) начинается в возрасте от 1 года до 2 лет и встречается преимущественно у девочек. Для этой формы характерны положительный

тест на антиядерные антитела и хронический увеит, также часто наблюдается дактилит [25]. Второй подтип развивается в возрасте 6–12 лет, мальчики и девочки заболевают одинаково часто, соотношение полов – 1:1. Эта форма характеризуется любым числом пораженных суставов, ассоциацией с HLA-B27, антиядерные антитела обычно отсутствуют. У больных наблюдаются дактилит, энтезит, пигментация ногтей, онихолизис, вовлечение осевого скелета происходит чаще, чем в первом подтипе. ПсА отличается от других форм ювенильного идиопатического артрита и определяется сочетанием артрита и Пс при отсутствии признаков других форм юношеского идиопатического артрита [26]. Ребенок с артритом, у которого нет Пс, но есть два или более признака ПсА (такие как дактилиты, пигментация ногтей, онихолизис или семейный анамнез Пс – у родственников первой степени родства), соответствует критериям ПсА.

Выделены факторы неблагоприятного прогноза при ПсА [27]:

- полиартрит;
- эрозии суставов;
- потребность в активном лечении при первом визите к врачу;
- предшествующий прием глюкокортикоидов (ГК);
- увеличение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Диагностика псориатического артрита

При Пс может развиваться любое ревматическое заболевание (РЗ). Диагноз ПсА устанавливают на основании выявления типичных клинических и рентгенологических признаков. Ревматоидный фактор (РФ) в крови обычно отсутствует. В редких случаях (12 и 17% случаев соответственно) обнаруживают РФ и антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), главным образом, в низких титрах. У 40–60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ) остаются нормальными. У 1/3 пациентов выявляют HLA-B27-антиген. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, иногда отмечается высокий цитоз.

Инструментальная диагностика ПсА включает минимально обязательное стандартное рентгенографическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудной с захватом поясничного) в боковой проекции. По показаниям выполняется рентгенография других суставов и отделов позво-

ночника, вовлеченных в патологический процесс. Данные исследования проводятся не чаще, чем один раз в год. Характерные рентгенологические изменения при ПсА: сужение суставной щели; костная ремодуляция (резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолиз – деформация по типу «карандаш в стакане») и костные пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы), асимметричный двусторонний или односторонний сакроилиит, паравертбральные оссификаты и краевые синдесмофиты [28]. Для ранней диагностики воспалительных изменений в суставах (синовит), позвоночнике (спондилит) и КПС (сакроилиит), а также сухожильно-связочном аппарате (энтезит, тендинит) используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование высокого разрешения или сцинтиграфию скелета [28].

Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) 2006 г. [7], согласно которым пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥ 3 баллов из пяти категорий, представленных в табл. 3.

Диагноз спондилита при ПсА устанавливают при выявлении двух из четырех признаков [29]:

1. Наличие ВБС по критериям ASAS (2009) и/или перемежающейся боли в ягодицах.
2. Ограничение подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях.
3. Признаки двустороннего сакроилиита II стадии или одностороннего III–IV стадии (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофиты или паравертбральные оссификаты на рентгенограмме позвоночника в боковой или прямой проекции.
4. Выявление при МРТ активного сакроилиита (остеит/отек костного мозга в области КПС в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

Критерии ASAS для воспалительной боли в спине (2009)

Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью длительностью >3 мес присутствуют четыре из пяти следующих признаков:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики путем активного выявления жалоб, характерных клинических и рентгенологических признаков поражения суставов, и/или позвоночника, и/или энтезисов, а также с использованием скрининговых опросников. При несвоевременной диагностике и терапии ПсА возрастает риск прогрессирования болезни (появления эрозий) и развития функциональных нарушений. В исследовании D. Kane и S. Pathare [30] у 47% больных ПсА были обнаружены эрозии суставов уже через 2 года от начала болезни.

Все пациенты с Пс при наличии суставных жалоб должны быть осмотрены врачом-ревматологом с целью ранней диагностики ПсА, предупреждения развития деформаций суставов и функциональных нарушений [31].

Таблица 3 Критерии CASPAR

Признаки	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей:	1
точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	
3. Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца в момент осмотра	1
дактилит в анамнезе (зафиксированный ревматологом)	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Врачи-специалисты, осуществляющие лечение больных Пс и наблюдение за ними, должны помнить о возможности развития у данной категории больных ПсА [32, 33].

ПсА необходимо дифференцировать с РА, подагрой, реактивным артритом (РеА), остеоартритом (ОА), АС (табл. 4). На этапе скрининга в крови определяют СОЭ, уровень СРБ высокочувствительным методом (мг/л), наличие РФ высокочувствительным методом (кроме метода «латекс-тест») и/или АЦПП.

Следует учитывать характер течения артрита, иммунологические показатели, данные рентгенологического обследования, при необходимости определяют уровень мочевой кислоты в крови, проводят анализ синовиальной жидкости, где выявляют цитоз и/или кристаллы моноурата натрия; при подозрении на РеА — исследуют соскоб эпителия уретры на хламидии (методом посева на культуру клеток), кал на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы (посев), в случае наличия примеси крови в стуле проводят колоноскопию для исключения воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона или неспецифического язвенного колита).

Коморбидность у больных псориатическим артритом

У больных ПсА отмечается повышенный риск развития ряда заболеваний: сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, метаболического синдрома, болезни Крона, гиперлипидемии, воспалительных заболеваний кишечника, увеита (у 8% больных ПсА), эписклерита, депрессии, алкоголизма, лимфомы, неалкогольного поражения печени (гепатоза) [34–37]. Возможность наличия сопутствующих заболеваний необходимо учитывать при назначении терапии [38].

Оценка активности псориатического артрита и ответа на терапию

В связи с тем что ПсА является клинически гетерогенным заболеванием, оценку активности осуществляют комплексно, с учетом наличия у больного артрита, энтезита, дактилита, спондилита.

В ходе оценки активности и влияния терапии на периферический артрит определяют число болезненных суставов (ЧБС) из 68 и число припухших суставов (ЧПС) из 66, ДМФС стоп не учитывают.

Для оценки активности ПсА пациентом и врачом, а также выраженности боли используют визуальную ана-

логовую шкалу (ВАШ, мм) или 5-балльную шкалу Likert, где 0 — «отлично», а 4 — «очень плохо».

Ответ на терапию оценивают по специально разработанному для ПсА критерию PsARC (PSoriatic Arthritis Response Criteria), а также по DAS, DAS28 [39] и по достижению 20%, 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, 50, 70).

Для оценки эффективности терапии определяют изменение числа пальцев с дактилитом в процессе наблюдения или индекс LDI (Leeds Dactylitis Index).

При изучении влияния терапии на энтезит оценивают динамику энтезиального индекса LEI (Leeds Enthesitis Index, 6 парных точек прикрепления энтезисов) или SPARCC (SPondyloArthritis Research Consortium Canada) Enthesitis Index [40].

Для оценки активности и влияния терапии используют индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Оценка функционального статуса больных ПсА проводится с помощью индекса HAQ.

Эффективность терапии при Пс определяют на основании динамики индекса распространенности и тяжести Пс PASI (Psoriasis Area Severity Index) и общей площади поражения кожи псориазом — BSA (Body Surface Area, %). Терапию следует считать эффективной при уменьшении PASI по сравнению с исходным значением не менее чем на 50% (оптимально на 75% или 90%) — ответ PASI50/75/90 — или уменьшение BSA [38, 39]. Индекс PASI до 10 баллов соответствует легкой степени заболевания, ≥11 баллов — среднетяжелой и тяжелой степени псориаза. Расчет PASI — композитная оценка эритемы, инфильтрации, шелушения и площади поражения кожи псориазом.

Для оценки тяжести псориаза и ответа на терапию используют Дерматологический индекс качества жизни — DLQI (Dermatology Life Quality Index — Finlay, 1994). PASI и DLQI применяются для мониторинга эффективности терапии у больных ПсА с активным Пс.

Активный ПсА — это ≥1 ЧБС или ЧПС, и/или энтезит, и/или дактилит, и/или наличие воспалительной боли в спине (спондилит).

Разработаны различные комплексные индексы для оценки активности ПсА и эффективности лечения: индекс активности ПсА DAPSA (Disease Activity in PSoriatic Arthritis), [41], SDAI (Simplified Disease Activity Index) [42], CDAI (Clinical Disease Activity Index) [43, 44], индекс активности псориатического артрита PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) [45] (табл. 5).

Таблица 4 Дифференциальная диагностика различных артритов [17]

Показатель	ПсА	РА	Подагра	ОА
Характер артрита в дебюте заболевания	Асимметричный	Симметричный	Асимметричный	Асимметричный
Число пораженных суставов	Олигоартрит	Полиартрит	Моноартрит или олигоартрит	Моноартрит или олигоартрит
Тип пораженных суставов кистей и стоп	Дистальный	Проксимальный	Дистальный	Дистальный
Зоны поражения	Все суставы пальца	Некоторые суставы пальца	Обычно моноартрит	Некоторые суставы пальца
Болезненность (в килограммах на доломитре)	7	4	НП	НП
Покраснение	Да	Нет	Да	Нет
Поражение позвоночника	Часто	Редко	Отсутствует	Невоспалительное поражение
Сacroилиит	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Примечание. НП — неприменимо.

Таблица 5 Комбинированные индексы, применяемые для оценки активности ПсА и эффективности лечения

Индекс	Формула	Счет суставов	Кожа	Позвоночник
DAS28	$0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70 \ln(\text{СОЗ}) + 0,014 \cdot \text{ОЗП}$	28	–	–
DAPSA	$\text{ЧПС} + \text{ЧБС} + \text{ОЗП} (0-10) + \text{Оценка боли} (0-10) + \text{СРБ} (\text{мг/дл})$	66/68	–	–
PASDAS	$((0,18 \cdot \sqrt{\text{ОЗВ}}) + (0,159 \cdot \sqrt{\text{ОЗП}}) - (0,253 \cdot \sqrt{\text{SF36-PCS}}) + (0,101 \cdot \ln(\text{ЧПС} + 1)) + (0,048 \cdot \ln(\text{ЧБС} + 1)) + (0,23 \cdot \ln(\text{LEI} + 1)) + (0,377 \cdot \ln(\text{СД} + 1)) + (0,102 \cdot \ln(\text{СРБ} \text{ мг/дл} + 1)) + 2) \cdot 1,5$	66/68	+	–
CPDAI	(счет суставов и HAQ) + (PASI и DLQI) + (LEI и HAQ) + (счет дактилитов и HAQ) + (BASDAI и ASQoL)	66/68	+	+
mCPDAI	(счет суставов и HAQ) + (PASI и DLQI) + (LEI и HAQ) + (счет дактилитов и HAQ)	66/68	+	–
CPDAI-JED	(счет суставов и HAQ) + (LEI и HAQ) + (счет дактилитов и HAQ)	66/68	–	–

Примечание. CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index, mCPDAI – модифицированный индекс CPDAI, CPDAI-JED – модифицированный индекс CPDAI, включающий счет суставов, энтезитов, дактилитов. ОЗП – оценка активности заболевания пациентом, ОЗВ – оценка активности заболевания врачом, SF-36-PCS – опросник по оценке качества жизни, СД – счет дактилитов, ASQoL – оценка качества жизни больного АС.

Лечение псориатического артрита

По современным представлениям, ПсА – гетерогенное, потенциально опасное заболевание, в основе лечения которого лежит мультидисциплинарный подход. Терапия ПсА выбирается совместно врачом-ревматологом, врачом-дерматологом и больным. Лечение поражения костно-суставного аппарата должен заниматься врач-ревматолог, при клинически значимом Пс лечение больного проводится совместно с дерматологом [38].

Цель фармакотерапии – достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

Ремиссия ПсА – это отсутствие любых клинических симптомов заболевания (артрита, дактилита, энтезита, теносиновита, спондилита, минимальная активность Пс) [46].

Минимальная активность ПсА может быть зафиксирована при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев [47]:

- ЧБС ≤ 1 ;
- ЧПС ≤ 1 ;
- PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$;
- ОБП ≤ 15 мм ВАШ;
- ОЗП ≤ 20 мм ВАШ;
- HAQ $\leq 0,5$;
- число воспаленных энтезисов ≤ 1 ,

где ЧБС – число болезненных суставов из 68, ЧПС – число припухших суставов из 66, PASI и BSA – индексы тяжести и распространенности псориаза, ОБП – оценка боли пациентом по ВАШ, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник оценки качества жизни.

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а также внутрисуставное введение ГК [18, 38, 43, 48].

При ПсА рекомендуется оценивать эффективность лечения каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения с тем, чтобы оно обеспечивало стойкую ремиссию или минимальную активность ПсА [38].

В последние годы опубликованы рекомендации по лечению ПсА [49, 50]. У пациентов с олигоартритом легкой степени тяжести может быть эффективным назначение НПВП в сочетании с внутрисуставными инъекциями ГК [51]. При более тяжелом течении ПсА следует приме-

нять БПВП как препараты первой линии. В табл. 6 обобщены современные методы и эффективность лечения больных ПсА.

К сожалению, данные рандомизированных клинических исследований эффективности БПВП для лечения ПсА довольно ограничены. Эффективность МТ по сравнению с плацебо недостаточно доказана, хотя это может быть связано с малым числом исследований, а также с тем, что доза МТ была ниже, чем обычно назначается на практике [52]. ЛЕФ эффективно действует на ПсА, но не на Пс [53].

Накопленные данные показывают, что ингибиторы ФНО α (адалимумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт и голимумаб) подавляют воспаление кожи и суставов и замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания [54]. Эти препараты эффективны в отношении энтезита, дактилита, а также спондилита [6].

Применение ингибитора ИЛ12/23 устекинумаба оказалось эффективным для лечения Пс и ПсА, хотя влияние на Пс оказалось более выраженным, чем на суставы [55].

Ингибитор ИЛ17 секукинумаб эффективен для лечения ПсА и Пс [56]. Эффективность еще одного ингибитора ИЛ17, иксекизумаба, при ПсА была показана в исследовании III фазы SPIRIT-P1 [57].

Терапия ингибитором ФДЭ4 апремиластом продемонстрировала положительное воздействие на Пс и ПсА. Было показано, что влияние на кожные проявления Пс аналогично таковому МТ, а эффективность данного препарата в отношении артрита – несколько ниже, чем у ГИБП [58]. Наконец, абатацепт, блокатор костимуляции Т-клеток, умеренно эффективен при ПсА, но не при Пс [59]. Ингибиторы ФНО α , ИЛ12/23, ИЛ17 тормозят прогрессирование структурных изменений при ПсА.

Интересно, что апремиласт и секукинумаб оказались неэффективными для лечения РА. Эти данные демонстрируют, что РА и ПсА имеют различные патогенетические механизмы.

Напротив, механизмы развития Пс и ПсА являются в значительной степени схожими. Тем не менее циклоспорин и МТ более эффективно влияют на Пс, чем ЛЕФ, а устекинумаб воздействует на Пс в большей степени, чем на артрит, что в совокупности свидетельствует о различии, несовпадении механизмов развития Пс и ПсА [17].

При выборе ГИБП учитывают его стоимость при длительном применении, доступность для пациента, быстроту наступления ожидаемого клинического эффекта со

Таблица 6 Эффективность и неблагоприятные реакции при лечении ПсА различными препаратами (по [17], адаптировано)

Препарат	Дозировка		Симптомы		Структурная модификация суставов	Часто встречающиеся НР
	суставы	кожа	суставы	кожа		
НПВП						
Напроксен (внутрь)	750–1000 мг/сут	НП	Слабый ответ	–	Не оценивалась	Влияние на ЖКТ
Диклофенак (внутрь)	100–150 мг/сут	НП				Влияние на ССС
Индометацин (внутрь)	100–150 мг/сут	НП				Влияние на почки
БПВП						
МТ (внутрь или п/к)	15–25 мг/нед	15–25 мг/нед	Слабый ответ	Умеренный ответ	Не оценивалась	Выпадение волос, тошнота, гепатотоксичность
ЛЕФ (внутрь)	20 мг/сут	НП	Слабый ответ	Слабый ответ	Не оценивалась	Диарея, нефротоксичность, выпадение волос
Сульфасалазин (внутрь)	2–3 г/сут	НП	–	–	Не оценивалась	Нейтропения, диарея
Ингибиторы ФНОα						
Адалимумаб (п/к)	40 мг/2 нед	80 мг нагрузочная доза, 40 мг через 1 нед, потом – 40 мг/2 нед	Очень хороший ответ	Умеренный ответ	Умеренный ответ	Локальные реакции в месте инъекции, инфекции
Цертолизумаба пэгол (п/к)	200 мг/2 нед или 400 мг/4 нед	НП	Очень хороший ответ	Не оценивалась	Умеренный ответ	Локальные реакции в месте инъекции, инфекции
Этанерцепт (п/к)	50 мг/нед	50 мг 2 раза в неделю	Очень хороший ответ	Слабый ответ	Умеренный ответ	Локальные реакции в месте инъекции, инфекции
Голimumаб (п/к, в/в)	50 мг/мес	НП	Очень хороший ответ	Слабый ответ	Умеренный ответ	Локальные реакции в месте инъекции, инфекции
Инфликсимаб (в/в)	5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделях, затем – каждые 8 нед	5–10 мг/кг на 0, 2, 6-й неделях, затем – каждые 8 нед	Очень хороший ответ	Отличный ответ	Умеренный ответ	Инфузионные реакции, инфекции
Ингибиторы ИЛ17						
Иксекизумаб (п/к)	80 мг/2 нед	80 мг/2 нед	Очень хороший ответ	Отличный ответ	Умеренный ответ	Кандидоз
Секукинумаб (п/к)	150 мг/нед с 0-й по 4-ю неделю, затем – 1 раз в месяц	300 мг/нед с 0-й по 4-ю неделю, затем – 1 раз в месяц	Очень хороший ответ	Отличный ответ	Умеренный ответ	Кандидоз
Ингибитор ИЛ12/23 устекинумаб	45 мг (при массе тела <100 кг), 90 мг (при массе тела >100 кг) на 0, 4, 12-й неделях, затем каждые 12 нед	45 мг (при массе тела <100 кг), 90 мг (при массе тела >100 кг) на 0, 4, 12-й неделях, затем каждые 12 нед	Очень хороший ответ	Отличный ответ	Умеренный ответ	Локальные реакции в месте инъекции, инфекции
Ингибитор ФД34 апремиласт (внутрь)	30 мг 2 раза в день	30 мг 2 раза в день	Умеренный ответ	Слабый ответ	Не оценивалась	Снижение массы тела, диарея

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система, МТ – метотрексат, ЛЕФ – лефлуномид, НР – неблагоприятные реакции, п/к – подкожно, в/в – внутривенно, ФДЭ – фосфодиэстераза.

стороны суставов и Пс. Большинство пациентов с ПсА демонстрируют хороший ответ на терапию ГИБП уже через 3–6 мес от начала лечения, однако у части из них эффект может отсутствовать или быть недостаточным, развивается первичная неэффективность. В этом случае рекомендуется смена одного ГИБП на другой. У некоторых пациентов на фоне применения ГИБП возможно развитие вторичной неэффективности лечения, что, главным образом, связано с появлением нейтрализующих антител к препарату. Вторичная неэффективность («ускользание эффекта») возникает на любом сроке терапии, риск ее возникновения может быть снижен сопутствующим приемом МТ, при возникновении вторичной неэффективности рекомендуется

смена одного ГИБП на другой, с меньшей иммуногенностью. Ответ на лечение вторым и последующими ГИБП может быть ниже.

Рассматривая возможности немедикаментозного лечения ПсА, следует отметить, что предположительно эффективны стандартные физиотерапевтические методы (фонофорез с гидрокортизоном, лазеротерапия, криотерапия, иглорефлексотерапия), лечебная гимнастика (при поражении позвоночника), санаторно-курортное лечение (водолечение в регионах с сероводородными и радоновыми источниками) [43].

Фармакотерапия при различных формах заболевания представлена в табл. 7–10.

Таблица 7 Лечение периферического артрита при ПсА

Активность периферического артрита	Лечение
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП, локальная терапия ГК
Умеренная или высокая и без факторов неблагоприятного прогноза	БПВП: МТ, сульфасалазин, ЛЕФ циклоsporин
Умеренная или высокая и при наличии факторов неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНО α , устекинумаб

Таблица 8 Общие рекомендации по лечению спондилита при ПсА

Активность спондилита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, физиотерапия, обучение пациентов, обезболивание, лечебная физкультура
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	Ингибиторы ФНО α , устекинумаб

Прозрачность исследования

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

ЛИТЕРАТУРА

- Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:809-12.
- McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:778-83. doi: 10.1093/rheumatology/keg217
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Zias J, Mitchell P. Psoriatic arthritis in a fifth-century Judean Desert monastery. *Am J Phys Anthropol*. 1996;101:491-502. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199612)101:4<491::AID-AJPA4>3.0.CO;2-Z
- Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53:343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002
- Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMr1406182
- Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73. doi: 10.1002/art.21972
- Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol*. 2009; Suppl 83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2016;68:915-23. doi: 10.1002/art.39494
- Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic

Таблица 9 Общие рекомендации по лечению энтезита при ПсА

Активность энтезита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК, физиотерапия
Умеренная или высокая в сочетании с функциональными нарушениями	НПВП, БПВП, ингибиторы ФНО α , устекинумаб

Таблица 10 Общие рекомендации по лечению дактилита при ПсА

Активность дактилита	Лечение
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК
Поражение многих пальцев, появление эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, локальная терапия ГК, БПВП, ингибиторы ФНО α , устекинумаб

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001

- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4):47-50 [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
- Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1593-601. doi: 10.1002/acr.21725
- Tillett W, Shaddick G, Askari A, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:157-62. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
- Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;89 Suppl:32-5. doi: 10.3899/jrheum.120239
- Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis — a singlecenter study from the UK. *J Rheumatol*. 2010;37:2141-4. doi: 10.3899/jrheum.100034
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl:77-84. doi: 10.1136/ard.2010.140582

19. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299
20. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: клиника, диагностика, патогенез, лечение, маркеры кардиоваскулярного риска. Москва: НПО «Медиа-Графика»; 2013. 309 с. [Korotaeva TV. *Psoriaticeskii artrit: klinika, diagnostika, patogenez, lechenie, markery kardiovaskulyarnogo riska* [Psoriatic arthritis: clinic, diagnosis, pathogenesis, treatment, markers of cardiovascular risk]. Moscow: NPO «Media-Grifika»; 2013. 309 p.]. ISBN 978-5-905541-02-5.
21. Khan M, Schentag C, Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol*. 2003;30:1022-6.
22. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013;40:1357-9. doi: 10.3899/jrheum.130163
23. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:188-90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
24. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
25. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, et al. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3564-72. doi: 10.1002/art.22173
26. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:477-85. doi: 10.1038/nrrheum.2010.103
27. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482
28. Chandran V, Barrett J, Schentag NC, et al. Axial Psoriatic Arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2009;36:2744-50. doi: 10.3899/jrheum.090412
29. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
30. Kane D, Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(4):641-57. doi: 10.1016/j.rdc.2005.07.009
31. Qureshi AA, Husni ME, Mody E. Psoriatic arthritis and psoriasis: need for a multidisciplinary approach. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:46-51. doi: 10.1016/j.sder.2005.01.006
32. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 Suppl 2:31-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x
33. Gottlieb A, Korman N, Gordon K, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851-64. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.040
34. Mease PJ. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38:320-35. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.003
35. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:331-4. doi: 10.1089/met.2009.0124
36. Li W-Q, Han J-L, Chan TA. Psoriasis and psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1200-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202143
37. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:118-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152
38. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
39. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1426-30.
40. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise — the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol*. 2007;34:1740-5.
41. Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:546-9. doi: 10.1136/ard.2009.117945
42. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42(2):244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072
43. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387-94. doi: 10.1136/ard.2008.094946
44. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;70:272-7. doi: 10.1136/ard.2010.129379
45. Helliwell PS, Fitzgerald O, Fransen J, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:986-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201341
46. Saber TP, Ng CT, Renard G, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):94-8. doi: 10.1186/ar3021
47. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:965-9. doi: 10.1002/acr.20155
48. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol*. 2006;33:1417-21.
49. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1060-71. doi: 10.1002/art.39573
50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
51. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii74-ii77. doi: 10.1136/ard.2004.030783
52. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001
53. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1939-50. doi: 10.1002/art.20253
54. Mease PJ. Biologic therapy for psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:723-38. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.010
55. Weitz JE, Ritchlin CT. Ustekinumab: targeting the IL-17 pathway to improve outcomes in psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:515-26. doi: 10.1517/14712598.2014.890587
56. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646

57. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
58. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
59. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:939-48. doi: 10.1002/art.30176

Вопросы для самоконтроля

1. К какой группе РЗ относится ПсА?
А. СпА
Б. Системные васкулиты
В. Болезни костей, хряща и остеохондропатии
Г. Болезни внесуставных мягких тканей
Д. Микрористаллические артриты
2. Наиболее характерный признак ПсА:
А. Синдром Рейно
Б. Боль в мышцах верхнего плечевого пояса
В. Дактилит
Г. Пришеечный кариес
Д. Артрит I плюснефалангового сустава
3. Что из нижеперечисленного не относится к факторам риска развития ПсА у больных псориазом?
А. Ожирение
Б. Травма
В. Генетическая предрасположенность
Г. Социальный статус
Д. Фенотип псориаза
4. Какие коморбидные заболевания чаще всего наблюдаются при ПсА?
А. Остеопороз
Б. Сердечно-сосудистые заболевания
В. Заболевания дыхательной системы
Г. Заболевания ЖКТ
Д. Онкологические заболевания
5. Какие критерии не имеют отношения к ПсА?
А. CASPAR (2006)
Б. Moll/Wright (1973)
В. McGonagle (1999)
Г. Bennett (1979)
Д. ACR (2010)
6. Какой индекс чаще используют для оценки активности спондилита при ПсА?
А. BASDAI
Б. ASAS20/40
В. BASFI
Г. BASMI
Д. ASDAS
7. Какой признак не входит в критерии CASPAR (2006) для ПсА?
А. Псориаз у пациента, зафиксированный в момент осмотра и подтвержденный дерматологом
Б. Достоверныйacroiliит, выявляемый на рентгенографии таза
В. Отсутствие РФ в сыворотке крови
Г. Костные пролиферации на краях суставных поверхностей (кроме остеофитов)
Д. Псориаз ногтей
8. Какой из БПВП наиболее часто применяется при ПсА?
А. Циклоспорин
Б. Метотрексат
В. Плаквенил
Г. Лефлуномид
Д. Сульфасалазин
9. К ингибиторам ИЛ17 относится следующий препарат:
А. Инфликсимаб
Б. Ритуксимаб
В. Секукинумаб
Г. Абатацепт

Ответы — на с. 112.

Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы

Каратеев А.Е., Ли́ла А.М.

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

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

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarat@yandex.ru

Contact:
Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 04.12.17



Каратеев А.Е. – заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Ли́ла А.М. – профессор, врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В последние годы наметилась тенденция к изменению клинической концепции остеоартрита (ОА). Очень долго это заболевание рассматривалось как «возрастная патология» и исход длительно текущего патологического процесса. Однако сейчас многие эксперты склоняются к необходимости выделения ранней, рентгенологической стадии ОА, когда адекватная терапия может не только остановить прогрессирование, но и добиться обратного развития структурных изменений сустава. В настоящем обзоре рассмотрены ряд патогенетических и клинических аспектов ранней стадии ОА, важных для своевременной диагностики и выбора патогенетической терапии. Рассмотрены некоторые терапевтические подходы, как «классические», так и активно обсуждаемые в последнее время методики применения обогащенной тромбоцитами плазмы и аутологичной трансплантации хондроцитов.

Ключевые слова: остеоартрит; ранний остеоартрит; патогенез; лечение; обогащенная тромбоцитами плазма; аутологичная трансплантация хондроцитов.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70–81.

OSTEOARTHRITIS: CURRENT CLINICAL CONCEPT AND SOME PROMISING THERAPEUTIC APPROACHES

Karateev A.E., Lila A.M.

In recent years, there has been a trend toward changing the clinical concept of osteoarthritis (OA). This disease has been considered as an age-related disease and the long-term result of a current pathological process for a very long time. However, many experts are now inclined to consider it necessary to identify the early, pre-X-ray stage of OA, when adequate treatment may not only halt the progression, but also achieve the regression of joint structural changes. This review deals with a number of pathogenetic and clinical aspects of the early stages of OA, which are important for timely diagnosis and pathogenetic therapy choice. It also considers some therapeutic approaches, both a "classic" and recently actively discussed methods for using platelet-rich plasma and autologous chondrocyte transplantation.

Keywords: osteoarthritis; early osteoarthritis; pathogenesis; treatment; platelet-rich plasma; autologous chondrocyte transplantation.

For reference: Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):70–81 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>

Проблема остеоартрита (ОА) — серьезный вызов медицинской науке и обществу; это наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, вызывающее тяжелые

страдания и инвалидизацию сотен миллионов людей во всем мире [1, 2]. По данным на 2010 г., ОА коленного сустава был выявлен у 250 млн жителей нашей планеты, что состав-

влет 3,8% общей популяции. Распространенность ОА тазобедренного сустава достигает 0,85% [3]. Согласно официальной статистике, в России насчитывается примерно 4 млн больных, страдающих этим заболеванием (т. е. около 2,9% популяции). Но это, несомненно, заниженная оценка: данные эпидемиологических исследований показывают, что реальная распространенность ОА в нашей стране выше более чем в 4 раза, составляя порядка 15 млн человек [4, 5]. Для примера: эпидемиологи США оценивают число страдающих ОА более чем в 52 млн человек (50% лиц старше 65 лет). При этом, по данным на 2011 г., 964 тыс. жителей США были госпитализированы в связи с ОА [6, 7].

Представление об ОА как о неизбежном проявлении старения организма, с которым приходится смириться, уходит в прошлое. Действительно, эта патология в большей степени встречается у лиц старших возрастных групп, но в современном мире (по крайней мере, в развитых странах) немолодые люди сохраняют значительный трудовой потенциал и высокую социальную активность [8, 9]. Это определяет необходимость активной терапии ОА, направленной на эффективный контроль основных симптомов, сохранение функции суставов и повышение качества жизни, что прямо соответствует современной концепции «здоровой старости».

До последнего времени ОА рассматривался как достаточно пессимистичное заболевание с однозначно неблагоприятным прогнозом (конечно, не в отношении жизни пациента, а в плане функционального статуса больных). Основным методом лечения ОА считалось радикальное хирургическое вмешательство; фармакотерапия же в основном была направлена на контроль боли, а ее патогенетическое значение вызывало существенные сомнения у многих экспертов.

Данное представление отчетливо просматривается, например, в руководстве по лечению ОА, изданном в 2000 г. под редакцией K.D. Brandt. Автор описывает ОА как заболевание, характеризующееся недостаточностью функции сустава (по сути, как исход болезни): «*OA represents failure of the joint. Just as the heart can fail because of a primary disorder of the endocardium, the myocardium, or epicardium, in each case producing a syndrome of congestive heart failure, the joint can fail because of primary abnormality in the articular cartilage, underlying bone, synovium, or periarticular muscle, in each case producing a syndrome which we recognize as OA*» («ОА представляется недостаточностью сустава. Как сердечная недостаточность возникает вследствие первичного поражения эндокарда, миокарда или эпикарда, в каждом случае приводя к застойной сердечной недостаточности, так и недостаточность сустава возникает вследствие первичных нарушений в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, в каждом случае вызывая синдром, который мы определяем как ОА») [10].

Очевидно, что если врач имеет дело с «исходом», т. е. с последствиями естественного развития патологического процесса, существенно повлиять на прогрессирование болезни уже невозможно — время упущено, и надеяться на значимый терапевтический успех также не приходится.

Важно отметить, что само название этого заболевания, принятое в России и на бывшем постсоветском пространстве, — «остеоартроз» — отражало устойчивое отношение к данной нозологической форме как к «возрастной»

дегенеративной патологии. При этом диагноз ОА основывался на наличии типичной клинической картины (боль, визуально определяемая деформация сустава, «хруст» при пальпации и движении) и не вызывающих сомнения структурных изменениях хряща и подлежащей кости: выявлении при рентгенографии значительного сужения суставной щели, субхондральных кист и остеофитов. Все было просто: диагноз ясен, а лечить уже поздно.

Однако сегодня ситуация коренным образом меняется. Все больше экспертов приходят к заключению, что ОА нужно и можно лечить, причем вполне успешно. Но начинать надо с осознания ОА как «полноценной» болезни, а не ее исхода — причем заболевания не только суставного хряща, а всего сустава как целостного органа, включая кость, синовиальную оболочку, связочный аппарат, мышцы и элементы нервной системы, ответственные за иннервацию этих биологических структур [11].

Диагноз ОА следует определять в раннем периоде развития болезни, когда еще не возникли грубые необратимые изменения, соответствующие типичной рентгенологической картине, т. е. на дорентгенологической стадии. Для визуализации начальных, умеренно выраженных изменений сустава — со стороны хряща, синовиальной оболочки и связок — должны применяться методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), а также диагностическая артроскопия [12].

Патогенез остеоартрита: роль воспаления

В последние годы формируется новое понимание патогенеза ОА. В первую очередь, это касается изменения представлений о значении воспаления при этом заболевании (табл. 1). В настоящее время уже не вызывает сомнений, что именно хроническое низкоинтенсивное («low-grade») воспаление выступает в роли важнейшего фактора развития и прогрессирования ОА [13–15].

Элементы воспалительного процесса, которые проявляются активностью «резидентных» макрофагальных клеток и локальным синтезом протеолитических ферментов, таких как ММП, являются естественным приспособительным механизмом, необходимым для нормальной жизнедеятельности живой ткани. Все структуры сустава, испытывающие ежедневную статическую и динамическую нагрузку («механический стресс»), постепенно разрушаются, причем этот процесс охватывает как высокоспециализированные клетки, например хондроциты, остеocytes и синовиальные фибробласты, так и элементы межклеточного матрикса (МКМ). Очевидно, что постепенное «изнашивание» биологических структур должно компенсироваться естественным механизмом репарации и ремоделирования. Но восстановительные процессы могут протекать эффективно лишь на «чистом фоне»: погибшие клеточные элементы и «обломки» макромолекул МКМ должны быть удалены, что, собственно, и является целью локальной физиологической воспалительной активности [16–18].

При этом поврежденные клетки и МКМ выступают в роли источника DAMP (damage-associated molecular pattern — молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) — широкого спектра биологических субстанций, способных активировать клетки «воспалительного ответа». Эта активация происходит путем контакта DAMP и особых структур на поверхности макрофагальных кле-

Таблица 1 Молекулярные механизмы воспалительного процесса при ОА

Молекулярные группы	Молекулы	Биологическая роль
DAMP	Внутреннее содержимое клеток (белки теплового шока, АТФ, фрагменты ДНК и РНК, К ⁺ и др.), фрагменты МКМ (фибриноген, гиалуроновая кислота и др.)	Активация рецепторов макрофагальных клеток (TLR4), запуск «сигнальных путей» (NF-κB) и синтеза цитокинов (ИЛ1β)
Провоспалительные цитокины	ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21	Активация клеток воспалительного ответа, хемотаксис, синтез медиаторов воспаления и ММП
Адипокины	Лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др.	Активация «метаболического» воспаления
Молекулы адгезии	ICAM-1, VCAM-1	Хемотаксис лейкоцитов, активация «сигнальных путей»
Протеолитические ферменты	ММП1 (стромелизин), ММП3 (коллагеназа), ММП9 (желатиназа-В), ММП13 (коллагеназа 3), ADAMTS	Разрушение белков МКМ
Медиаторы воспаления и боли	ПГЕ2 и ПГI2, NO	Вазодилатация, повышение проницаемости сосудов, хемотаксис, активация клеток воспалительного ответа, сенситизация болевых рецепторов
Нейротрансмиттеры	Субстанция Р, ФРН	Сенситизация болевых рецепторов, неонейрогенез
Факторы роста	ЭФР, СЭФР	Неоангиогенез, пролиферация синовиоцитов, хондроцитов и остеоцитов
BMPs	BMP1-5,7,8a,8b	Формирование остеоцитов
Противовоспалительные цитокины	ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, ИЛ1Ra	Недостаточный синтез (нарушение регуляции воспаления)
Противовоспалительные медиаторы	Резолвины	То же

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат, DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern) – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением, TLR – Toll-подобные рецепторы, NF-κB (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа В, ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) – молекула клеточной адгезии, VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) – сосудистая молекула клеточной адгезии, ММП – матриксные металлопротеиназы, ФРН – фактор роста нервов, ЭФР – эндотелиальный фактор роста, СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста, BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) – костные морфогенетические белки, ФНОα – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, ПГ – простагландины.

ток – Toll-подобных рецепторов (TLR); их взаимодействие запускает соответствующий внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком выступает NF-κB. Последующий синтез цитокинов – ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и др., а затем циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и ферментов, синтезирующих ММП, вызывает субклиническую воспалительную реакцию, «катаболическое воспаление», которое должно предшествовать процессам репарации и завершаться после восстановления нормальной структуры тканей [18, 19].

Следует отметить, что острое локальное воспаление, например при травме или ранении, представляет собой циклический процесс; его развитие находится под жестким контролем макроорганизма. Даже в дебюте воспалительной реакции, когда так называемый воспалительный каскад (нарастающий взаимозависимый синтез провоспалительных цитокинов и биологически активных субстанций, хемотаксис и активация клеток воспаления) только формируется, уже включаются механизмы, оказывающие эффективное противовоспалительное действие. Это, в частности, дифференциация «альтернативных» М2-макрофагов, экспрессия генов, контролирующих синтез резолвинов (RvE₁₋₃ и RvD₁₋₃) – мощных ингибиторов синтеза цитокинов и провоспалительных медиаторов, а также активация эндоканнабиноидной и эндорфиновой систем. Разрешение воспаления, таким образом, представляется активным процессом. Оно успешно происходит в случае прекращения повреждения живой ткани: концентрация DAMP снижается, синтез цитокинов и медиаторов воспаления прекращается (в этом процессе важнейшее значение имеет нарастающее синтез RvE₁₋₃ и RvD₁₋₃), а уже синтезированные субстанции подвергаются биодеградации; клетки «воспалительного ответа» теряют жизнеспособность, разрушаются и фагоцитируются М2-макрофагами [20–22].

Но такой сценарий реализуется лишь при остром тканевом повреждении; при ОА успешное разрешение «катаболического воспаления» невозможно, что связано с целым рядом причин. Это может быть генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции воспаления, при котором «провоспалительные» клеточные и гуморальные стимулы отчетливо преобладают над «противовоспалительными» [13, 14, 23]. Причинами хронизации воспаления также становятся стойкие структурные и биомеханические нарушения, способствующие развитию механического клеточного стресса в структурах сустава даже при физиологической нагрузке. Хорошо известна связь между развитием «раннего» ОА и травмами коленного сустава, такими как разрыв передней крестообразной связки, повреждение менисков, дислокация наколенника, а также нестабильностью голеностопного сустава, приводящей к нарушению биомеханики нижней конечности [24].

Принципиальное значение в развитии ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, которые способны изменять естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом [25]. Ведь метаболический синдром сам по себе является постоянным источником воспалительной активности. Важную роль здесь играют гормоны, синтезируемые жировой тканью: лептин, адипонектин, висфатин, апелин, хемерин и др. Кроме этого, масса жировой ткани находится в состоянии гипоксии, адипоциты подвергаются апоптозу и разрушаются, что сопровождается экспрессией «гипоксия-ассоциированных генов», таких как *HIF1α* и *HIF2α*, – регуляторных молекул, стимулирующих ангиогенез и фиброз и выступающих в роли мощных индукторов воспаления [26–28]. Некробиотические изменения адипоцитов приво-

дят к хемотаксису и дифференцировке клеток воспалительного ответа, прежде всего М1-макрофагов, которые в большом количестве накапливаются среди жировой ткани, формируя специфические образования («короноподобные структуры»). Естественно, что активация значительной массы М1 закономерно сопровождается усиленным синтезом цитокинов и хемотактантов, попадающих в системный кровоток [28, 29].

Сахарный диабет также приводит к процессам, ассоциирующимся с хронической воспалительной активностью. Гликозилирование белков, окислительный стресс на фоне нарушения энергетического обмена в митохондриях, активация сигнальных молекул под влиянием недоокисленных продуктов и др., вызывает некробиотические изменения в клетках и их последующую «атаку» резидентными макрофагами [30, 31].

Таким образом, системное метаболическое воспаление может вмешиваться в естественное течение локальной воспалительной реакции, вызванной «механическим стрессом» отдельно взятого сустава. Сохраняющийся системный фон воспалительных цитокинов и медиаторов воспаления препятствует реализации механизма «обратной связи», подавляя эффекты противовоспалительных субстанций и дифференцировку «альтернативных» М2-макрофагов. Разумеется, нельзя сбрасывать со счетов и нарушения трофики ткани, связанные с дефицитом энергии, диабетической микро- и макроангиопатией [30, 31] (рис. 1).

Значительная роль метаболических нарушений в развитии «раннего» ОА подтверждается данными эпидемиологических исследований. В частности, в работе В. Antony и соавт. [32] была проведена оценка влияния различных факторов, которые встречаются в молодом или относительно молодом возрасте, на развитие клинически выраженного ОА во второй половине жизни. К таким факторам были отнесены травмы, деформация коленного сустава, боли в области колена, вызванные остеохондропатией (синдром Осгуда—Шлаттера, рассекающий остеохондрит, подвывих надколенника и недифференцированная боль в передней части колена); однако на первом месте, конечно же, оказались избыточная масса тела и ожирение.

Ранняя стадия ОА представляет собой период болезни, когда естественные компенсаторные механизмы уже не могут контролировать «механический стресс», возникающий при обычной, привычной для конкретного индивидуума нагрузке; однако грубые необратимые структурные изменения сустава еще не наступили. В это время отчетливо определяются характерные изменения тканей суставов: отек и набухание хрящевой ткани, некробиотические изменения хондроцитов, снижение гидрофильности и нарушение трехмерной пространственной структуры протеогликанов, что определяет снижение вязкоэластических свойств синовиальной жидкости и хряща. При раннем ОА поверхность суставного хряща постепенно становится прерывистой, формируя слоистость и вертикальные

трещины, которые простираются не глубже чем в среднюю зону суставного хряща (1,0–3,0 по градации OARSI) [33]. Ранние изменения субхондральной кости включают прогрессирующее утолщение субхондрального слоя за счет воспалительного отека, нарушение трабекулярной структуры и снижение минерализации кости как проявление костной резорбции (которое на более поздних стадиях сменяется избыточным обызвествлением). Отмечаются значительные деструктивные и дегенеративные изменения со стороны менисков и связочного аппарата. Разумеется, существуют четкие проявления низкоинтенсивного воспаления — синовит с умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и элементами неоваскуляризации, признаки остеоита. В то же время большая часть поверхности хряща еще сохраняется, а костные эрозии и остеофиты отсутствуют [12, 33, 34].

Диагностика раннего остеоартрита

Кардинальным симптомом ОА, независимо от стадии этого заболевания, является суставная боль. Стойкие артралгии отражают персистирующий воспалительный процесс и неадекватную репарацию структур сустава, определяющую снижение толерантности к механи-



Рис. 1. Нормальная функция сустава (а) и патогенез ОА (б)

ческому стрессу и прогрессирующие нарушения биомеханики [12, 35]. Поэтому длительно сохраняющиеся неприятные ощущения в области сустава (не только боль, но и чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности) должны вызвать настороженность в плане возможности развития раннего ОА [12]. Разумеется, при этом должны отсутствовать признаки других ревматических и неревматических заболеваний, способных вызывать появление артралгий, что определяется при проведении дифференциальной диагностики.

Открытым и спорным вопросом остается разделение собственно раннего ОА и последствий спортивных и бытовых травм коленного сустава, сопровождающихся повреждением мягкотканых структур сустава и продолжительными болями. Вероятно, здесь следует учитывать временной фактор: сохранение и рецидивирование артралгии спустя месяцы и годы после перенесенной травмы заставляет думать о диагнозе ОА.

Отражением нового подхода к ранней диагностике ОА коленного сустава являются критерии, проект которых был представлен в 2017 г. группой международных экспертов F. Luyten и соавт. [36] (табл. 2). Они основываются на наличии трех основных признаков: субъективных симптомов поражения коленного сустава (с целью их детализации предлагается использовать опросник KOOS — Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score), объективных симптомов поражения суставов, определяемых врачом (боль и/или крепитация), и минимального уровня рентгенологических изменений.

Любопытно отметить, что в предыдущей версии критериев раннего ОА, представленных группой F. Luyten и соавт. в 2012 г. [37], в качестве обязательного признака фигурировали инструментальные методы, такие как артроскопия и МРТ. При этом для более точной оценки выраженности изменений предлагалось использовать валидированные методы полуколичественной оценки: для артроскопии — критерии Международного общества восстановления хряща (ICRS — International Cartilage Repair Society), для МРТ-оценки морфологии хряща, мениска и костного мозга — WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score, счет целого органа МРТ-изображения) или BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score — Бостонский Лидский счет ОА).

Однако, как видно, в новой редакции инструментальные методы отсутствуют. Разумеется, эксперты не сомневались в диагностической значимости артроскопии и МРТ, ведь оба этих метода широко и успешно используются для выявления патологии суставов. В частности, МРТ — точный и чувствительный инструментальный метод, который позволяет выявлять и документировать (что очень важно) изменения как мягких тканей, так и костных структур сустава. Для МРТ-диагностики ОА характерно определение такой патологии, как неравномерное истончение, трещины и локальное разрушение суставного хряща, повреждение и дегенеративные изменения менисков и крестообразных связок, признаки остеита, отек и избыточная васкуляризация синовиальной оболоч-

ки (признаки синовита), субхондральный склероз, субхондральные кисты и небольшие остеофиты. Ценность МРТ связана с тем, что данные изменения определяются у пациентов при рентгенологически негативных стадиях ОА и могут служить подтверждением диагноза на ранних этапах развития этого заболевания [38–40].

К сожалению, специфичность МРТ-изменений невысока. Так, в рамках Фрамингемского исследования было проведено несколько работ, представляющих изучение МРТ-изменений коленного сустава (аппарат 1,5 Т) у лиц старше 50 лет. A. Guermazi и соавт. [41] выполнили МРТ у 710 пациентов (55% женщин, средний возраст — 62,3 года), оценивая любые значимые изменения: остеофиты, повреждение хряща, отек костного мозга, субхондральные кисты, повреждение мениска, синовит, снижение толщины хряща и патологию связок. Следует отметить, что среди обследованных лиц лишь 29% испытывали боль в коленных суставах на протяжении месяца, предшествующего проведению МРТ. Какая-либо патология была выявлена у подавляющего большинства (89%) обследованных: наиболее часто — остеофиты (79%), повреждение хряща (69%) и остеит (52%). При этом те или иные МРТ-изменения сустава лишь несколько чаще выявлялись у пациентов с артралгиями, в сравнении с лицами, не испытывающими боли: 90–97 и 86–88% соответственно.

M. Englund и соавт. [42] провели МРТ коленного сустава у 991 пациента в возрасте от 50 до 90 лет (57% женщин) для определения частоты повреждения мениска. Наличие патологии широко варьировало в зависимости от возраста и пола обследованных лиц. Так, минимальной частота была у женщин 50–59 лет (19%), максимальной — у мужчин 70–90 лет (56%). Интересно отметить, что у лиц с рентгенологическими признаками ОА (II стадия и выше по Kellgren–Lawrence) не было различий в частоте МРТ-признаков повреждения мениска в зависимости от наличия и отсутствия суставной боли: 63 и 60% соответственно. У лиц с отсутствием рентгенологических признаков ОА изменения мениска встречались достоверно реже: у 32% испытывающих боль и у 23% лиц, не имевших артралгий.

Большой интерес представляет работа D. Hayashi и соавт. [43], которые оценили МРТ-картину коленного сустава у лиц с отсутствием рентгенологических признаков ОА (стадия 0 по Kellgren–Lawrence, нет сужения суставной щели и наличия остеофитов), используя полуколичественную шкалу WORMS. Исследуемую группу состави-

Таблица 2 Проект предложения по классификационным критериям раннего ОА коленного сустава (адаптировано из статьи F. Luyten и соавт., 2017 [36])

A. Анкета самооценки состояния пациентом KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome score), 2 из 4 шкал должны оцениваться как «положительные»:	
1.	Боль (9 пунктов, включая информацию об интенсивности боли, частоте и продолжительности)
2.	Симптомы, скованность (7 пунктов)
3.	Функция, повседневная активность (короткая версия: 7 пунктов)
4.	Качество жизни, связанное с коленным суставом (QOL, 4 пункта)
B. Клинический осмотр: должен присутствовать как минимум один критерий:	
• болезненность в области сустава	
• крепитация	
C. Рентгенологические изменения: стадия 0–I по Kellgren–Lawrence, при нагрузке весом (не менее двух позиций: фиксированное сгибание вперед-назад и горизонтальная для пателлофemorального ОА)	

ли 696 пациентов, в том числе 55,2% женщин, средний возраст — 62,3±8,4 года. Нарушения структуры хряща (>2 по шкале 0–6) были отмечены в медиальной области надколенника — у 47,7%, в латеральной области надколенника — у 29,9%, в передней медиальной области бедренной кости — у 24,0%, в передней центральной части бедра — у 26,5%. Наличие остеофитов существенно изменялось в зависимости от области коленного сустава: от 24,6% в медиальной области надколенника до 60,8% в задней медиальной части бедренной кости.

Аналогичные данные были представлены L. Sharma и соавт. [44], которые провели МРТ 849 пациентам с отсутствием рентгенологических признаков ОА (счет по Kellgren—Lawrence = 0). Повреждение хряща, изменения костного мозга и повреждения менисков достоверно чаще встречались у пациентов с персистирующей суставной болью. Но при этом суммарная частота этих изменений (в целом по группе) была очень велика: 76; 61 и 21% соответственно.

Как видно из представленных исследований, при проведении МРТ изменение структур сустава отмечается достаточно часто, в том числе у лиц с отсутствием выраженной суставной боли. Поэтому МРТ имеет диагностическую ценность лишь в «приложении» к тщательной оценке симптомов, данных объективного обследования и изучению анамнеза.

С другой стороны, МРТ имеет очень важное значение для оценки эффективности терапии: отсутствие отрицательной динамики или положительная динамика изменений четко указывает на «структурно-модифицирующее» действие тех или иных лекарственных препаратов или немедикаментозных методов лечения.

Определенную помощь в диагностике ОА могут оказать биомаркеры: в настоящее время известно более 30 молекул, которые свидетельствуют о наличии костной, хрящевой деструкции, синовита и воспалительной активности [45]. Некоторые из них приведены ниже:

- uCTX-II (С-телопептид 2-го типа коллагена: маркер хрящевой деструкции и прогрессирования ОА);
- uNTX-I (N-терминальный телопептид I типа коллагена: маркер костной резорбции);
- COMP (олигомерный матриксный пептид хряща: маркер прогрессирования ОА);
- C1M, C2M, C3M (ММП-разрушенный I, II и III тип коллагена: маркеры прогрессирования ОА);
- HA (гиалуроновая кислота: маркер повреждения сустава);
- ММП (матриксные металлопротеиназы: ферменты, ответственные за деградацию протеогликанов хряща);
- ADAMTS («A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs», дисинтегрин и металлопептидаза с тромбоспондином: фермент, ответственный за деградацию протеогликанов хряща);
- вСРБ (высокочувствительный С-реактивный белок, маркер воспаления).

Конечно, биомаркеры — достаточно неспецифический параметр заболевания; их концентрация может существенно повышаться, например при острой травме. С другой стороны, нарастание или сохранение высокого уровня биомаркеров в отсутствие явного повреждения на фоне стойкой или рецидивирующей суставной боли может помочь в выявлении ранней стадии ОА, а также служить од-

ним из показателей эффективности терапии. В частности, динамика концентрации биомаркеров может помочь в оп-ределении пациентов, ответивших на тот или иной лекар-ственный препарат или метод лечения.

Лечение раннего остеоартрита

Патогенетическая терапия ОА немыслима без устранения факторов риска этого заболевания. Медикаментоз-ные и немедикаментозные методы коррекции метаболичес-ких нарушений, компенсация биомеханических рас-стройств, повышение двигательной активности и образо-вание пациента занимают принципиально важное место в комплексной программе лечения ОА [12, 46].

Выбор оптимальной фармакотерапии раннего ОА требует серьезного, взвешенного подхода. Ведь на этой стадии заболевания активное терапевтическое вмеша-тельство позволяет не только уменьшить боль (основная цель терапии на поздних стадиях), но и, прежде всего, добиться замедления прогрессирования или даже обратного разви-тия структурных изменений сустава [12, 46].

Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ОА, одним из центральных элементов лечения этого заболева-ния, особенно на ранних стадиях его развития, следует считать противовоспалительную терапию [13–15]. Вероят-но, во многих случаях с этой целью могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [47]. Имеются данные, что длительный непре-рывный прием НПВП позволяет лучше контролировать клинические проявления ОА, чем использование этих пре-паратов короткими курсами при обострении («по требова-нию») [48]. Так, в известном алгоритме по лечению ОА ко-ленного сустава, разработанном научной группой ESCO, НПВП предлагается использовать «продолжительными циклами» [49]. С другой стороны, нет четких данных, сви-детельствующих о благоприятном влиянии НПВП на про-грессирование ОА; нельзя также забывать и о серьезных нежелательных реакциях (НР) — прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой систе-мы и почек, которые могут возникать на фоне приема этих препаратов.

Мощным противовоспалительным потенциалом об-ладают глюкокортикоиды (ГК). Локальное (внутрисустав-ное) введение этих препаратов эффективно устраняет боль и воспаление и широко практикуется для купирования вы-раженного синовита при ОА [49, 50]. Однако действие ГК непродолжительно, а их регулярное применение ускоряет катаболизм суставного хряща, способствуя прогрессирова-нию структурных изменений. Недавно были опублико-ваны данные исследования Т. McAlindon и соавт. [51], кото-рые в течение 2 лет проводили лечение 140 больных ОА ко-ленного сустава, регулярно (1 раз в 3 мес) выполняя им внутрисуставные инъекции триамцинолона 40 мг или пла-цебо (физиологический раствор). Согласно полученным данным, такая терапия не улучшила состояние больных: через 2 года уровень боли, в сравнении с исходными пока-зателями, снизился (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) лишь на 2,7 и 7,6 мм соответственно. Но при этом по результатам МРТ на фоне регулярных инъекций ГК бы-ло отмечено достоверно большее уменьшение толщины су-ставного хряща: -0,21 и -0,1 мм соответственно (p<0,05).

Имеются данные об эффективном применении при ОА других классов противовоспалительных средств, таких как метотрексат [52] и генно-инженерные биологические

препараты (ингибиторы ИЛ1 и ФНО α) [53, 54]. Однако эти средства пока не вошли в реальную клиническую практику при лечении ОА, и решение вопроса о целесообразности их применения на ранних стадиях этого заболевания требует дальнейших серьезных исследований.

Несомненно, для лечения раннего ОА следует широко использовать медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) — так называемые хондропротекторы. Сегодня не вызывает сомнения, что основное действие этого класса препаратов связано с постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [12, 55]. Кроме того, МДПВС обладают собственным (хотя и достаточно умеренным) анальгетическим потенциалом и практически не вызывают серьезных НР.

Обогащенная тромбоцитами плазма

Одним из активно обсуждаемых методов лечения раннего ОА, который направлен не только на симптоматическое улучшение и замедление прогрессирования этой болезни, но и на ее возможное обратное развитие (истинное восстановление структуры хряща), является локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП; в англоязычной литературе используется термин «platelet-rich plasma» — PRP). Суть этой методики заключается в следующем. Препарат ОТП готовится *ex tempore* путем сепарации аутологичной крови (т. е. взятой у самого пациента, обычно до 100 мл) — двухэтапного центрифугирования, позволяющего разделить плазму и клеточные элементы. Концентрация тромбоцитов в препарате ОТП составляет около 1 млн на 1 мкл, что примерно в 5 раз выше содержания этих элементов в нативной крови [56, 57].

Повторное центрифугирование позволяет избавиться и от лейкоцитарной взвеси, получив 1–2 мл «чистого» концентрата тромбоцитов, однако так делают не всегда. В дальнейшем проводится активация кровяных пластинок путем добавления тромбина или фибриновой «матрицы», а затем полученный сгусток («гель») вводят шприцем в пораженное место.

Тромбоциты являются ценным источником широкого спектра биологически активных субстанций, таких как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , ФРФ, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2, СЭФР и др. Эти пептиды выступают в качестве тканевых гормонов и важнейших регуляторов репарации поврежденной ткани, играя ключевую роль в процессе пролиферации, миграции и дифференциации стволовых клеток человеческого организма [56, 57].

Идея применения ОТП заключается в естественной стимуляции репаративной способности поврежденной ткани. Первый опыт использования данного средства относится к спортивной медицине — при травмах, сопровождающихся повреждением связочного аппарата. За последнее десятилетие локальные инъекции ОТП уверенно вошли в число средств, активно используемых для лечения такой патологии, как тендинит ротаторов плеча (в том числе в рамках синдрома сдавления ротаторов), эпикондилит, тендинит сгибателей пальцев, трохантерит, энтезис коленного сустава, повреждение и тендинит ахиллова сухожилия, а также плантарный фасциит [58–61]. Кроме этого, обсуждается возможность применения инъекций ОТП при лечении хронической неспецифической боли в спине [62].

Следует, правда, отметить достаточно сдержанное отношение многих представителей «классической» медицины к использованию ОТП. Это связано с большой гетерогенностью результатов клинических исследований и достаточно ограниченной доказательной базой [63, 64]. Так, в 2014 г. Кохрановским обществом (которое по праву считается «законодателем мод» в области доказательной медицины) был представлен метаанализ 19 исследований (17 РКИ и двух «псевдорандомизированных»; $n=1088$), в которых изучался эффект ОТП при различной патологии связочного аппарата. Из них 7 работ были посвящены лечению повреждения/тендинита ротаторов плеча (причем в одном исследовании введение ОТП проводилось после артроскопического вмешательства), а три — лечению эпикондилита. По мнению авторов метаанализа, способы приготовления и состав ОТП, а также построение исследований не были стандартизированы, что явно снижало ценность полученных данных. Суммарно действие ОТП не отличалось от результатов, полученных в контрольных группах. Через 3, 6 и 12 мес стандартизированное отличие составило 0,26 (95% ДИ 0,19–0,71; $p=0,26$), -0,09 (95% ДИ -0,56–0,39; $p=0,72$) и 0,25 (95% ДИ -0,07–0,57; $p=0,12$). Лишь в трех РКИ в первые 3 мес отмечалось достоверное (правда, небольшое) отличие от физиологического раствора по уровню снижения боли — в среднем на 0,95 см по 10-сантиметровой ВАШ [65].

В последние несколько лет, на фоне значительного повышения интереса к использованию ОТП в клинической практике, это средство стали активно применять и для лечения ОА. Сейчас идет активное накопление клинического опыта терапии ОА с помощью ОТП. И если, по всей видимости, первое исследование эффективности этого средства при ОА было проведено в 2009 г. Е. Кон и соавт. [66], то к 2017 г. выполнено уже 15 РКИ продолжительностью до 12 мес, где эффективность ОТП изучалась при ОА как коленного, так и тазобедренного сустава [67].

За последние годы группами независимых авторов из разных стран была выполнена серия метаанализов, оценивающих результаты применения ОТП при ОА коленного сустава. Так, А. Laudy и соавт. [68] изучили данные 10 РКИ, в которых проводилось сравнение эффекта внутрисуставного введения ОТП, гиалуроновой кислоты (ГРК) и плацебо. В сравнении с физиологическим раствором, активный препарат обеспечивал достоверно лучшее уменьшение боли: через 6 мес среднее отличие составляло -2,45 (95% ДИ от -2,92 до -1,98; $p<0,00001$) и -2,07 (95% ДИ от -2,59 до -1,55; $p<0,00001$) для однократной и повторных инъекций. При этом эффект ОТП не уступал по эффективности или даже превосходил ГРК.

В 2016 г. С. Meheux и соавт. [69] представили данные метаанализа 6 работ (739 пациентов, 817 инъекций в коленные суставы), в которых обезболивающее действие ОТП сравнивалось с плацебо и ГРК. Все РКИ, кроме одного, продемонстрировали преимущество ОТП в отношении динамики боли и функции сустава. Так, если исходно средний уровень WOMAC в группах ОТП и ГРК составлял 52,4 и 52,1, то через 6 мес лечения — 28,5 и 43,4 ($p=0,0008$), а через 12 мес — 22,8 и 38,1 ($p=0,0062$) соответственно (рис. 2)

Одним из последних метаанализов, посвященных данной теме, стала работа ученых из Китая L. Shen и соавт. [70], опубликованная в начале 2017 г. Они провели изучение результатов 14 РКИ ($n=1423$), в которых эффект внутрисуставного введения ОТП сравнивался с фи-

физиологическим раствором, ГРК, озоном и ГК. В сравнении с плацебо и активным контролем, препараты ОТП демонстрировали достоверное уменьшение индекса WOMAC боль и WOMAC функция через 3, 6 и 12 мес (во всех случаях $p < 0,05$). Важно отметить, что использование ОТП не ассоциировалось со значимым повышением частоты НР.

Здесь будет уместно привести ряд работ, иллюстрирующих действие ОТП при ОА. Так, S. Patel и соавт. [71] провели сравнение однократной и двукратной внутрисуставных инъекций ОТП и однократной инъекции физиологического раствора у 78 пациентов (156 коленных суставов). ОТП демонстрировало явное преимущество (рис. 3): если суммарный индекс WOMAC после одной инъекции уменьшился через 6 мес с исходных 49,86 до 27,18, после двух инъекций — с 53,20 до 30,48, то в группе контроля он увеличился с 45,54 до 53,09 ($p < 0,001$).

В качестве примера успешного использования ОТП при ОА можно привести недавнее исследование В. Cole и соавт. [72], в ходе которого сравнивалась эффективность серии из трех еженедельных внутрисуставных инъекций ОТП и ГРК у 99 больных ОА. Через 24 и 52 нед после окончания терапии исследуемые группы не различались достоверно по уровню WOMAC боль. Однако оценка боли по ВАШ показала преимущество ОТП: через 24 нед значение ВАШ составило $34,6 \pm 3,24$ и $48,6 \pm 3,7$ мм ($p = 0,0096$), через 52 нед — $44 \pm 4,6$ и $57,3 \pm 3,8$ мм соответственно ($p = 0,0039$). Любопытно отметить, что в этом исследовании также оценивалось влияние терапии на уровень ИЛ1 β и ФНО α . Концентрация этих цитокинов оказалась отчетливо ниже (правда, недостоверно) в группе ОТП: $0,14 \pm 0,05$ и $0,08 \pm 0,01$ пг/мл против $0,34 \pm 0,16$ и $0,2 \pm 0,18$ пг/мл соответственно.

Правда, ОТП не во всех исследованиях превосходила препараты ГРК, что было, в частности, показано в работе G. Filardo и соавт. [73]. В ее ходе 192 больных ОА получили по три еженедельных внутрисуставных инъекции препарата ОТП или ГРК. Оценка результатов лечения показала, что ОТП не уступала, но и не превосходила контрольное лекарство. Так, при определении основной «конечной точки» — субъективной оценки по IKDC (International Knee Documentation Committee), различия между изучаемыми группами не оказалось: если исходно значение этого индекса составляло $52,4 \pm 14,1$ и $49,6 \pm 13,0$, то через 12 мес — $66,2 \pm 16,7$ и $64,2 \pm 18,0$ соответственно.

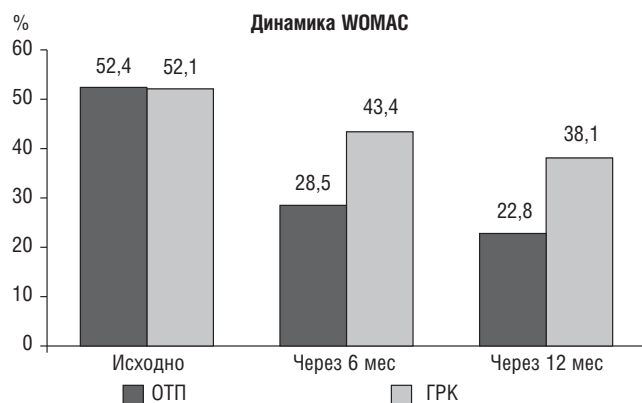


Рис. 2. Метаанализ 6 РКИ (сравнение эффективности ОТП и ГРК при ОА коленного сустава, $n=739$) [69]

Большой интерес представляет исследование [74], в котором ОТП применялась у 75 пациентов с тяжелым ОА (III–IV стадия по Kellgren–Lawrence). Контролем являлось однократное внутрисуставное введение ГК. Однократная инъекция ОТП дала такой же (недостоверно больший) эффект при оценке индекса KOOS через 3 и 6 мес, как инъекция контрольного препарата. Однако оценка качества жизни по SF-36 показала достоверно лучшее действие ОТП ($p < 0,05$).

Справедливости ради надо отметить, что не все исследования показывают высокий лечебный потенциал ОТП. Так, в работе L. Di Sante и соавт. [75] оценивалась эффективность ОТП при лечении ОА тазобедренного сустава. 43 пациента получили по три еженедельных внутрисуставных инъекции ОТП или ГРК. В итоге введение ОТП позволило добиться значимого уменьшения боли (по ВАШ) через 4 нед после завершения терапевтического курса, однако через 16 нед эффект был утерян. Напротив, курс ГРК не обеспечил значимого улучшения при кратковременном наблюдении, зато позволил статистически достоверно снизить боль через 16 нед.

Таким образом, применение ОТП следует рассматривать как важное и перспективное направление в лечении раннего ОА. Однако далеко не все эксперты однозначно уверены в его терапевтической ценности. К сожалению, доказательства эффективности применения ОТП пока касаются лишь облегчения симптомов, но не влияния на структурные изменения и прогрессирование болезни. С другой стороны, серьезным достоинством метода следует считать его безопасность и возможность клиники самостоятельно *ex tempore* готовить эффективное терапевтическое средство.

Аутологичная трансплантация хондроцитов

Еще одной методикой, которая может рассматриваться в качестве перспективного патогенетического подхода при лечении раннего ОА, является аутологичная трансплантация хондроцитов (АТХ, в англоязычной литературе — ACI, код ВОЗ — АТС M09AX02) [76]. Технология АТХ была разработана около 30 лет назад — первое описание результатов ее применения в клинической практике (отдельные наблюдения — до 5 лет) было представлено шведскими учеными М. Brittberg и соавт. в 1994 г. [77]. АТХ, по мнению ряда экспертов, позволяет восстановить полную структуру гиалинового хряща

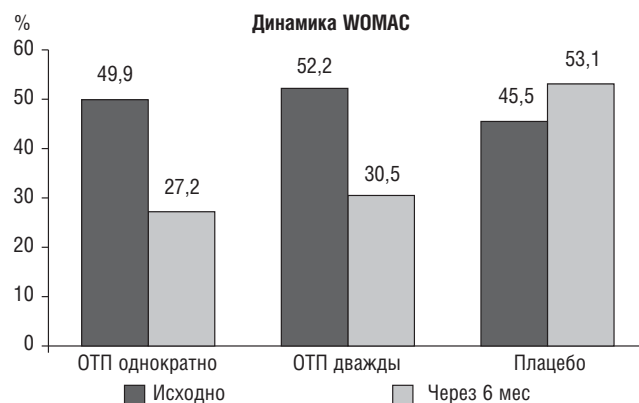


Рис. 3. Сравнение эффективности одного и двух введений ОТП или плацебо (физиологический раствор) у 78 больных ОА [71]

в области его дефектов и тем самым остановить прогрессирование ОА [78, 79].

Суть этого метода заключается в следующем. У самого пациента при проведении артроскопии забирается небольшое количество (0,2–0,3 г) жизнеспособного хряща из области, наименее подверженной механическим нагрузкам, например из межмышелковой борозды бедренной кости. Образец обрабатывается ферментативным раствором для разрушения межклеточного матрикса и получения чистой культуры хондроцитов. Хондроциты культивируют *in vitro* в течение 4–6 нед для получения достаточной для трансплантации клеточной массы. Поскольку принципиально важно добиться верного направления роста и дифференцировки хондроцитов, клеточную культуру помещают в специальную трехмерную подложку (существует целая серия коммерческих препаратов), синтезированную из биodeградирующих материалов. В итоге полученная биологическая конструкция артроскопически под визуальным контролем вводится в область дефектов суставного хряща. Масса хондроцитов не только закрывает поврежденный участок, но и активно включается в метаболизм сустава, синтезируя протеогликаны и улучшая трофику соседних участков хрящевой поверхности. При этом использование аутологичного материала обеспечивает наилучшую совместимость и позволяет избежать реакции отторжения со стороны макроорганизма [78, 79].

В настоящее время имеются результаты нескольких крупных исследований использования АТХ с длительным многолетним наблюдением. Эффективность этого метода сравнивалась с другими способами микрохирургического лечения ОА – микрофрактурированием (МФ) и мозаичной артропластикой (МА) [79]. МФ представляет собой разновидность артроскопического вмешательства, при котором, после очищения суставной поверхности от кальцинированного хряща, проводится нанесение специальным шилом серии микропереломов (проколов) субхондральной кости. При этом из области искусственных повреждений в полость сустава проникает костный мозг, содержащий стволовые клетки и факторы роста. Считается, что пролиферация и дифференцировка попавших в полость сустава хондробластов позволяет увеличить популяцию хондроцитов, «закрыть» поврежденные участки и восстановить поверхность гиалинового хряща [80]. МА – метод, при котором дефект хряща замещается аллотрансплантатом, полученным непосредственно в период оперативного вмешательства из малонагруженных неизмененных участков суставной поверхности [81].

В 2010 г. Кохрановское общество представило метаанализ шести исследований, в которых изучалась эффективность АТХ ($n=431$). По мнению авторов метаанализа, все работы имели серьезные методические недостатки и отличались значительной гетерогенностью. Три исследования сравнивали АТХ и МА, причем лишь в одном результаты были достоверно лучше при использовании АТХ, в другом было показано значимое улучшение в группе МА, а в третьем – статистически значимых различий между этими двумя способами лечения выявлено не было. Не было зафиксировано статистически значимой разницы в функциональных результатах в двух исследованиях, сравнивающих АТХ с МФ. Оценка результатов шестого исследования, в котором сравнивались АТХ и МФ, была ограничена из-за большого числа выпадений из-под наблюдения [82].

Скептические результаты этого метаанализа поддерживает и более поздняя работа Кохрановского общества, опубликованная в 2016 г. Оценив данные серии исследований, в которых изучались разные методы микрохирургического лечения ОА, авторы пришли к выводу о недостаточном уровне доказательств эффективности АТХ [83].

Последний систематический анализ длительных сравнительных исследований АТХ при ОА был опубликован в апреле 2017 г. М. Kraeutler и соавт. [84] провели анализ данных 5 работ, в которых сопоставлялись результаты применения АТХ и МФ у 399 больных при среднем сроке наблюдения около 7 лет. Оба метода показали свою эффективность, однако статистического различия между ними не было отмечено. Не различалось и число эпизодов терапевтических неудач – 17,1 и 18,5% соответственно.

В качестве примера успешного применения АТХ при ОА можно привести исследование SUMMIT, в ходе которого сравнивались результаты использования АТХ и МФ у 144 больных (средний возраст – 38,8 года, средний размер дефектов хряща – 4,8 см², длительность наблюдения – 2 года). АТХ показало явное преимущество: так, значение KOOS боль при использовании этого метода увеличилось с 37,0 до 82,5, а в группе МФ – с 35,5 до 70,9 ($p=0,001$). Также отмечалась статистически достоверная разница в динамике KOOS функция, KOOS активность и KOOS качество жизни. Доля неудач лечения также была достоверно ниже в группе АТХ, чем МФ, – 12,5 и 31,9% соответственно ($p=0,016$) [85].

Следует отметить, что Британский национальный институт здравоохранения и повышения квалификации (NICE) по результатам клинических исследований АТХ дал в целом благоприятную – с точки зрения медицинской и экономической составляющих – оценку применения этого метода в медицинской практике [86].

На основании представленных данных можно заключить, что применение АТХ – эффективный, но достаточно сложный и дорогостоящий метод лечения ОА. Собственно, именно поэтому такой интересный способ терапии не получил широкого распространения, хотя он избирательно используется и активно изучается уже более четверти века.

Таким образом, в арсенале современного врача имеется немало перспективных средств, позволяющих замедлить развитие или даже обратить структурные изменения сустава при ОА. Определение «точки приложения» таких методов, как внутрисуставное введение ОТП и АТХ в комплексной терапии ОА, – дело ближайшего будущего. Однако совершенно очевидно, что успех в лечении ОА возможен лишь при глубоком понимании патогенеза этого заболевания, формировании единой концепции ведения больных и тесной кооперации врачей разных специальностей – терапевтов, ревматологов и травматологов-ортопедов.

Прозрачность исследования

Настоящий обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, P'yanykh SE. New possibilities in the therapy of osteoarthritis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2015;(6-8):4-7 (In Russ.)].
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
3. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
5. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
6. Arthritis-Related Statistics: Prevalence of Arthritis in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services. 9 November 2016. Available from: https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis-related-stats.htm
7. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #162. Source Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Sep.
8. Ellen M. Knowledge Translation Framework for Ageing and Health. Prepared for the Department of Ageing and Life-Course. World Health Organization; 2012. Available from: http://www.who.int/ageing/publications/knowledge_translation.pdf
9. World Health Organization (WHO). World report on ageing and health WHO Press. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
10. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, Inc.; 2000. P. 304.
11. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
12. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
13. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79-85. doi: 10.1097/BOR.0000000000000353
14. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. Epub 2016 Aug 19.
15. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9
16. Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):413-25. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001. Epub 2017 Apr 26.
17. Goldring MB. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):269-85. doi: 10.1177/1759720X12448454
18. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 6;17(12). pii: E2045. doi: 10.3390/ijms17122045
19. Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, Agrawal DK. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem*. 2017 May 4. doi: 10.1007/s11010-017-3047-4 [Epub ahead of print].
20. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
21. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Front Immunol*. 2016 Apr 26;7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. eCollection 2016.
22. Freire MO, van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000*. 2013 Oct;63(1):149-64. doi: 10.1111/prd.12034
23. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.
24. Carbone A, Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res*. 2017 Mar;35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341. Epub 2016 Jul 22.
25. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
26. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1971-8. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.
27. Stefano GB, Kream RM. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes. *Med Sci Monit*. 2015 May 22;21:1478-84. doi: 10.12659/MSM.894437
28. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9. Epub 2016 Mar 3.
29. Sun AR, Friis T, Sekar S, et al. Is synovial macrophage activation the inflammatory link between obesity and osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Sep;18(9):57. doi: 10.1007/s11926-016-0605-9
30. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021. Epub 2016 Nov 5.
31. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1513-22. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026. Epub 2015 May 15.
32. Antony B, Jones G, Jin X, Ding C. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 13;18(1):202. doi: 10.1186/s13075-016-1104-0
33. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014. Epub 2005 Oct 19.
34. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Mar;20(3):407-22. doi: 10.1007/s00167-011-1705-8. Epub 2011 Oct 19.

35. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
36. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug 9. pii: S0049-0172(17)30098-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006 [Epub ahead of print].
37. Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Mar;20(3):401-6. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2. Epub 2011 Nov 8.
38. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Смирнов АВ, Насонов ЕЛ. Магнитно-резонансная томография при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2006;44(5):59-75 [Zaitseva EM, Alekseeva LI, Smirnov AV, Nasonov EL. Magnetic resonance imaging for osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(5):59-75 (In Russ.)].
39. Rowbotham EL, Grainger AJ. Magnetic resonance imaging of arthritis of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2017 Apr;21(2):113-21. doi: 10.1055/s-0037-1599213. Epub 2017 Mar 29.
40. Boesen M, Ellegaard K, Henriksen M, et al. Osteoarthritis year in review 2016: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Feb;25(2):216-226. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.009. Epub 2016 Dec 10.
41. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 2012 Aug 29;345:e5339. doi: 10.1136/bmj.e5339
42. Englund M, Guermazi A, Gale D, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1108-15. doi: 10.1056/NEJMoa0800777
43. Hayashi D, Felson DT, Niu J, et al. Pre-radiographic osteoarthritic changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):76-83. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.007. Epub 2013 Nov 1.
44. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, et al. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014 Jul;66(7):1811-9. doi: 10.1002/art.38611
45. Petersen KK, Siebuhr AS, Graven-Nielsen T, et al. Sensitization and serological biomarkers in knee osteoarthritis patients with different degrees of synovitis. *Clin J Pain*. 2016 Oct;32(10):841-8. doi: 10.1097/AJP.0000000000000334
46. Filardo G, Kon E, Longo UG, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1775-85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y. Epub 2016 Apr 4.
47. Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):s22-77. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
48. Strand V, Simon L, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636
49. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
50. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
51. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-75. doi: 10.1001/jama.2017.5283
52. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
53. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2017 Jan 1;300060517723182. doi: 10.1177/0300060517723182 [Epub ahead of print].
54. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
55. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
56. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic P, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars)*. 2016 Aug 12;11(1):242-7. doi: 10.1515/med-2016-0048. eCollection 2016.
57. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Nov;27(4):825-53. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002
58. Frizziero A, Vittadini F, Pignataro A, et al. Conservative management of tendinopathies around hip. *Musc Lig Tend J*. 2016 Dec 21;6(3):281-92. doi: 10.11138/mltj/2016.6.3.281. eCollection 2016 Jul-Sep.
59. Chiew SK, Ramasamy TS, Amini F. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2016 Jun 14;21:38. eCollection 2016.
60. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: A systematic review. *Arthroscopy*. 2017 Apr;33(4):861-72. doi: 10.1016/j.arthro.2016.11.007. Epub 2017 Jan 16.
61. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016 Jul-Aug;45(5):290-326.
62. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain — new approaches on the horizon. *J Pain Res*. 2017 May 10;10:1111-23. doi: 10.2147/JPR.S132769. eCollection 2017.
63. Keene DJ, Alsousou J, Willett K. How effective are platelet rich plasma injections in treating musculoskeletal soft tissue injuries? *BMJ*. 2016 Feb 17;352:i517. doi: 10.1136/bmj.i517
64. Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet rich plasma in musculoskeletal pathology: A necessary rescue or a lost cause? *Pain Phys*. 2017 Mar;20(3):E345-E356.
65. Moraes V, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;4:CD010071. doi: 10.1002/14651858.CD010071.pub3
66. Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr;18(4):472-9. doi: 10.1007/s00167-009-0940-8. Epub 2009 Oct 17.
67. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x
68. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 May;49(10):657-72. doi: 10.1136/bjsports-2014-094036. Epub 2014 Nov 21.

69. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: A systematic review. *Arthroscopy*. 2016 Mar;32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
70. Shen L, Yuan T, Chen S, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017 Jan 23;12(1):16. doi: 10.1186/s13018-017-0521-3
71. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013 Feb;41(2):356-64. doi: 10.1177/0363546512471299. Epub 2013 Jan 8.
72. Cole BJ, Karas V, Hussey K, et al. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: A prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017 Feb;45(2):339-46. doi: 10.1177/0363546516665809. Epub 2016 Oct 21.
73. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015 Jul;43(7):1575-82. doi: 10.1177/0363546515582027. Epub 2015 May 7.
74. Joshi Jubert N, Rodriguez L, Reverte-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-rich plasma injections for advanced knee osteoarthritis: A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2017 Feb 13;5(2):2325967116689386. doi: 10.1177/2325967116689386. eCollection 2017 Feb.
75. Di Sante L, Villani C, Santilli V, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 2016 Dec 5;18(4):463-8. doi: 10.11152/mu-874
76. Welch T, Mandelbaum B, Tom M. Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future. *Sports Med Arthrosc*. 2016 Jun;24(2):85-91. doi: 10.1097/JSA.0000000000000115
77. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):889-95. doi: 10.1056/NEJM199410063311401
78. Phull AR, Eo SH, Abbas Q, et al. Applications of chondrocyte-based cartilage engineering: An overview. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1879837. doi: 10.1155/2016/1879837. Epub 2016 Aug 18.
79. Richter DL, Schenck RC Jr, Wascher DC, Treme G. Knee articular cartilage repair and restoration techniques: A review of the literature. *Sports Health*. 2016 Mar-Apr;8(2):153-60. doi: 10.1177/1941738115611350. Epub 2015 Oct 12.
80. Albright JC, Daoud AK. Microfracture and Microfracture Plus. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):501-7. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.012. Epub 2017 Apr 15.
81. Robert H. Chondral repair of the knee joint using mosaicplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011 Jun;97(4):418-29. doi: 10.1016/j.otsr.2011.04.001. Epub 2011 May 23.
82. Vasiladis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.CD003323.pub3
83. Gracitelli GC, Moraes VY, Franciozi CE, et al. Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 3;9:CD010675 [Epub ahead of print].
84. Kraeutler MJ, Belk JW, Purcell JM, McCarty EC. Microfracture versus autologous chondrocyte implantation for articular cartilage lesions in the knee: A systematic review of 5-year outcomes. *Am J Sports Med*. 2017 Apr 1;363546517701912. doi: 10.1177/0363546517701912 [Epub ahead of print].
85. Saris D, Price A, Widuchowski W, et al. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: Two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med*. 2014 Jun;42(6):1384-94. doi: 10.1177/0363546514528093. Epub 2014 Apr 8.
86. Mistry H, Connock M, Pink J, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Feb;21(6):1-294. doi: 10.3310/hta21060

Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов

Алексеева О.Г.

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, KashirskoeShosse, Moscow 115522

Контакты:

Ольга Геннадьевна Алексеева;
alexeevamma@mail.ru

Contact:

Olga Alekseeva;
alexeevamma@mail.ru

Поступила 25.08.17



Алексеева О.Г. –
младший научный сотрудник
лаборатории инструментальной
и ультразвуковой диагностики
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
научный руководитель –
к.м.н. А.В. Волков

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системными воспалительными изменениями внутренних органов, приводящими к ранней инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов. Современные методы визуализации явились новым этапом не только в диагностике заболеваний, но и в оценке течения и прогнозировании исходов. Ультразвуковое исследование суставов при РА на данный момент рассматривается как один из доступных и широко используемых методов инструментального исследования.

В настоящем обзоре зарубежной литературы проводится подробный анализ публикаций, посвященных ультразвуковому исследованию суставов при РА. Их результаты противоречивы и зачастую ставят под сомнение информативность данного метода. Многочисленность оригинальных публикаций свидетельствует о большом интересе ревматологов к этому методу. Приведены существующие на настоящий момент точки зрения на патогенетическую обоснованность, диагностическую значимость и прогностический потенциал использования ультразвука у пациентов с РА. Обсуждаются вопросы методологии диагностической процедуры, необходимости использования энергетического доплеровского картирования, а также современные полуколичественные шкалы оценки выраженности воспаления. Представлены существующие зарубежные рекомендации для использования ультразвука при РА, подтверждающие важность этого метода визуализации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; энергетический доплер; «серая» шкала; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92.

JOINT ULTRASONOGRAPHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PATHOGENETIC RATIONALE, POSSIBLE USE IN DIAGNOSIS, THERAPY EFFICIENCY EVALUATION, AND OUTCOME PREDICTION Alekseeva O.G.

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease characterized by chronic erosive arthritis and systemic inflammatory changes, which lead to early disability and worse quality of life in patients. Current imaging techniques have become a new stage of not only in diagnosing, but also in assessing their course and in predicting outcomes. Joint ultrasonography in RA is now considered to be one of the available and widely used techniques.

This review of literature provides a detailed analysis of publications on joint ultrasonography in RA. Their results are controversial and frequently cast any doubt on the informative value of this technique. The large number of original publications suggests that rheumatologists are taking a great interest in this method. The review gives the current points of view on the pathogenetic rationale, diagnostic value, and prognostic potential of using ultrasound in patients with

RA. It discusses the issues of a methodology for diagnostic procedures, the need of using power Doppler imaging, and current semiquantitative inflammation rating scales. The review presents the existing guidelines for the use of ultrasound in RA, confirming the importance of this imaging technique.

Keywords: rheumatoid arthritis; power Doppler; grayscale; radiographic progression.

For reference: Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):82-92 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-82-92>

В последнее десятилетие произошел существенный прогресс в развитии ультразвуковых (УЗ) методов диагностики. Новые технологии, применяемые в современных медицинских приборах, позволяют оценить не только структуру, но и динамические изображения объектов, что обеспечивает возможность получения дополнительной информации, которая может иметь значение для выявления заболеваний на ранних и доклинических стадиях [1, 2]. Основная цель работы состоит в обобщении результатов многочисленных исследований в области УЗ-диагностики при ревматоидном артрите (РА) и определении места данного инструментального метода в мониторинге болезни.

Любая среда, в том числе и ткани организма, препятствует распространению ультразвука, т. е. обладает различным акустическим сопротивлением, величина которого зависит от ее плотности и скорости распространения звуковых волн. Чем выше эти параметры, тем больше акустическое сопротивление. УЗ-метод позволяет оценить расстояние до границы разделения плотностей двух тел, основываясь на времени прохождения волны, отраженной от границы раздела. Современное медицинское УЗ-оборудование разрабатывается таким образом, что функциональные возможности УЗ-аппаратов позволяют использовать их для визуализации органов и тканей на микроскопическом уровне [3]. Это стало возможным благодаря использованию высокочастотных УЗ-датчиков, обеспечивающих более высокое качество изображения, однако следует помнить, что при этом уменьшается глубина исследования. Этот вариант датчиков является оптимальным для исследования мелких суставов кистей и стоп. Двухмерный режим «серой» шкалы (СШ) предоставляет информацию об анатомии и морфологических изменениях в исследуемой области, метод энергетического доплеровского картирования, или энергетический доплер (ЭД), позволяет визуализировать кровоток в изучаемых структурах. В отличие от цветного доплеровского картирования (ЦДК), передающего скорость и направление кровотока с помощью цветовой гаммы, ЭД использует амплитуду доплеровского сигнала для идентификации движущегося вещества (эритроцитов), что позволяет обнаруживать минимальные скорости потоков в микрососудах синовиальной оболочки [4]. В 2005 г. OMERACT и рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) опубликовали разработанные на основе Консенсуса экспертов определения УЗ-признаков различных вариантов воспалительных процессов в суставах и околосуставных тканях. Существует несколько подходов к изучению активности воспалительных изменений суставов, которые принято разделять на сонографию в В-режиме (или СШ) и ЭД. СШ отражает пролиферацию синовиальной оболочки — гипоехогенное утолщение внутрисуставных тканей, не смещаемых при компрессии датчиком. ЭД, напротив, непосредственно визуализирует кровоток в воспаленной синовиальной оболочке, утолщение которой определяется по данным СШ [5].

В основе патогенеза РА лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефек-

тов иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды [6]. Особый интерес представляют «провоспалительные» цитокины — фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), а также ИЛ1, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23 и др., участвующие в развитии хронического воспаления, приводящего к деструкции суставов. Немаловажную роль в этом процессе играют также факторы неоваскуляризации [7–9]. В табл. 1 представлены основные эффекты цитокинов, участвующих в развитии РА. Провоспалительные цитокины, секретируемые макрофагами (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ18 и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), играют центральную роль в ангиогенезе при РА как за счет прямого влияния на эндотелиальные клетки, так и опосредованно, стимулируя выработку проангиогенных факторов различными типами клеток синовиальной оболочки [7, 10–13].

Развитие РА сопровождается гипертрофией синовиальной оболочки с активной васкуляризацией. Характерное для хронического воспаления увеличение кровотока в синовиальной оболочке обеспечивается за счет вазодилатации и ангиогенеза [7, 8, 12].

Так, S. Alivernini и соавт. [14] показали различия уровня провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза в синовиальной оболочке у пациентов с РА в ремиссии, при низкой и высокой активности заболевания.

Сходные данные получили и J. Ramirez и соавт. [15] при изучении (в том числе морфологическом и УЗ) пациентов с ремиссией и активной фазой РА. Было обнаружено нарастание лимфоидной инфильтрации, количества тучных клеток и фибробластов, а также проангиогенных факторов в большей степени при активном РА и в меньшей — у пациентов с ремиссией РА, имеющих признаки воспаления по данным УЗ-исследования (УЗИ).

Процессы неоваскуляризации неразрывно связаны с воспалением при РА, и наличие этой связи доказано во многих исследованиях [8–12]. Учитывая ведущую роль этих патогенетических механизмов, проводились работы, посвященные изучению связи провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза [16], с УЗ-признаками, характеризующими состояние синовиальной оболочки при РА (табл. 2).

A. Baillet и соавт. [16] изучали у больных РА связь между концентрацией ИЛ6 до начала терапии, воспалением синовиальной оболочки по данным УЗИ и прогрессированием деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в течение 3 лет наблюдения. Была выявлена положительная корреляция между исходным уровнем ИЛ6, числом припухших суставов (ЧПС) и УЗ-признаками воспаления суставов: наличием синовита по данным ЭД и СШ и выявлением эрозий. Интересно, что концентрация С-реактивного белка (СРБ) коррелировала только с ЧПС. Эти данные позволили сделать вывод, что исходный уровень ИЛ6 является биомаркером синовита по данным УЗИ, более чувствительным, чем СРБ.

Таблица 1 Цитокины, участвующие в развитии РА

Цитокин	Эффекты
ИЛ1 α , ИЛ1 β	Активация лейкоцитов, эндотелиальных клеток и синовиальных фибробластов; индуцируют продукцию матрикс-ферментов хондроцитами; активируют остеокласты
ИЛ2	Пролиферация и кооперация Т-, В- и NK-клеток, активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, запуск выработки ИФН γ
ИЛ4	Индуктор пролиферации и дифференцировки Т-клеток. Фактор дифференцировки В-клеток
ИЛ5	Дифференцировка и пролиферация эозинофилов и В-лимфоцитов, тормозит продукцию IgE, стимулирует продукцию IgA
ИЛ6	Активирует лейкоциты и остеокласты; участвует в дифференцировке В-лимфоцитов; регулирует липидный обмен, острые фазовые реакции и участвует в развитии анемии хронических заболеваний
ИЛ7	Содействует и поддерживает активацию Т- и NK-клеток, а также Т-клеток памяти; блокировка апоптоза и поддержание родственных взаимодействий Т-клеток-макрофагов
ИЛ8	Инициация ответа острой фазы воспаления, хемоаттрактант и активатор дегрануляции гранулоцитов и Т-лимфоцитов
ИЛ9	Пролиферация Т-клеток
ИЛ10	Ингибитор воспаления и цитокинового каскада, подавляет активность Th1 и синтез ИФН γ
ИЛ11	Синергист ИЛ3, вводит в клеточный цикл гемопоэтические стволовые клетки, участвует в противоопухолевом иммунитете
ИЛ12	Индукция дифференцировки Th1 препятствует анафилаксии
ИЛ13	Индуктор дифференцировки Th2, переключает В-клетки на синтез реактинов, замедленный синергист ИЛ4, способствует анафилаксии
ИЛ17	Действует синергически для усиления активации синовиальных фибробластов, хондроцитов и остеокластов
ИЛ18	Способствует активации Th1, нейтрофилов и NK-клеток
ИЛ21	Активирует Th17- и В-клетки
ИЛ23	Развитие Th17
ИЛ32	Активирует продукцию цитокинов моноцитами и макрофагами и способствует дифференцировке остеокластов
ИЛ33	Активирует тучные клетки и нейтрофилы
ФНО α	Активирует лейкоциты, эндотелиальные клетки и синовиальные фибробласты, индуцируя продукцию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и MMP; подавление регуляторной Т-клеточной функции; активация остеокластов; резорбция хряща и кости
ИФН γ	Активатор макрофагов, всех видов цитотоксичности, индуктор экспрессии КГКС I, II и ICAM-1, способствует презентации антигенов, антагонист ИЛ4 в действии на В-клетки
ТФР β , семейство	Подавляет экспрессию рецепторов ИЛ1 и ИЛ6 на лимфоцитах, ингибитор макрофагов, фактор фиброплазии и ангиогенеза, в том числе васкуляризации
МИФ	Ингибитор миграции макрофагов, формирование гранул
Г-КСФ	Стимулятор пролиферации и дифференцировки и ингибитор апоптоза нейтрофилов, активатор их функций
М-КСФ	Стимулятор пролиферации и дифференцировки и ингибитор апоптоза макрофагов, активатор их функций и пролиферации в очагах воспаления
ГМ-КСФ	Усиление дифференциации клеток гранулоцитов и миелоидных линий в костном мозге и синовии

Примечание. ИФН γ – интерферон γ , MMP – матриксные металлопротеиназы, ТФР β – трансформирующий фактор роста β , МИФ – фактор ингибирования миграции макрофагов, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

В работе А. Fazaа и соавт. [18] показано, что концентрация другого провоспалительного цитокина, участвующего в развитии воспаления и деструкции костной ткани, ИЛ17 в плазме крови может служить количественным показателем активности РА. У пациентов с различной длительностью РА и разной степенью активности обнаружена корреляция уровня СРБ с концентрацией в плазме ИЛ17 ($r=0,374$; $p=0,025$). Суммарный счет СШ и, в большей степени, ЭД также коррелировал с концентрацией растворимых рецепторов ИЛ17 с большой степенью достоверности.

Выявлена связь УЗ-признаков воспаления с другим перспективным биомаркером РА – хемокином CXCL13, концентрация которого коррелирует с базальной клинической активностью РА и сохранением воспаления на фоне терапии, независимо от исходной активности синовиита по данным УЗИ, динамики клинической активности, концентрации острофазовых белков и аутоантител [17]. Представляет также интерес тот факт, что данные ЭД и СШ хорошо коррелируют с экспрессией генов матричной РНК широкого спектра провоспалительных и ангиогенных ме-

диаторов: ФНО α , ИЛ1 β , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ6, ангиопэтина 1 и 2 (ANG-1 и -2) в синовиальной ткани пациентов с РА, полученной с помощью биопсии [22].

В то же время С. Hernandez Diaz и соавт. [20] не обнаружили связи уровней биомаркеров, включая ИЛ1 β , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ФНО α , ИФН γ с УЗ-признаками синовиита у 21 пациента с РА в клинической ремиссии. В исследовании J. Ramires и соавт. [19] у 55 пациентов с длительно текущим РА, находившихся в клинической ремиссии, отмечена корреляция между активностью субклинического синовиита по данным ЭД, значениями DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI и уровнем проангиогенных биомаркеров, таких как MMP2, ТФР β 1 и ANG. При этом корреляции между УЗ-признаками синовиита и концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23 и ИЛ33) также не отмечено. В другом исследовании [21] у 29 пациентов с РА в клинической ремиссии на фоне успешной терапии была обнаружена связь персистирующего субклинического вос-

Таблица 2 Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и уровня биомаркеров у пациентов с РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
S. Bugatti и соавт. [17]	161	12 мес	CXCL13 и счет СШ CXCL13 и счет ЭД	$r=0,27$; $p=0,003$, выявлена $r=0,26$; $p=0,005$, выявлена
A. Fazaa и соавт. [18]	38	Одномоментное	ИЛ17 и счет СШ ИЛ17 и счет ЭД	$r=0,433$, $p=0,007$, выявлена $r=0,433$, $p=0,000$, выявлена
J. Ramirez и соавт. [19]	55	«	Счет СШ и ММП2 Счет СШ и ТФР β 1 Счет ЭД и AS	$r=0,268$, $p=0,048$, выявлена $r=0,298$, $p=0,027$, выявлена $r=-0,295$, $p=0,029$, выявлена
C. Hernandez Diaz и соавт. [20]	21	«	ИЛ1 β , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ и УЗ-признаки активного синовита	Не выявлена
A. Baillet и соавт. [16]	126	36 мес	Исходный уровень ИЛ6 и ЧПС Исходные уровни ИЛ6 и счет ЭД	$r=0,497$, $p<0,001$, выявлена $r=0,259$, $p=0,003$, выявлена
S. Kawashiri и соавт. [21]	29	21 мес	Счет ЭД и рентгенологическое прогрессирование Счет ЭД и уровни цитокинов (ММП3, ANG-2 и sRANKL)	Выявлена Не выявлена
S. Kelly и соавт. [22]	12	Одномоментное	Счет ЭД и СШ и экспрессия генов цитокинов м-РНК: счет ЭД и ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ANG-1, СЭФР-Р3, СЭФР-А СШ и ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ANG-2, СЭФР-Р3, СЭФР-С, СЭФР-А	$r=0,61$, $r=0,68$, $r=0,59$, $r=0,61$, $r=0,55$, $r=0,52$, $p<0,05$ соответственно, выявлена $r=0,74$, $r=0,81$, $r=0,69$, $r=0,74$, $r=0,61$, $r=0,62$, $r=0,56$, $p<0,05$ соответственно, выявлена

Примечание. СЭФР-Р3 – рецептор 3 сосудистого эндотелиального фактора роста, sRANKL – растворимый лиганд RANK.

паления с наличием эрозий, однако при этом уровень биомаркеров (ММП3, СЭФР, ANG-2 и sRANKL) в группах с изменениями разной степени интенсивности, выявленными по данным ЭД, не различался.

Противоречивость результатов обусловлена тем, что большинство цитокинов в разные периоды времени могут оказывать стимулирующее или ингибирующее влияние на продукцию других цитокинов. В зависимости от превалирования определенных функциональных групп цитокинов в конкретный момент времени активность воспаления и выраженность клинических проявлений может меняться, что позволяет предполагать большую информативность оценки цитокинового профиля в целом, по сравнению с определением конкретных биомаркеров [23, 24].

Получены также противоречивые данные о взаимосвязи результатов УЗ-показателей с более доступными показателями воспалительной активности – СОЭ и СРБ, а также с комбинированными индексами клинической активности (табл. 3).

УЗИ используется как инструмент для мониторинга активности болезни при РА. При этом выраженность синовиальной гипертрофии ≥ 2 по СШ и васкуляризации ≥ 1 по ЭД может быть признаком воспалительной активности [38].

Недавние исследования выявили присутствие васкуляризации, соответствующей 1 по ЭД в нормальных суставах, что позволяет считать признаком воспаления счет ЭД ≥ 2 , хотя по-прежнему нет окончательного мнения по данному вопросу [26, 39, 40].

До 2005 г. сопоставление клинических и УЗ-признаков воспаления проводилось на смешанных группах больных и ограничивалось одним крупным суставом (чаще коленным) [41] или несколькими суставами [42]. Впервые внедрившийся метод доплеровской оценки кровотока, в том числе и спектральный, изучался на небольших по численности группах больных [43]. К числу первых наиболее значимых крупных исследований следует отнести работы А. Scheel и соавт. [25], Е. Naredo и соавт. [27] и Е. Filippucci и соавт. [26], открывших продолжающуюся поныне дискуссию о взаимосвязи клинических и УЗ-индексов.

Основной целью исследования А. Scheel и соавт. [25] было сопоставление количественного и полуколичественного УЗ-методов оценки воспаления в режиме СШ с включением в индексы разного числа исследуемых зон. У 46 пациентов с РА с разной активностью и длительностью заболевания авторами обнаружено расхождение результатов клинической и УЗ-оценки суставов. Исследователи акцентируют внимание на суставах кисти, особенно проксимальных межфаланговых суставах, где несоответствие достигало 56,1%. Также было отмечено отсутствие корреляции изучаемых индексов (СШ) с СОЭ и уровнем СРБ.

Работа Е. Filippucci и соавт. [26] явилась одной из первых, где ЭД использовался для оценки эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Авторы обнаружили лишь тенденцию к корреляции результатов ЭД с DAS28 на 2-й неделе наблюдения, на других этапах связь отсутствовала.

Наибольшую связь УЗ- и клинических признаков выявили Е. Naredo и соавт. [27]. У 94 пациентов с длительно текущим активным РА обнаружена корреляция ЧПС с УЗ-индексами выпота и синовита (СШ) и ЭД, не выявлено связи между результатом УЗИ и ЧБС. Более выраженная корреляция определялась между суммарным индексом припухлости исследуемых суставов и УЗ-индексами ($r=0,65$; $p<0,01$), умеренная – между СОЭ, СРБ и УЗ-индексами. Авторы отмечают, что такая тесная связь обусловлена объемом исследования – 60 суставов, и в то же время обсуждают возможность использования в повседневной практике индекса, включающего 28 суставов, для которых связь между результатами клинического исследования и УЗИ была наиболее значительной.

Число исследуемых суставов является наиболее дискуссионным параметром в оценке больных РА. Оно лимитируется временем, которое затрачивается на обследование. Существует большое количество разнообразных индексов, включающих от 5 до 78 суставов, оцененных с помощью как СШ, так и ЭД.

В одной из недавних работ было обнаружено, что все упрощенные индексы суставного счета хорошо коррелиру-

Таблица 3 Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и клинических индексов активности у пациентов с РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
A. Scheel и соавт. [25]	46	Одномоментное	COЭ и счет СШ CPБ и счет СШ DAS28 и счет СШ	Не выявлена Не выявлена Не выявлена
E. Filippucci и соавт. [26]	24	12 нед	Счет ЭД и DAS28: на 2-й неделе на 6-й неделе на 12-й неделе	Не выявлена: $r=0,382$; $p=0,067$ $r=0,178$; $p=0,4$ $r=0,256$; $p=0,22$
E. Naredo и соавт. [27]	94	Одномоментное	ЧПС с УЗ-индексами выпота и синовита по СШ и ЭД	$r=0,58$, $r=0,57$, $r=0,56$, $p<0,01$, выявлена
B. Hameed и соавт. [28]	50	«	Счет ЭД и COЭ Счет ЭД и CPБ Счет СШ и COЭ, CPБ	$r=0,38$; $p=0,006$, выявлена $r=0,3$; $p=0,004$, выявлена $r=0,4$; $p=0,004$, выявлена
C. Scire и соавт. [29]	106	2 года	Счет СШ и ЧПС, высокая активность Счет СШ и DAS-COЭ, высокая активность Счет СШ и ЧПС, низкая активность Счет СШ и DAS-COЭ, низкая активность Счет ЭД и DAS-COЭ, высокая активность Счет ЭД и DAS-COЭ, низкая активность	$r=0,7$; $p<0,001$, выявлена $r=0,44$; $p<0,01$, выявлена $r=0,4$; $p<0,01$, выявлена Не выявлена $r=0,43$; $p<0,01$, выявлена Не выявлена
V. Vlad и соавт. [30]	42	12 мес	Счет ЭД общий и CDAI Счет ЭД общий и SDAI Счет ЭД ладонной поверхности и CDAI Счет ЭД ладонной поверхности и SDAI Счет ЭД тыльной поверхности и CDAI Счет ЭД тыльной поверхности и SDAI Счет ЭД общий с DAS28	$r=0,628$; $p<0,001$, выявлена $r=0,403$; $p<0,01$, выявлена $r=0,470$; $p<0,01$, выявлена $r=0,468$; $p<0,01$, выявлена $r=0,690$; $p<0,01$, выявлена Не выявлена, $r=0,274$; $p=0,08$ $r=0,407$; $p<0,01$, выявлена
C. Dejaco и соавт. [31]	145	Одномоментное	Оценка по УЗИ и DAS28 Счет СШ и DAS28 Счет ЭД и DAS28	$r=0,40$; $p>0,05$, выявлена $r=0,29$; $p>0,05$, выявлена $r=0,38$; $p>0,05$, выявлена
E. Naredo и соавт. [32]	67		Счет СШ с DAS28 и SDAI Счет ЭД с DAS28 и SDAI	$r=0,66-0,95$; $r=0,55-0,92$ соответственно, выявлена $r=0,46-0,99$; $r=0,52-1,0$ соответственно, выявлена
K. Ikeda и соавт. [33]	69	24 нед	Счет СШ и DAS28-CPБ Счет ЭД и DAS28-CPБ Счет СШ и CDAI Счет ЭД и CDAI	$r=0,4$; $p=0,001$, выявлена $r=0,592$; $p<0,001$, выявлена $r=0,473$; $p<0,001$, выявлена $r=0,639$; $p<0,001$, выявлена
Y. Geng и соавт. [34]	202	6 мес	Счет ЭД с ЧПС, ЧБС, COЭ, CPБ и индексами активности заболевания Счет ЭД с РФ, АЦЦП Субклинический синовит: счет ЭД с ЧПС, ЧБС, COЭ, CPБ и индексами активности заболевания	$p<0,01$, выявлена Не выявлена Не выявлена
P. Zufferey и соавт. [35]	183	Одномоментное	Счет СШ и DAS28 Счет ЭД и DAS28 Счет СШ и ЭД с изменениями DAS28	$r=0,41$; $p<0,0001$, выявлена $r=0,41$; $p<0,0001$, выявлена В динамическом наблюдении $r=0,54$, $p<0,0001$ и $r=0,46$, $p<0,0001$ соответственно
H. Harman и соавт. [36]	64	«	COЭ и счет ЭД, СШ CPБ и счет ЭД, СШ	Не выявлена Не выявлена
M. Cerqueira и соавт. [37]	41	«	УЗ-счет и OC3B УЗ-счет и DAS28 УЗ-счет и SDAI УЗ-счет и BASH УЗ-счет и CPБ, COЭ	$r=0,717$; $p<0,01$, выявлена $r=0,572$; $p<0,01$, выявлена $r=0,556$; $p<0,01$, выявлена $r=0,374$; $p=0,016$, выявлена Не выявлена

Примечания. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, OC3B – оценка состояния здоровья врачом.

ют с общим 78-суставным показателем и они так же чувствительны к динамическим изменениям активности на фоне терапии ГИБП.

Даже 7-суставной парный счет был столь же чувствителен к изменению, как и общий счет по результатам исследования 78 суставов с помощью СШ и ЭД [44].

Обсуждается связь клинических и УЗ-параметров, а также зависимость силы связи от длительности и/или активности РА.

Так, В. Hameed и соавт. [28], наблюдавшие 50 пациентов, выявили слабые корреляционные связи COЭ и CPБ с ЭД, а DAS28 – с СШ, объясняют найденную закономерность тем, что клинические признаки в большей степени связаны с изменениями, которые выявляются по СШ (утолщение и выпот), чем с теми показателями, которые регистрируются по ЭД.

Значимым по количеству включенных пациентов ($n=106$) и длительности (24 мес) было исследование

C.A. Scire и соавт. [29]. Авторы наблюдали больных ранним РА и сопоставляли клинические признаки с динамикой УЗ-параметров в процессе терапии. Умеренная связь выявлялась только на момент включения пациентов, когда у них был ранний артрит, и нивелировалась в процессе наблюдения. Авторы связывают данный феномен с остаточным воспалением, обнаруживаемым в 95% случаев по СШ и в 41% по ЭД, в частности, в суставах запястья у пациентов с низкой активностью.

V. Vlad и соавт. [30] выявили высокий уровень связи показателей активности воспаления по УЗИ (ЭД) с клиническими индексами активности заболевания (CDAI и SDAI) и у активных, длительно болеющих пациентов, особенно выраженная связь прослеживается для индекса CDAI.

Связь данных ЭД с ЧПС, ЧБС, СОЭ, СРБ и индексами активности заболевания только у пациентов в активной фазе заболевания также выявлена Y. Geng и соавт. [34].

В то же время еще в одном исследовании E. Naredo и соавт. [32] у 67 пациентов с РА с клинической ремиссией или низкой активностью выявлены связи показателей ЭД и СШ с DAS28 и SDAI (коэффициенты корреляции от 0,46 до 1,0). Делается вывод, что чем больше суставов включено в индекс, тем выше ассоциация со значением комбинированных индексов (DAS28 и SDAI). Их корреляция с выраженностью воспаления по данным УЗИ для крупных суставов слабее, чем для мелких. Наиболее отчетливо DAS28 и SDAI коррелировали с УЗ-индексом, включающим пястно-фаланговые суставы, суставы запястья, голеностопные и плюснефаланговые суставы. Этот же индекс обладал наибольшей чувствительностью для обнаружения субклинического синовита как в СШ, так и в ЭД у пациентов с ремиссией по DAS28 и SDAI.

K. Ikeda и соавт. [33] не выявили зависимости связи клинических и УЗ-параметров от активности РА: корреляция счета ЭД и СШ с DAS28-СРБ и CDAI сохранялась в течение всего периода лечения метотрексатом (MT) и ГИБП (адалимумаб, тоцилизумаб).

Умеренная корреляционная связь DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ с показателями СШ и ЭД в исследовании 563 пациентов с РА выявлена P. Zufferey и соавт. [35]. В процессе терапии, а также при снижении активности существенного изменения коэффициента корреляции не отмечено.

Оригинальные данные представили C. Dejaco и соавт. [31], обнаружившие взаимосвязь возраста с УЗ- и клиническими параметрами. Индекс активности DAS28 коррелировал с показателями СШ и ЭД, при этом в группе пациентов с более поздним дебютом заболевания коэффициенты корреляции были ниже (0,39), чем в группе с более ранним дебютом (0,65).

Неоднозначность результатов исследований может быть обусловлена различием УЗИ и клинического исследования суставов, что особенно отчетливо проявляется в дебюте заболевания или при низкой его активности.

Как уже отмечалось, воспаление синовиальной оболочки в клинически интактных суставах, в том числе у пациентов с ремиссией по индексам активности РА, может быть выявлено с помощью ЭД [45, 46]. Поэтому все больший интерес представляет обнаружение УЗ-признаков воспаления при отсутствии клинических проявлений РА — наличие субклинического воспаления, которое, по мнению ряда авторов, способствует прогрессированию структурного повреждения суставов [26, 47].

Понятие так называемого субклинического синовита также появилось с развитием методов визуализации [2]. Субклинический синовит включает в себя наличие воспалительных изменений в суставе, выявляемых при УЗИ, без каких-либо клинических и стандартных лабораторных проявлений заболевания. Поэтому ряд работ, посвященных «субклиническому» синовиту, включал исследование связи УЗ-признаков и биомаркеров (цитокинов, хемокинов, факторов ангиогенеза), которые обсуждались ранее.

В исследовании S. Kawashiri и соавт. [21] были изучены особенности субклинического синовита по данным ЭД у больных РА с клинической ремиссией. В исследование были включены 29 пациентов с РА. Все они достигли клинической ремиссии на протяжении 6 мес. Наблюдавшиеся изменения оценивались по СШ и ЭД от 0 до 3 баллов. Средняя продолжительность болезни на момент назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) составила 3 мес, УЗИ проводилось в среднем через 21 мес после начала лечения БПВП в период клинической ремиссии. Синовит по ЭД хотя бы в одном суставе со счетом в 1 балл выявлен у 58,6%; в 2 балла — у 31,0% и в 3 балла — у 6,9% больных. У пациентов с УЗ-признаками синовита чаще выявлялись эрозии. Интересно, что в этой работе не было выявлено корреляции между наличием синовита по ЭД и цитокиновым профилем (определялась сывороточная концентрация ММП3, СЭФР и sRANKL).

J. Ramirez и соавт. [19] изучали субклинический синовит у пациентов с РА в клинической ремиссии с помощью УЗИ и уровней сывороточных биомаркеров воспаления и ангиогенеза. Пациенты с активным синовитом (45,4% от общего числа включенных пациентов) имели более высокие показатели DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, и только 12% из них принимали глюкокортикоиды (≤ 5 мг/сут), по сравнению с 40% пациентов без активного синовита ($p=0,044$). Полученные данные позволили сделать заключение, что у больных РА в клинической ремиссии с активным синовитом по данным УЗИ выявляется более высокая исходная активность заболевания, чем у пациентов без него. Пациенты с синовитом также имели значительно более высокие уровни ангиогенных сывороточных маркеров (ММП2, ТФР β , ANG) но не провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ20, ИЛ23, ИЛ33). Ассоциации или корреляции между активным синовитом и уровнем провоспалительных цитокинов не отмечалось.

В исследовании C. Hernandez Diaz и соавт. [20] у 21 пациента с РА в клинической ремиссии проводились определение уровня провоспалительных цитокинов и УЗ-оценка суставов по данным СШ и ЭД. Субклинический синовит был выявлен в 95%, а тендовагинит — в 9,5% случаев. Связь между DAS28 и продолжительностью клинической ремиссии, длительностью заболевания и выраженностью активного синовита по УЗИ отсутствовала. Уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ5, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ8, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ) были повышены у пациентов с продолжительностью клинической ремиссии < 6 мес, а также от 13 до 24 мес. По данным УЗИ отмечалась высокая частота субклинического синовита у пациентов с РА в клинической ремиссии. Уровень цитокинов не коррелировал с DAS28 и УЗ-признаками синовита.

Отсутствие единой логической схемы, объясняющей механизмы возникновения УЗ-признаков воспаления в клинически интактных суставах, объясняет скептицизм ряда исследователей, считающих минимальные изменения

как в СШ, так и по ЭД физиологическими и не являющимися признаком болезни [48].

Тем не менее в новых алгоритмах и рекомендациях предлагается использовать УЗ-методы для выявления «субклинического» синовита с тем, чтобы учитывать его не только как диагностический маркер, но и как аргумент для эскалации терапии [49].

Выявление УЗ-признаков воспаления в начале заболевания позволяет не только установить диагноз на «доклинической» стадии полиартрита, но и обнаружить предикторы возможного рецидива на фоне стартовой терапии.

В первую очередь обсуждается прогностическая роль исходного уровня выраженности воспаления. E. Naredo и соавт. [32] показали, что результаты ЭД позволяют прогнозировать клиническую активность заболевания, выявляемую при последующем динамическом визите. Такая же взаимосвязь была подтверждена J. Freeston и соавт. [50], наблюдавшими пациентов с РА, у которых наличие «активного» воспаления по данным ЭД являлось предиктором нарастания клинической активности заболевания при дальнейшем наблюдении. В работе V. Foltz и соавт. [51] у пациентов с РА в клинической ремиссии или с низкой активностью заболевания была выявлена прогностическая роль исходной выраженности воспаления при использовании ЭД. У пациентов с более выраженным исходным синовитом по данным ЭД обострения заболевания возникали чаще. B. Saleem и соавт. [52] разделили пациентов на группы по наличию активного воспаления по данным ЭД к 48-й неделе наблюдения. Однако в их работе не была подтверждена прогностическая роль индексов активности заболевания на протяжении всего периода наблюдения.

Одним из факторов возможного рецидива являются и деструктивные изменения в суставах. Одно из недавних исследований, проведенное S. Kawashiri и соавт. [53], показало, что у 47,5% пациентов наступало обострение в течение 12 мес после прекращения терапии. Оказалось, что только выявление эрозий костей по данным УЗИ на мо-

мент прекращения терапии было предиктором обострения заболевания. У пациентов с обострением РА и без него клинические характеристики и серологические биомаркеры, а также результаты УЗ-оценки синовита существенно не различались.

В табл. 4 суммированы наиболее значимые исследования, посвященные частоте обострения заболевания у пациентов, достигших клинической ремиссии благодаря терапии ГИБП. Результаты этих работ весьма противоречивы.

В исследовании D. Marks и соавт. [58] ремиссия по DAS28 и по ЭД через 3 мес сохранялась у 96%, через 6 мес — у 63%, через 9 мес — у 37%, через 18 мес — у 34% больных. У 88% пациентов через 6 мес DAS28 оставался <3,2 и ЭД ≤1. Признаки синовита по ЭД выявлены у 8 пациентов (25% от числа всех больных с обострением), находившихся в ремиссии по DAS28. Факторами, способствующими возникновению ремиссии, были негативность по РФ и более низкое значение DAS28 на старте терапии ГИБП. Ухудшение было связано с наличием персистирующего по данным УЗИ воспаления. В работе V. Foltz и соавт. [51] было выявлено, что у пациентов с РА в ремиссии и с низкой активностью заболевания с более выраженным активным синовитом по данным ЭД обострения заболевания возникали чаще.

Персистирование субклинического воспаления приводит не только к обострению РА, но и к прогрессированию деструкции суставов (табл. 5) [26, 59].

Одной из первых работ по изучению возможности использования УЗИ для прогноза прогрессирования рентгенологических изменений было исследование P.C. Taylor и соавт. [59]. У пациентов, получавших БПВП или БПВП в сочетании с ГИБП, была прослежена недостоверная слабая обратная корреляционная зависимость результатов СШ и ЭД со счетом Шарпа, в группе плацебо выявлена выраженная прямая взаимосвязь между исходной толщиной синовии и гиперваскуляризацией, с одной стороны, и общим счетом рентгенологического прогрессирования через 54 нед — с другой.

Таблица 4 Субклинический «активный» синовит и обострение РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			предикторы рецидива	частота обострения
S. Alivernini и соавт., 2016 [54]	42	6 мес	СШ+/ЭД-	Через 3 мес при снижении дозы у 13 (30,9%) Через 6 мес после отмены ГИБП у 3 (10,3%)
V. Foltz и соавт., 2012 [51]	85 (38 – низкая активность, 47 – в ремиссии)	12 мес	ЭД+ и рентгенологическое прогрессирование ЭД+	ОШ=1,4 (95% ДИ 1,1–1,9) ОШ=6,3 (95% ДИ 2,0–20,3) Через 12 мес рецидив у 26 (32,1%), из них 11 были в ремиссии, 15 – в низкой активности
T. Iwamoto и соавт., 2014 [55]	42	6 мес	СШ+/ЭД+	AUC 076–073; p<0,001 Через 6 мес рецидив у 16
G. Peluso и соавт., 2010 [56]	48 – РРА 46 – ДтРА 20 – здоровые	12 мес	Группа ЭД+/СШ+ Группа ЭД-/СШ- и ЭД-/СШ+	Рецидив у 47,1% Рецидив у 20%
C.A. Scire и соавт., 2009 [29]	106 РРА (43 – в клинической ремиссии)	24 мес	ЭД+	Повышена: ОШ=12,8 (95% ДИ 1,6–103,5)
F.B. Lamers-Karnebeek и соавт., 2017 [57]	259	12 мес	Не выявлены	Не зависела от результатов УЗИ
S. Kawashiri и соавт., 2017 [53]	40	12 мес	Наличие эрозий по УЗ-данным	Повышена: ОШ=8,35 (95% ДИ 1,78–53,2); p=0,006

Примечание. РРА – ранний РА, ДтРА – длительно текущий РА, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ЭД+ – наличие признаков синовита по данным ЭД, ЭД- – отсутствие признаков синовита по данным ЭД, СШ+ – наличие признаков синовита по данным СШ, СШ- – отсутствие признаков синовита по данным СШ.

В ряде работ продемонстрировано прогрессирование рентгенологических изменений в суставах в стадии клинической ремиссии, и ультразвуковые признаки воспаления (в частности, по данным ЭД) являлись предикторами этих изменений [51, 61]. По данным N. Tokai и соавт. [65], при УЗИ суставов 44 пациентов с РА в клинической ремиссии в 59% случаев отмечался персистирующий синовит, который сопровождался отрицательной динамикой рентгенологических проявлений.

Нарастание рентгенологических изменений у пациентов со стойкими синовитами по данным ЭД после 4 мес лечения ГИБП было продемонстрировано в исследовании M. Dougados и соавт. [62], наблюдавших 59 пациентов с РА. В работе M. Noma и соавт. [66] у пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (моноклональное антитело к рецептору ИЛ6), обнаружена достоверная корреляция счета по ЭД с изменениями индекса Шарпа. Данная проблема анализировалась также в нескольких исследованиях E. Naredo и соавт. [32, 60], показавших взаимосвязь рентгенологического прогрессирования с УЗ-параметрами воспаления. В одной из этих публикаций описаны сильные корреляционные связи результатов ЭД с рентгенологическим прогрессированием у пациентов с ранним РА, получающих терапию БПВП и ГИБП [60]. В другой работе показана возможность использования ЭД для прогнозирования рентгенологического прогрессирования при отмене ГИБП [39].

По данным работы K. Ikeda и соавт. [33], у 21 из 57 пациентов (36,8%), наблюдавшихся в течение 24 нед, отмечалось рентгенологическое прогрессирование. При этом была зафиксирована достоверная корреляция изменения индекса Шарпа с DAS28-СРБ и счетом ЭД. У пациентов, получающих БПВП, счет ЭД коррелировал с изменениями индекса Шарпа, но не с СРБ и DAS28. На фоне лечения ГИБП связи ЭД с индексами активности не было.

Другие авторы также не всегда выявляли связь между выраженностью синовита по данным ЭД и исходами РА. Так, J. Fukae и соавт. [45] изучали взаимосвязь между активным синовитом суставов кистей и рентгенологическим прогрессированием при низкой клинической активности РА на фоне терапии ГИБП. Значимой взаимосвязи результатов УЗИ со счетом Шарпа не было обнаружено. Однако выявлено достоверное нарастание деструктивных изменений по данным рентгенографии по мере увеличения длительности персистенции синовита.

Ассоциацию сохраняющейся по данным УЗИ активности синовита с прогрессированием деструктивных изменений наблюдали и другие авторы. Так, H. Harman и соавт. [36] у 68 пациентов выявили корреляцию счета Шарпа с результатом ЭД на 12-м месяце наблюдения.

Как уже упоминалось выше, сохранение УЗ-признаков активного синовита, ведущего к прогрессированию рентгенологических изменений суставов, может ассоциироваться с повышением исходного уровня ИЛ6 и СРБ, наблюдавшимся в работе A. Baillet [16].

Гипотетически можно предположить, что увеличение длительности наблюдения позволит определить связь исходных показателей с дальнейшим прогрессированием. Одну из таких работ выполнили T. Funck-Brentano и соавт. [63], которые обследовали 127 пациентов с ранним артритом. В течение 2 лет наблюдения было показано, что ЭД позволяет прогнозировать рентгенологическое прогрессирование. Наличие эрозий по данным УЗИ до лечения также являлось предиктором усугубления деструктивных изменений через год от начала терапии.

F.A. Vreji и соавт. [67] также проследили связь костной деструкции с сохраняющейся по данным УЗИ воспалительной активностью у 24 пациентов с РА. Положительный ЭД-сигнал был обнаружен в 30 (53,6%) из 56 су-

Таблица 5 Взаимосвязь УЗ-признаков воспаления и рентгенологического прогрессирования при РА: данные литературы

Авторы	Число пациентов	Длительность наблюдения	Результаты	
			признаки	взаимосвязь
P.C. Taylor и соавт. [59]	24 с PPA	12 мес	Счет СШ и Sharp Счет ЭД и Sharp	$r=0,69$; $p=0,02$, выявлена $r=0,78$; $p=0,005$, выявлена
E. Naredo и соавт. [60]	42 с PPA	12 мес	Счет ЭД и Sharp	$r=0,59-0,66$; $p<0,001$, выявлена
A. Brown и соавт. [61]	90 с РА	12 мес	Счет ЭД и Sharp	$r=0,032$; $p<0,001$, выявлена (ОШ=12,21; $p<0,001$)
J. Fukae и соавт. [45]	31 с РА	50 нед	Счет ЭД и динамика счета Sharp Персистенция синовита по данным ЭД и динамика счета Sharp	Не выявлена
V. Foltz и соавт. [51]	85 с РА	1 год	Счет ЭД и Sharp	Выявлена: счет ЭД являлся предиктором рентгенологического прогрессирования (ОШ=1,4; $p<0,001$)
K. Ikeda и соавт. [33]	69 с РА	24 нед	Счет ЭД и Sharp	В общей когорте: $r=0,357$; $p=0,006$, выявлена При лечении МТ: $r=0,7$; $p=0,004$, выявлена
M. Dougados и соавт. [62]	59 с ДтРА	2 года	Счет ЭД и динамика счета Sharp Счет СШ и динамика счета Sharp	Выявлена: счет ЭД и СШ после 4 мес терапии являлся предиктором рентгенологического прогрессирования через 2 года (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,19–6,56; $p=0,019$).
T. Funck-Brentano и соавт. [63]	127 с PPA	2 года	Счет ЭД и сумма эрозий по счету Sharp	Выявлена: счет ЭД имел прогностическое значение через 1 год (ОШ=1,51; 95% ДИ 1,01–2,28), через 2 года (ОШ=1,22; 95% ДИ 1,04–1,42) Чувствительность – 80%, специфичность – 60%
H. Harman и соавт. [36]	68 с PPA	1 год	Счет Sharp и ЭД на 12-м месяце	$r=0,354$; $p=0,003$, выявлена
J. Dale и соавт. [64]	111 с PPA	18 мес	Счет СШ и Sharp Счет ЭД и Sharp	Не выявлена

ставов с эрозиями и только в 41 (9,7%) из 424 суставов без эрозий костей. Счет СШ и ЭД был достоверно выше в суставах с костными эрозиями. Многофакторный анализ, проведенный на 331 пациенте, определил ЭД как предиктор развития деструктивных изменений в суставах [68]. Значение ЭД для прогнозирования структурных изменений суставов доказано также D. Sreerangaiah и соавт. [69].

Одной из причин неоднозначных оценок и расхождений считают ограниченные возможности каждого по отдельности метода (СШ или ЭД). На данный момент существует несколько шкал или индексов для оценки выявляемых при УЗИ изменений суставов, в которых чаще всего используется раздельная полуколичественная оценка синовита по данным СШ и ЭД [39, 48, 70]. В последнее время ряд авторов производят оценку с помощью комбинированного счета GLOESS (Global OMERACT-EULAR Synovitis Score), где также производится полуколичественная оценка синовита, по СШ и ЭД [71].

Основным критерием оценки является выраженность васкуляризации синовии по данным ЭД. Но, несмотря на кажущуюся объективизацию, результаты исследований с оценкой по шкале GLOESS по-прежнему неоднозначны. В мультицентровом исследовании APPRAISE не было выявлено связи между УЗ-изменениями и индексами активности, но определялся низкий уровень связи с показателями ЧПС и ЧБС [72].

Еще одной из причин скептического отношения к изменениям, выявляемым при УЗИ, особенно к тем, которые расцениваются как субклинический синовит, стал ряд исследований, выявивших подобные признаки у здоровых добровольцев. I. Radovano и соавт. [48] при обследовании 6621 сустава у 182 человек выявили УЗ-признаки воспаления по СШ в 406 (2,8%), а по ЭД — только в 42 суставах (0,7%). При этом подавляющая часть «ложноположительных» результатов основывалась на пограничных (1 балл) значениях полуколичественной оценки воспали-

ния. Подобные результаты представлены и рядом других авторов [73, 74].

К лимитирующим факторам также относится отсутствие единой для всех шкалы оценки, поскольку применяемые в настоящее время индексы не всегда сопоставимы и равнозначны. Независимым от исследователя лимитирующим фактором также является разрешающая способность датчиков, параметров настройки, преобразования сигнала, что особенно актуально при использовании ЭД [75]. Несмотря на имеющиеся противоречия и отсутствие многоцентровых исследований, на основе большого количества опубликованных работ, обсуждаемых в настоящем обзоре, в 2013 г. были разработаны и предложены для использования рекомендации по УЗ-диагностике в ревматологии [76], которые в современных реалиях требуют уточнения.

На настоящий момент, несмотря на разнополярность мнений в области изучения роли УЗИ суставов при РА, вплоть до полного его отрицания [75], этот метод активно используется для установления диагноза, динамической оценки течения заболевания, оценки эффективности терапии, а также прогнозирования исходов. Дальнейшие исследования в этой области, особенно многоцентровые, с включением больших когорт пациентов, с разработкой общих стандартов обследования и оборудования, могут способствовать накоплению новых факторов, позволяющих более корректно определить место УЗИ в повседневной деятельности врачей ревматологов.

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 исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Wain DL. Sensitivity, specificity and responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasound in rheumatoid arthritis diagnosis, Bioscience Horizons. *Int J Stud Res*. 2014 Jan;7. doi: 10.1093/biohorizons/hzu005
- Sudol-Szopinska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show. *J Ultrasonogr*. 2017;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001
- Jacobson JA. Fundamentals of Musculoskeletal ultrasound. In: Fundamentals of Radiology Series. Elsevier Health Sciences; 2007. ISBN 1416035931, 9781416035930-345.
- Babcock DS, Patriquin H, LaFortune M, Dauzat M. Power Doppler sonography: basic principles and clinical applications in children. *Pediatr Radiol*. 1996;26(2):109-15. doi: 10.1007/BF01372087
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2485-7.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429-42. doi: 10.1038/nri2094
- Koch AE. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:951-62. doi: 10.1002/1529-0131(199806)41:6<951::AID-ART2>3.0.CO;2-D
- Folkman J. Angiogenesis and angiogenesis inhibition: an overview. *EXS*. 1997;79:1-8. doi: 10.1007/978-3-0348-9006-9_1
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267(16):1093-4.
- Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-alpha antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2006;26(3):252-6. doi: 10.1007/s00296-005-0619-5 [PubMed: 15999273].
- Shu Q, Amin MA, Ruth JH, et al. Suppression of endothelial cell activity by inhibition of TNFalpha. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R88. doi: 10.1186/ar3812 [PubMed: 22534470].
- Taylor PC. VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):S99-S107. doi: 10.1186/ar582
- Dayer J-M, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010;49:15-24. doi: 10.1093/rheumatology/kep329
- Alivernini S, Tolusso B, Petricca L, et al. Synovial features of patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in clinical and ultrasound remission differ under anti-TNF therapy: a clue to interpret different chances of relapse after clinical remission? *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1228-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210424
- Ramirez J, Celis R, Usategui A, et al. Immunopathologic characterization of ultrasound-defined synovitis in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:74. doi: 10.1186/s13075-016-0970-9

16. Baillet A, Gossec L, Paternotte S, et al. Evaluation of serum IL-6 level as a surrogate marker of synovial inflammation and as a factor of structural progression in early rheumatoid arthritis: results from a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2015; 67:905-12. doi: 10.1002/acr.22513
17. Bugatti S, Msanzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R43. doi: 10.1186/ar3742
18. Faza'a A, Ben Abdelghani K, Abdeladhim M, et al. The level of interleukin-17 in serum is linked to synovial hypervascularisation in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):550-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.008
19. Ramirez J, Ruiz-Esquivé V, Pomes I, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R5. doi: 10.1186/ar4431
20. Hernandez Diaz C, Robles-San Roman M, Vargas A, et al. SAT0180 Subclinical Inflammation in Rheumatoid Arthritis (RA) in Clinical Remission, Lack of Association between Cytokines Level and Ultrasound-Defined Synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:655. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4855
21. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):562-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket405. Epub 2013 Dec 5.
22. Kelly S, Bombardier M, Humby F, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflect in ultrasonographic features of synovitis in early rheumatoid arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:58. doi: 10.1186/s13075-015-0567-8
23. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307-10. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81109-5
24. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol*. 1996;14:397-440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397
25. Scheel AK, Hermann K-GA, Kahler E, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:733-43. doi: 10.1002/art.20939
26. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1433-7.
27. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:375-81. doi: 10.1136/ard.2004.023929
28. Hameed B, Pilcher J, Heron C, et al. The relation between composite ultrasound measures and the DAS 28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology*. 2008;47:476-80. doi: 10.1093/rheumatology/kem383
29. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, et al. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009;48:1092-7. doi: 10.1093/rheumatology/kep171
30. Vlad V, Berghea F, Libianu S, et al. Ultrasound in rheumatoid arthritis – volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:124. doi: 10.1186/1471-2474-12-124
31. Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E, et al. Elderly-versus younger-onset rheumatoid arthritis: Higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity. *Arthritis Care Res*. 2013;65:304-8. doi: 10.1002/acr.21823
32. Naredo E, Collado P, Cruz A, et al. Longitudinal Power Doppler Ultrasonographic Assessment of Joint Inflammatory Activity in Early Rheumatoid Arthritis: Predictive Value in Disease Activity and Radiologic Progression. *Arthritis Care Res*. 2007;57(1):116-24. doi: 10.1002/art.22461
33. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, et al. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol*. 2013 Dec;40(12):1967-76. doi: 10.3899/jrheum.130556. Epub 2013 Nov 1.
34. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1061-6. doi: 10.1007/s10067-014-2634-y. Epub 2014 Apr 29.
35. Zufferey P, Brulhart L, Tamborini G, et al. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine*. 2014 May;81(3):222-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.006. Epub 2013 Nov 5.
36. Harman H, Tekeoglu I, Takci S, et al. Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1367-74. doi: 10.1007/s10067-015-2926-x. Epub 2015 Apr 2.
37. Cerqueira M, Teixeira F, Sousa Neves J, et al. Relationship between clinical evaluation and ultrasound assessment of rheumatoid arthritis patients using a 12 joint score. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:852-8. doi: 10.1111/1756-185X.13005
38. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:178-81. doi: 10.1136/ard.62.2.178
39. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1194-201. doi: 10.1002/art.24646
40. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:35-40.
41. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):966-71.
42. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1232-45. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1232::AID-ANR21>3.0.CO;2-3
43. Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, et al. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:690-3. doi: 10.1136/ard.60.7.690
44. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Ultrasound of the hand is sufficient to detect subclinical inflammation in rheumatoid arthritis remission: a post hoc longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:221. doi: 10.1186/s13075-017-1428-4
45. Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology*. 2013;52:523-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes310
46. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, et al. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct;54(10):1890-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev211
47. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532

48. Padovano I, Costantino F, Breban M, et al. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1819–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208103
49. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1902–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209646
50. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):417–9. doi: 10.1136/ard.2008.106658
51. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):67–76. doi: 10.1002/art.33312
52. Saleem B, Brown AK, Quinn M, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1316–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200548
53. Kawashiri S, Fujikawa K, Nishino A, et al. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:108. doi: 10.1186/s13075-017-1320-2
54. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z
55. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of Relapse After Discontinuation of Biologic Agents by Ultrasonographic Assessment in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: High Predictive Values of Total Gray-Scale and Power Doppler Scores That Represent Residual Synovial Inflammation Before Discontinuation. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1576–81. doi: 10.1002/acr.22303
56. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:172–5. doi: 10.1136/ard.2010.129924
57. Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Ten Cate DF, et al. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors. *Rheumatology.* 2017 Sep;56(9):1560–5. doi: 10.1093/rheumatology/kex184
58. Marks DJ, Holroyd DC, Dimitrov DB, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-TNF therapy? *Arthritis Care Res.* 2015;67(6):746–53. doi: 10.1002/acr.22552
59. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1107–16. doi: 10.1002/art.20123
60. Naredo E, Müller I, Cruz A, et al. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2248–56. doi: 10.1002/art.23682
61. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2958–67. doi: 10.1002/art.23945
62. Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):665–71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201469
63. Funck-Brentano T, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Prediction of radiographic damage in early arthritis by sonographic erosions and power Doppler signal: a longitudinal observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jun;65(6):896–902. doi: 10.1002/acr.21912
64. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1043–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941. Epub 2016 Mar 29.
65. Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, et al. Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):540–5. doi: 10.3109/14397595.2014.987421. Epub 2014 Dec 15.
66. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab – preliminary data. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1327–33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5
67. Vreju FA, Filippucci E, Gutierrez M, et al. Subclinical ultrasound synovitis in a particular joint is associated with ultrasound evidence of bone erosions in that same joint in rheumatoid patients in clinical remission. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Jul-Aug;34(4):673–8. Epub 2016 May 9.
68. Kirino Y, Hama M, Takase-Minegishi K, et al. Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling. *Mod Rheumatol.* 2015;25(6):842–8. doi: 10.3109/14397595.2015.1026025. Epub 2015 Apr 30.
69. Sreerangaiah D, Grayer M, Fisher BA, et al. Quantitative power Doppler ultrasound measures of peripheral joint synovitis in poor prognosis early rheumatoid arthritis predict radiographic progression. *Rheumatology.* 2016;55(1):89–93. doi: 10.1093/rheumatology/kev305
70. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515–22. doi: 10.1002/art.23529
71. Ventura-Rios L, Hernandez-Diaz C, Ferrusquia-Toriz D, et al; Grupo Mexicano de Ecografia Musculosquelitica AC (ECOMER). Reliability of ultrasound grading traditional score and new global OMERACT-EULAR score system (GLOESS): results from an inter- and intra-reading exercise by rheumatologists. *Clin Rheumatol.* 2017 May 5. doi: 10.1007/s10067-017-3662-1
72. D'Agostino M-A, Wakefield RJ, Berner-Hammer H, et al. Value of ultrasonography as a marker of early response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from the APPRAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1763–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207709
73. Kitchen J, Kane D. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints: correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:458–62. doi: 10.1093/rheumatology/keu354
74. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Holm CC, et al. Ultrasound in finger joints: findings in normal subjects and pitfalls in the diagnosis of synovial disease. *Ultraschall Med.* 2007;28:401–8. doi: 10.1055/s-2007-963170
75. Caporali R, Smolen JS. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:18–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458. [Pub. Online 02 Aug 2017].
76. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158

Остеоартрит и депрессия

Коршунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В.

ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия
150000 Ярославль,
ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl 150000

Контакты: Николай
Иванович Коршунов;
kor550@yandex.ru

Contact:
Nikolai Korshunov;
kor550@yandex.ru

Поступила 27.10.17

В обзоре рассматривается проблема коморбидности остеоартрита (ОА) и депрессии. Показано, что у больных ОА депрессия часто является компонентом известной триады «боль — депрессия — нарушения сна», нередко определяя функциональные способности и качество жизни. Наличие тревоги и депрессии может повышать риск неудовлетворительных результатов артропластики. Наличие у больных внешних стрессорных факторов требует биопсихосоциального подхода, определяя возможности медикаментозного и немедикаментозного воздействия. Однако, несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных проблеме депрессии у больных ОА, остается много нерешенных вопросов, касающихся как ее роли в развитии болезни, так и подходов к терапии.

Ключевые слова: остеоартрит; депрессия.

Для ссылки: Коршунов Н.И., Речкина Е.В., Филатова Ю.С., Яльцева Н.В. Остеоартрит и депрессия. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):93-98.

OSTEOARTHRITIS AND DEPRESSION Korshunov N.I., Rechkina E.V., Filatova Yu.S., Yaltseva N.V.

The review considers the problem of comorbidity of osteoarthritis (OA) and depression. The latter in OA patients is shown to be commonly a component of the well-known triad of pain — depression — sleep disorders, frequently determining the functional abilities and quality of life. The presence of anxiety and depression may increase the risk for poor outcomes of arthroplasty. Environmental stressors in patients require a biopsychosocial approach, by determining the possibilities of drug and non-drug treatment. However, despite the relatively large number of works dedicated to the problem of depression in patients with OA, there are many unsolved questions regarding both its role in the development of the disease and approaches to therapy.

Keywords: osteoarthritis; depression.

For reference: Korshunov NI, Rechkina EV, Filatova YuS, Yaltseva NV. Osteoarthritis and depression. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):93-98 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-93-98>

Проблеме депрессии при ревматических заболеваниях посвящена обширная литература. По-видимому, наиболее хорошо изучены вопросы взаимоотношения депрессии и ревматоидного артрита (РА), который отец психосоматики Франц Александер включил в свою «великолепную семерку» — семь классических психосоматических болезней. Несколько сложнее дело обстоит с остеоартритом (ОА), при котором депрессия встречается несколько реже, хотя, по некоторым данным [1], при ОА коленных суставов ее можно обнаружить почти с той же частотой, как и при РА (73,1 и 82,8% соответственно). По данным Е.Ю. Алексеенко [2], депрессия, включая субклиническую, выявлена у 2/3 больных ОА, в том числе клинически значимая — у каждой четвертой женщины и у 7% у мужчин. В исследовании с использованием метода «случай — контроль» депрессия выявлена у 12,7% больных [3]. Трудности определения частоты такой коморбидности несомненны. В. Stubbs и соавт. [4], анализируя 49 работ, опубликованных в 2015 г. с целью сравнения наличия тревоги и депрессии у лиц с ОА и без ОА, приходят к заключению, что, хотя каждый пятый больной с ОА испытывает соответствующую симптоматику, трудно сказать, сравнимо ли это с теми нарушениями, которые возникают у лиц без ОА, ввиду отсутствия прямых данных; ведь сама по себе депрессивная симптоматика вследствие разных причин — нередкое явление. Из 304 412 пациентов, обратившихся

к медицинскому работнику первичной медицинской помощи, депрессию имели 14% [5].

Вопросы мультиморбидности и коморбидности сегодня достаточно остро стоят на повестке дня. Х. Ху и соавт. [6], которые анализировали систематические обзоры по мультиморбидности, установили, что наиболее часто в этом аспекте рассматриваются шесть патологических состояний: депрессия, гипертензия, диабет, артрит, астма и ОА. Сочетание ОА и депрессии усложняет многие практические задачи. Например, известно, что интенсивность болевого синдрома является важным фактором прогрессирования ОА коленных суставов (КС) [7]. В то же время следует отметить, что депрессия, включаясь в клиническую картину ОА, видоизменяя, иногда «размывая» характеристику болевого синдрома, подчас затрудняет прогностическую оценку прогрессирования ОА. Так, D. Pereira и соавт. [8] утверждают, что интенсивность боли в суставах позволяет выявлять больных с выраженными рентгенологическими изменениями, однако наличие депрессии снижает данную возможность. По-видимому, этим же можно объяснить данные А.М. Rathbun и соавт. [9], которые обнаружили определенную ассоциацию между депрессией и структурными изменениями у больных ОА КС, но не получили убедительных данных о ее влиянии на их прогрессирование в течение 3–4 лет. И в то же время авторы подчеркивают, что наличие стойкой депрессии ассоциируется с более ин-

тенсивными болями. Кроме того, отмечена интересная тенденция связи депрессивной симптоматики на первом году наблюдения с остеофитозом, а на третьем-четвертом году – с сужением суставной щели. N. Veronesi и соавт. [10] в четырехлетнем наблюдении за 3491 лицом без исходной депрессивной симптоматики (1506 – с ОА и 1985 – без ОА) показали, что развитие генерализованного ОА, так же как и ОА тазобедренных суставов (ТБС) или КС, ассоциируется с развитием более выраженной депрессии, чем без ОА, что предполагает в будущем проблемы, связанные с душевным здоровьем. Эти же авторы [11] пытались обнаружить у больных ОА с депрессивной симптоматикой описанную в литературе связь психических расстройств с генетическими митохондриальными гаплогруппами, однако им это не удалось. Как боль, так и депрессия уменьшали шансы на хороший прогноз в двухлетнем исследовании 212 больных ОА КС [12]. Шестилетнее наблюдение за 1753 больными ОА КС [13] позволило установить, что депрессия, наряду с другими факторами (степень рентгенологических изменений, женский пол, низкий уровень образования, коморбидные заболевания), связана с более выраженной болью. В публикациях для практических врачей подчеркивается [14], что при сочетании у больных ОА боли, тревоги и депрессии каждый из этих факторов на протяжении длительного времени может усугублять другие. Боль часто приоритетна, а если носит нейропатический характер, который, по данным A. Askin и соавт. [15], при ОА КС по разным шкалам выявлялся у 46,7–66,7% больных, то ее ассоциация с депрессией и более низким качеством жизни несомненна. Анализируя 38 наиболее обстоятельных англоязычных работ из более чем ста имеющихся, A. Sharma и соавт. [16] подтвердили неутешительную роль сопутствующих расстройств тревожно-депрессивного спектра, ведущих к необходимости частых визитов в больницу, употребления большого количества медикаментов (что означает существенные экономические расходы), недостаточной эффективности лечения и снижению качества жизни. По шкале дистресса/депрессии ОА уступал только фибромиалгии [17]. Сравнение женщин с ОА КС и без ОА продемонстрировало в первом случае более высокие уровни тревоги и депрессии и низкие показатели качества жизни [18]. В литературе активно обсуждаются расходы, связанные с депрессией у больных ОА [19], которые оказались на 38,8% выше, чем без нее [20], и к тому же при анализе издержек, связанных с депрессией, возможно, теряется до четверти пациентов старших возрастных групп [21]. Учет последнего обстоятельства важен с точки зрения профилактики падений среди пожилых лиц. Риск падений у них увеличивается как вследствие наличия депрессии, так и за счет использования антидепрессантов [22, 23].

Обычно проблемы коморбидных аффективных расстройств рассматриваются у больных ОА КС, поскольку это одна из наиболее значимых локализаций патологического процесса. Важным предиктом боли, инвалидности, депрессии и социальной изоляции являются структурные изменения КС по данным рентгенографии, в связи с чем при наличии значительных рентгенологических изменений важна оценка психологической активности пациента для выбора оптимальных подходов к лечению [24]. По мнению D. White и соавт. [25], наблюдавших 1055 больных ОА КС (2110 КС), у которых исходно не зарегистрировано функциональных нарушений, в течение последующих 7 лет неблагоприятная динамика функционального статуса зарегистрирована

в 5% КС. Три из пяти описанных этими авторами вариантов развития ОА КС [26] включали депрессивную симптоматику, при этом фактором риска для ухудшения депрессивных симптомов и сигналом о потребности в реабилитации оказалась медленная скорость походки (<1,2 м/с на расстояние 20 м), а сама депрессия, возможно, играет роль в снижении объема повседневной ходьбы [27]. Важная роль депрессии и ее влияние на течение ОА КС дали основание исследователям изучать, как видно, не только особенности развития собственно ОА, но и варианты депрессии, и не только у больных с верифицированным диагнозом ОА КС, но и с риском его развития. Важность динамических наблюдений для оценки состояния больных ОА КС подчеркивается A.C. Lee и соавт. [28], которые предложили короткие информативные формы, включающие оценку физической функции, болевых ощущений, депрессии и тревоги. Характерно, что симптомы ОА и депрессия рассматриваются неразрывно, когда изучается влияние различных факторов; показательна работа H. Li и соавт. [29], озаглавленная «Метаболический синдром и его компоненты обостряют симптоматику остеоартрита – боль, депрессию – и ухудшают функцию коленных суставов».

В настоящее время мы наблюдаем определенный бум исследований по выделению и характеристике отдельных фенотипов, субтипов различных болезней, исходя из различных клинических, патогенетических и других подходов, и ОА здесь не является исключением. В связи с этим среди других обращает на себя внимание исследование 551 больного ОА КС в Амстердамской когорте [30], результатом которого стало выделение пяти клинических фенотипов: 1) «минимальный ОА» (с минимальными проявлениями); 2) «с достаточной мышечной силой»; 3) «с выраженными рентгенологическими изменениями»; 4) «с ожирением»; 5) «с депрессивным настроением». Отмечается, что указанная классификация в значительной степени соответствует результатам ранее выполненных исследований, и это позволяет считать названные пять фенотипов «стабильными, валидными и клинически обоснованными».

Еще раз обратим внимание на то, что ОА КС наиболее часто обсуждается в связи с аффективными расстройствами. Именно при ОА КС предлагается использование психометрических тестов [31]. Такие пациенты нередко являются объектом для изучения нейропатической боли [32, 33], чаще всего в этих случаях рассматриваются перекрестные связи в триаде «нарушения сна – боли – депрессия» и предполагается уникальная предсказательная роль компонентов этой триады, индуцирующих друг друга по «порочному кругу» в развитии инвалидности, и высокая значимость этих факторов для разработки ее профилактики [34, 35]. Изучение тяжести инсомний, качества сна и последствий его нарушения у пожилых лиц с ОА КС показало, что индивидуальные убеждения в отношении сна играют даже большую роль, чем депрессия и боль, а в качестве наилучшего предиктора его нарушений выступает не столько депрессия, сколько такой симптом, как утомляемость [36], который хотя и не столь специфичен, но, как известно, сам по себе является одним из основных признаков депрессии. Y. Shimura и соавт. [37], G.A. Hawker и соавт. [38], характеризуя нарушения сна и предикторы его ухудшения у больных ОА, также говорят не о депрессии, а об утомляемости. Описаны и некоторые этнические особенности депрессивных расстройств у больных ОА. Так H. Achn и соавт. [39] установили, что, по сравнению с бе-

лыми американцами, американцы азиатского происхождения (корейцы, китайцы, японцы) имеют более выраженную депрессивную симптоматику, а также большую чувствительность к боли, индуцированной температурными и механическими раздражителями, что существенно влияет на формирование клинической картины в целом. Депрессия препятствует эффективному обезболиванию при ОА КС [40], и у половины больных ОА крупных суставов (КС и ТБС) адекватно контролировать боль, к сожалению, не удается [41]. Депрессия является актуальной проблемой в хирургии. При обследовании 475 больных, которым проводилось оперативное лечение по поводу ОА КС и ТБС, депрессия выявлена у 12,2% [42]. О неудовлетворительных результатах эндопротезирования КС сообщают 10–25% больных; это пациенты с депрессивной симптоматикой и особенно с соматизацией функциональных нарушений, которым необходимы ранняя предоперационная диагностика и коррекция психических расстройств [43]. К. Dhurve и соавт. [44] сообщают о 8% больных, не удовлетворенных результатами эндопротезирования КС. У этих пациентов, помимо выраженного болевого синдрома, отмечались более высокий уровень депрессии и снижение внутреннего локуса контроля. По данным L.Y. Wong и соавт. [45], 39% из 115 пациентов ортопедической клиники имели психические расстройства тревожно-депрессивного спектра, в связи с чем их учет и диагностика с помощью опросников (например, HADS) являются оправданными. Оказалось, что предоперационная тревога и депрессия — важный предиктор, который в 6 раз повышает риск неудовлетворительных результатов; это вдвое больше, чем глубокая протезная инфекция [46, 47]. В то же время, по данным С.Н. Cho и соавт. [48], предоперационная депрессия и тревога не являются безоговорочными предикторами плохого послеоперационного исхода; само по себе эндопротезирование дает прекрасные шансы на улучшение психологического статуса и качества жизни. Психологические особенности следует обязательно учитывать при выборе тактики лечения ОА КС и ТБС, наряду с жизненными обстоятельствами и социальными факторами [49–52], хотя в некоторых рекомендациях по фармакологическим и нефармакологическим средствам лечения ОА соответствующие виды терапии относятся не к «настоятельно рекомендуемым», а к «условно рекомендуемым» [53]. Данные, свидетельствующие о депрессии как независимом предикторе результатов артропластики, получены и в отношении плечевых суставов [54]. Тревно-депрессивная симптоматика отмечается не только при поражении крупных суставов. У каждого четвертого пациента с ОА кистей выявляется эстетический дискомфорт, у каждого седьмого-восьмого — ежедневные затруднения, связанные с нарушением функции, что ассоциируется с наличием депрессивной симптоматики и негативных переживаний [55], а почти у 40% больных с hallux valgus наблюдалась депрессия, выраженность которой коррелировала со степенью ОА и наличием двустороннего поражения [56].

Определение наличия и степени выраженности аффективных расстройств имеет существенное значение для оценки результатов лечебно-реабилитационных мероприятий. На основании обобщенных данных пяти 6-недельных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых пострегистрационных исследований показано [57], что терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — ибупрофе-

ном, напроксеном, целебрексом — обеспечивает тенденцию к уменьшению симптомов депрессии. По-видимому, это опосредованный противовоспалительный эффект. Положительная динамика показателей депрессии у больных ОА зафиксирована и в процессе физической реабилитации [58], что соответствует данным G. Kelley и K. Kelley [59] и проведенному ими позднее [60] метаанализу 29 рандомизированных контролируемых исследований, в которых наблюдались 2449 пациентов с различными ревматическими заболеваниями, включая ОА. Ожидание благоприятных результатов от физических упражнений ассоциируется с полученным от них хорошим эффектом и меньшей выраженностью депрессии [61]. В то же время L. Geneen и соавт. [62], анализируя Кохрановские обзоры, отмечают низкое качество доказательств эффективности физической активности и физических упражнений при хронической боли (безусловно влияющей на качество жизни), в том числе и потому, что в подавляющем большинстве работ соответствующие мероприятия ограничивались менее чем одним годом наблюдения. Авторы указывают на необходимость дальнейших исследований. Н.Г. Sahin и соавт. [63] предлагают водные упражнения, направленные на тренинг сердечно-сосудистой системы и одновременно влияющие на тревожно-депрессивную симптоматику у больных ОА КС. По-видимому, в значительной степени с психологическими эффектами связано влияние различных альтернативных методик, ценность которых периодически обсуждается в литературе [64, 65], в том числе акупунктуры, эффект которой на хроническую боль и депрессию Н. MacPherson и соавт. [66] считают доказанным. N. Veronese и соавт. [67] сообщают о благоприятном влиянии средиземноморской диеты на качество жизни больных ОА, в том числе на депрессию.

Несмотря на признание роли депрессивных расстройств в развитии и формировании клинической картины ОА, данных о результатах терапии больных ОА с указанной коморбидной патологией недостаточно и они не всегда однозначны. Р. Agarwal и соавт. [68] провели ретроспективный анализ результатов обследования 647 лиц, страдающих ОА и клинически явной депрессией. Выделены три модели лечения депрессии: 1) отсутствие лечения; 2) использование только антидепрессантов; 3) комбинированная терапия (антидепрессанты + психотерапия). Частота этих моделей составила соответственно 13,0; 67,8 и 19,2%. Однако проанализировать детально подходы к формированию этих подгрупп и результаты в них не представилось возможным из-за большого количества различных дополнительных факторов. Видимо, поэтому не выявлено каких-то существенных различий в эффективности дулоксетина, НПВП и опиоидов у больных ОА, применявших их после неэффективного приема ацетаминофена. V. Myers и соавт. [69], которые представили эти данные на основании анализа англоязычных работ, указывают на возможные ошибки, связанные с индивидуальными характеристиками больных. Действительно, персонифицировать терапию бывает сложно, когда налицо огромное количество факторов, составляющих конкретную биопсихосоциальную модель, когда требуются мультидисциплинарные подходы с учетом разных психологических профилей, например таких, какие предлагают Y. Cruz-Almedia и соавт. [70], выделившие 4 кластера среди 149 больных ОА КС: 1) чрезмерный оптимизм с низкой негативной аффективностью, низким уровнем боли/бессонницы, агрессивности

и депрессивности; низкой чувствительностью к механическому давлению и тепловой боли; 2) низкий позитивный эффект с высокой соматической реактивностью, средним уровнем боли/бессонницы; 3) высокий уровень боли/бессонницы с низким оптимизмом; 4) наиболее высокий уровень болевой бессонницы, негативные аффекты, депрессия и агрессия, высокий уровень чувствительности к механическим и термическим раздражителям с тенденцией к повышенной чувствительности центральной нервной системы (сенситизации). Несмотря на не всегда однозначные данные, в целом значение антидепрессантов все же не оспаривается [68]: с точки зрения психиатра, терапия депрессивных расстройств без антидепрессантов сомнительна. С другой стороны, при этом следует иметь в виду данные W.H. Lo-Giganic и соавт. [71], установивших в 4-летнем наблюдении за более чем 4 тыс. пациентов с ОА КС или риском его развития повышенный риск повторных падений на фоне употребления антидепрессантов или опиоидов, что требует осмотристельности при их назначении. Возможности психологического вмешательства для больных ОА изучены не в полной мере, отрицать его роль не представляется возможным. Внешние стрессовые условия — важный фактор для учета этих возможностей. М.С. Davis и соавт. [72] подчеркивают, что для больных с хронической болью и депрессией характерны плохое регулирование настроения и стресса, связанных с болью. Они показали, что недепрессивные женщины «восстанавливаются» при любом настроении, в то время как депрессивные — только в позитивном состоянии настроения (заметим, если такового удастся достичь медикаментозно или, что менее вероятно, иным методом). Психологическая проблема ОА еще и в том, что это хронически болезненный, неизлечимый процесс. Учитывая это и наблюдая в течение 2 лет 199 пожилых пациентов с ОА, N.G. Regier и соавт. [73] утверждают, что решающее значение для них могут иметь стереотипы поведения, адаптирующие к реалиям жизни. Ими выделено пять вариантов стратегии адаптации: стоицизм, переориентация, решение проблем, принятие желаемого за действительное, эмоционально-ориентированная адаптация. И хотя стили поведения сравнительно устойчивы, следует попытаться указать на неадаптивные стратегии и поощрять более адаптивные. В связи с этим следует коснуться публикации С.Р. Boot и соавт. [74], в которой приводятся данные о факторах, важных для участия в работе

лиц старших возрастных групп (58–65 лет), страдающих тремя хроническими заболеваниями: депрессией, сердечно-сосудистой патологией и ОА. Авторы анализировали трехлетние предикторы оплачиваемой работы у 239 пациентов с указанными заболеваниями, используя регрессионный анализ. Этими факторами были: основная (постоянная) работа, мужской пол, более молодой возраст, наличие партнера на работе, лучшее душевное и физическое здоровье, более высокая квалификация. И хотя большинством факторов, важных для трудоспособности, были общими для всех трех хронических заболеваний, качественный анализ позволил установить, что контекст для депрессии, выявляемый в интервью, различался. При депрессии и сердечно-сосудистых заболеваниях работа давала цель в жизни и расширение социальных контактов. Участие в работе ощущалось как исключительная необходимость только для больных депрессией. Следует отметить, что, несмотря на ограничения физической активности, те больные, которые могут (сами или с помощью специалиста по лечебной физкультуре) поддерживать достаточный ее уровень, тем самым могут снижать вероятность депрессии и способствовать повышению качества жизни и функциональных возможностей, что было продемонстрировано на примере гериатрических пациентов с ОА КС [75].

Как видно из представленного обзора, не все рассмотренные вопросы изучены достаточно; не по всем имеются вполне четкие представления и однозначные ответы на вытекающие запросы практики; требуются дальнейшие широкомасштабные исследования. Ясно одно: все практические аспекты проблемы ОА — диагностические, прогностические и лечебно-реабилитационные — следует рассматривать с учетом возможности наличия у больного коморбидных аффективных (депрессивных) расстройств.

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

- Kapidzic-Basic N, Kikanovic S, Hotic-Hadziefendic A, Džananovic D. [Changes in social relations as a consequence of rheumatoid arthritis and osteoarthritis]. *Reumatizam*. 2013;60(1):42-6 (In Croat.).
- Алексеев ЕЮ. Тревожно-депрессивные расстройства у больных первичным остеоартрозом. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;(7):70-1 [Alekseenko EYu. Anxiety and depressive disorders in patients with primary osteoarthritis. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal (Irkutsk)*. 2014;(7):70-1 (In Russ.)].
- Попов АА, Изможерова НВ, Гаврилова ЕИ и др. Влияние коморбидной депрессии на качество жизни женщин в климактерии, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Российский семейный врач. 2008;12(1):47-50 [Popov AA, Izmojerova NV, Gavrilova EI, et al. The effect of comorbid depression on the quality of life of women in menopause, suffering from osteoarthritis of the knee joints. *Rossiskiy Semeiny Vrach*. 2008;12(1):47-50 (In Russ.)].
- Stubbs B, Aluko Y, Myint PK, Smith TO. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):228-35. doi: 10.1093/ageing/afw001. Review.
- Wong ST, Manca D, Barber D, et al. The diagnosis of depression and its treatment in Canadian primary care practices: an epidemiological study. *CMAJ Open*. 2014 Oct 1;2(4):E337-42. doi: 10.9778/cmajo.2014005
- Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev*. 2017 Aug;37:53-68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003. Epub 2017 May 13. Review.
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553-61 [Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of progressing for knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553-61 (In Russ.)].

8. Pereira D, Severo M, Barros H, et al. The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Jul 22;14:214. doi: 10.1186/1471-2474-14-214
9. Rathbun AM, Yau MS, Shardell M, et al. Depressive symptoms and structural disease progression in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol.* 2017 Jan;36(1):155-63. doi: 10.1007/s10067-016-3495-3
10. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Association between lower limb osteoarthritis and incidence of depressive symptoms: data from the osteoarthritis initiative. *Age Ageing.* 2017 May 1;46(3):470-6. doi: 10.1093/ageing/afw216
11. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Mitochondrial genetic haplogroups and depressive symptoms: A large study among people in North America. *J Affect Disord.* 2017 Aug 1;217:55-9. doi: 10.1016/j.jad.2017.03.069
12. Rayahin JE, Chmiel JS, Hayes KW, et al. Factors associated with pain experience outcome in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Dec;66(12):1828-35. doi: 10.1002/acr.22402
13. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 May;22(5):622-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009
14. Tan V, Jinks C, Chew-Graham C, et al. The triple whammy anxiety depression and osteoarthritis in long-term conditions. *BMC Fam Pract.* 2015 Oct 14;16:163. doi: 10.1186/s12875-015-0346-2
15. Askxn A, Ozkan A, Tosun A, et al. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017 Mar;33(3):152-8. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.007
16. Sharma A, Kudesia P, Shi Q, Gandhi R. Anxiety and depression in patients with osteoarthritis: impact and management challenges. *Open Access Rheumatol.* 2016 Oct 31;8:103-13. doi: 10.2147/OARRR.S93516
17. Castrejon I, Chua JR, Pincus T. A RheuMetric physician checklist to quantitate levels of inflammation, damage and distress on 0-10 visual analogue scales. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):21-5. Epub 2017 Sep 28. Review.
18. Ferreira AH, Godoy PB, Oliveira NR, et al. Investigation of depression, anxiety and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Sep Oct;55(5):434-8. doi: 10.1016/j.rbr.2015.03.001
19. Zdanovec A. Capsule commentary on Agarwal et al., Healthcare Expenditures Associated with Depression among Individuals with Osteoarthritis: Post-Regression Linear Decomposition Approach. *J Gen Intern Med.* 2015 Dec;30(12):1851. doi: 10.1007/s11606-015-3479-z
20. Agarwal P, Sambamoorthi U. Healthcare expenditures associated with depression among individuals with osteoarthritis: post-regression linear decomposition approach. *J Gen Intern Med.* 2015 Dec;30(12):1803-11. doi: 10.1007/s11606-015-3393-4
21. Wagner CJ, Metzger FG, Sievers C, et al. Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. *J Affect Disord.* 2016 Mar 15;193:257-66. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.068
22. Quach L, Yang FM, Berry SD, et al. Depression, antidepressants, and falls among community-dwelling elderly people: the MOBILIZE Boston study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Dec;68(12):1575-81. doi: 10.1093/Gerona/git084
23. Kvelde T, McVeigh C, Toson B, et al. Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013 May;61(5):694-706. doi: 10.1111/jgs.12209
24. Ozcakar S, Raif SL, Sivrioglu K, Kucukcakar N. Relationship between radiological Severity and clinical and psychological factors in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2011 Dec;30(12):1521-6. doi: 10.1007/s10067-011-1768-4
25. White DK, Neogi T, Nguyen US, et al. Trajectories of functional decline in knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology (Oxford).* 2016 May;55(5):801-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev419
26. White DK, Neogi T, Zhang Y, et al. Association of slow gait speed with trajectories of worsening depressive symptoms in knee osteoarthritis: An observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Feb;69(2):209-15. doi: 10.1002/acr.22928
27. White DK, Tudor-Locke C, Zhang Y, et al. Prospective change in daily walking over 2 years in older adults with or at risk of knee osteoarthritis: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Feb;24(2):246-53. doi: 10.1016/j.joca.2015.08.004
28. Lee AC, Driban JB, Price LL, et al. Responsiveness and minimally important differences for 4 patient-reported outcomes measurement information system short forms: physical function, pain interference, depression, and anxiety in knee osteoarthritis. *J Pain.* 2017 Sep;18(9):1096-110. doi: 10.1016/j.jpain.2017.05.001
29. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med.* 2016 Apr;4(7):133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48
30. Van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M, et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Apr;23(4):544-9. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.006
31. Lincoln N, Moreton B, Turner K, Walsh D. The measurement of psychological constructs in people with osteoarthritis of the knee: a psychometric evaluation. *Disabil Rehabil.* 2017 Feb;39(4):372-84. doi: 10.3109/09638288.2016.1146356
32. Mesci N, Mesci E, Külcü DG. Association of neuropathic pain with ultrasonographic measurements of femoral cartilage thickness and clinical parameters in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci.* 2016 Aug;28(8):2190-5. doi: 10.1589/jpts.28.2190
33. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Sep;21(9):1236-42. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.023
34. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Mar;67(3):358-65. doi: 10.1002/acr.22459
35. Hawker GA, Gignac MA, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Oct;63(10):1382-90.
36. Tang HJ, McCurry SM, Pike KC, et al. Differential predictors of nighttime and daytime sleep complaints in older adults with comorbid insomnia and osteoarthritis pain. *J Psychosom Res.* 2017 Sep;100:22-28. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.020. Epub 2017 Jul 1.
37. Shimura Y, Kurosawa H, Sugawara Y, et al. The factors associated with pain severity in patients with knee osteoarthritis vary according to the radiographic disease severity: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Sep;21(9):1179-84. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.014
38. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, et al. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Nov;18(11):1365-71. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.002
39. Ahn H, Weaver M, Lyon D, et al. Depression and pain in asian and white americans with knee osteoarthritis. *J Pain.* 2017 Oct;18(10):1229-36. doi: 10.1016/j.jpain.2017.05.007
40. Monaghan PG, Peloso PM, Everett SV, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Feb;54(2):270-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332
41. Laires PA, Lains J, Miranda LC, et al. Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 May-Jun;57(3):229-37. doi: 10.1016/j.rbre.2016.11.005
42. Gandhi R, Zywił MG, Mahomed NN, Perruccio AV. Depression and the overall burden of painful joints: An examination among individuals undergoing hip and knee replacement for osteoarthritis. *Arthritis.* 2015;2015:327161. doi: 10.1155/2015/327161

43. Bierke S, Häner M, Petersen W. Influence of somatization and depressive symptoms on the course of pain within the first year after uncomplicated total knee replacement: a prospective study. *Int Orthop*. 2016 Jul;40(7):1353-60. doi: 10.1007/s00264-015-3105-z
44. Dhurve K, Scholes C, El-Tawil S, et al. Multifactorial analysis of dissatisfaction after primary total knee replacement. *Knee*. 2017 Aug;24(4):856-62. doi: 10.1016/j.knee.2017.04.005
45. Wong LY, Yiu RL, Chiu CK, et al. Prevalence of psychiatric morbidity in chinese subjects with knee osteoarthritis in a Hong Kong Orthopaedic Clinic. *East Asian Arch Psychiatry*. 2015 Dec;25(4):150-8.
46. Ali A, Sundberg M, Robertsson O, et al. Dissatisfied patients after total knee arthroplasty: a registry study involving 114 patients with 8-13 years of followup. *Acta Orthop*. 2014 Jun;85(3):229-33. doi: 10.3109/17453674.2014.916487
47. Ali A, Lindstrand A, Sundberg M, Flivik G. Preoperative anxiety and depression correlate with dissatisfaction after total knee arthroplasty: A prospective longitudinal cohort study of 186 patients, with 4-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):767-70. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.033. Epub 2016 Sep 3.
48. Cho CH, Song KS, Hwang I, et al. Changes in psychological status and health-related quality of life following total shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Jun 21;99(12):1030-5. doi: 10.2106/JBJS.16.00954
49. Tuszyńska-Bogucka W, Saran T, Jurkowska B, Dziaduch W. Psychosocial generalised resistance resources and clinical indicators of patients suffering from osteoarthritis at the Institute of Rural Health in Lublin, Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(2):380-4. doi: 10.5604/12321966.1152098
50. Benz T, Angst F, Lehmann S, Aeschlimann A. Association of the sense of coherence with physical and psychosocial health in the rehabilitation of osteoarthritis of the hip and knee: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 May 4;14:159. doi: 10.1186/1471-2474-14-159
51. Smink AJ, Dekker J, Vliet Vlieland TP, et al. Health care use of patients with osteoarthritis of the hip or knee after implementation of a stepped-care strategy: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66(6):817-27. doi: 10.1002/acr.22222
52. MacKay C, Webster F, Venkataraman V, et al. A prospective cohort study examining medical and social factors associated with engagement in life activities following total hip replacement. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jul;25(7):1032-9. doi: 10.1016/j.joca.2017.02.787
53. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr; 64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596. Review.
54. Werner BC, Wong AC, Chang B, et al. Depression and patient-reported outcomes following total shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017 Apr 19;99(8):688-95. doi: 10.2106/JBJS.16.00541
55. Liu R, Damman W, Beart-van de Voorde L, et al. Aesthetic dissatisfaction in patients with hand osteoarthritis and its impact on daily life. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(3):219-23. doi: 10.3109/03009742.2015.1079731
56. Lopez DL, Fernandez JM, Iglesias ME, et al. Influence of depression in a sample of people with hallux valgus. *Int J Ment Health Nurs*. 2016 Dec;25(6):574-8. doi: 10.1111/inm.12196
57. Iyengar RL, Gandhi S, Aneja A, et al. NSAIDs are associated with lower depression scores in patients with osteoarthritis. *Am J Med*. 2013 Nov;126(11):1017.e11-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.037
58. Kaczmarek M, Moneta P, Zytowski A, Niedzielski J. Symptoms of depression in elderly patients with osteoarticular diseases undergoing hospital rehabilitation. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2014 Nov-Dec;16(6):645-60. doi: 10.5604/15093492.1135126
59. Kelley GA, Kelley KS. Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease: a systematic review of meta-analyses. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 7;15:121. doi: 10.1186/1471-2474-15-121. Review.
60. Kelley GA, Kelley KS. Exercise reduces depressive symptoms in adults with arthritis: Evidential value. *World J Rheumatol*. 2016 Jul 12;6(2):23-9. doi: 10.5499/wjr.v6.i2.23
61. Marszalek J, Price LL, Harvey WF, et al. Outcome expectations and osteoarthritis: perceived benefits of exercise are associated with self-efficacy and depression. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):491-8. doi: 10.1002/acr.22969
62. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 24;4:CD011279. doi: 10.1002/14651858. CD011279.pub3. Review.
63. Sahin HG, Kunduracilar Z, Sönmez E, et al. Effects of two different aquatic exercises training on cardiopulmonary endurance and anxiety & depression scores with knee osteoarthritis patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 May;48(5 Suppl 1):S89. doi: 10.1249/01.mss.0000486768.88623.cd
64. Glickman-Simon R, Pettit J. Viscum album (mistletoe) for pancreatic cancer, electromagnetic field therapy for osteoarthritis, homeopathy for multidrug-resistant tuberculosis, vitamin D for depression, acupuncture for insomnia. *Explore (NY)*. 2015 May-Jun;11(3):231-5. doi: 10.1016/j.explore.2015.02.013
65. Glickman-Simon R, Schneider C. Homeopathy for depression, music for postoperative recovery, red yeast rice for high cholesterol, acupuncture for seasonal allergic rhinitis, and ginger for osteoarthritis. *Explore (NY)*. 2016 Jul-Aug;12(4):287-91. doi: 10.1016/j.explore.2016.04.015
66. MacPherson H, Vickers A, Bland M, et al. Acupuncture for chronic pain and depression in primary care: a programme of research. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Jan. Programme Grants for Applied Research.
67. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2016 Nov;104(5):1403-9. doi: 10.3945/ajcn.116.136390
68. Agarwal P, Pan X, Sambamoorthi U. Depression treatment patterns among individuals with osteoarthritis: a cross sectional study. *BMC Psychiatry*. 2013 Apr 22;13:121. doi: 10.1186/1471-244X-13-121
69. Myers J, Wielage RC, Han B, et al. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Mar 11;15:76. doi: 10.1186/1471-2474-15-76
70. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786-94.
71. Lo-Ciganic WH, Floden L, Lee JK, et al. Analgesic use and risk of recurrent falls in participants with or at risk of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Sep;25(9):1390-8. doi: 10.1016/j.joca.2017.03.017
72. Davis MC, Thummala K, Zautra AJ. Stress-related clinical pain and mood in women with chronic pain: moderating effects of depression and positive mood induction. *Ann Behav Med*. 2014 Aug;48(1):61-70. doi: 10.1007/s12160-013-9583-6
73. Regier NG, Parmelee PA. The stability of coping strategies in older adults with osteoarthritis and the ability of these strategies to predict changes in depression, disability, and pain. *Aging Ment Health*. 2015;19(12):1113-22. doi: 10.1080/13607863.2014.1003286
74. Boot CR, de Kruif AT, Shaw WS, et al. Factors important for work participation among older workers with depression, cardiovascular disease, and osteoarthritis: A mixed method study. *J Occup Rehabil*. 2016 Jun;26(2):160-72. doi: 10.1007/s10926-015-9597-y
75. Mesci E, Icagasioglu A, Mesci N, Turgut ST. Relation of physical activity level with quality of life, sleep and depression in patients with knee osteoarthritis. *North Clin Istanbul*. 2015 Dec 25;2(3):215-21. doi: 10.14744/nci.2015.95867

Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии

Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А.

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

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

Контакты: Юрий Александрович Олюнин;
olyunin@mail.ru

Contact:
Yuri Olyunin;
olyunin@mail.ru

Поступила 11.12.17

Рекомендации по ведению больных ревматоидным артритом (РА) предусматривают усиление терапии при недостаточной ее эффективности; в то же время при успешном достижении поставленной цели может обсуждаться вопрос о снижении интенсивности лечения. В рекомендациях EULAR предусматривается возможность уменьшения дозы и даже отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), особенно при проведении сочетанной терапии ГИБП и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако стратегия такого изменения терапии еще недостаточно четко определена. В данном обзоре мы хотели бы затронуть вопрос, касающийся не раннего, а развернутого РА у больных с необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, длительно получающих БПВП и/или ГИБП. При достижении ремиссии решить вопрос о возможности снижения дозы или отмены препарата в таких случаях бывает сложнее, чем при раннем РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты; лечение; ремиссия.

Для ссылки: Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106.

STRATEGY FOR DOSE REDUCTION AND DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS REMISSION

Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.

Guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) envisage that its therapy should be intensified if it is insufficiently effective; at the same time, reduction of its intensity of treatment may be discussed when the set goal has been successfully achieved. The EULAR guidelines allow for dose reduction and even discontinuation of biological agents (BAs), especially when performing combination therapy with BAs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). However, the strategy for this therapy change has not yet been sufficiently clearly defined. In this review, we would like to raise an issue regarding frank rather than early RA in patients with irreversible changes of the locomotor apparatus, who have received DMARDs and/or BAs for a long time. When remission is achieved, it is more difficult to reduce the dose of the drug or discontinue the latter in these cases than in early RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; disease-modifying antirheumatic drugs; treatment; remission.

For reference: Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):99-106 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-99-106>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся развитием эрозивного полиартрита и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Считается, что ранняя активная терапия, основанная на использовании базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат (МТ), может существенно изменить прогноз заболевания [2]. Широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило улучшить качество медицинской помощи больным РА при недостаточной эффективности БПВП, замедлить прогрессирование болезни, а в некоторых случаях — достичь полной ремиссии [3]. В настоящее время в ревматологическую практику активно внедряется принцип «лечения до достижения цели» (Treat to target), который предусматривает раннее назначение эффективной терапии и своевременную ее коррекцию с учетом динамики количественных показателей воспалительной активности, с тем чтобы добиться ремиссии или низкой активности

заболевания в течение 6 мес от постановки диагноза [4]. Понятие «пожизненная терапия» при РА было выделено в связи с возможностью развития обострения болезни при отмене БПВП [5]. В настоящее время применение ГИБП позволяет у многих больных достичь низкой активности заболевания и в ряде случаев длительной ремиссии РА, однако вопрос «снижения дозы/отмены» применяемого препарата для оптимизации соотношения «безопасность/риск обострения», а также «стоимость/эффективность» данных медикаментов остается предметом дискуссий [6–8].

Рекомендации по ведению больных РА предусматривают усиление терапии при недостаточной ее эффективности, в то же время при успешном достижении поставленной цели может обсуждаться вопрос о снижении интенсивности лечения [8–10]. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) предусматривается возможность уменьшения дозы и даже отмены ГИБП, особенно при проведении сочетанной терапии ГИБП и БПВП [11, 12]. Однако стратегия та-

кого изменения терапии еще недостаточно четко определена. Мы пока не можем однозначно решить:

- когда и как оптимизировать терапию ГИБП;
- какие существуют факторы риска обострения;
- как организовать мониторинг пациентов, у которых проводится снижение дозы.

Многие авторы попытались ответить на эти вопросы (табл. 1 и 2).

В данном обсуждении мы хотели бы затронуть вопрос, касающийся не раннего, а развернутого РА у больных с необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, длительно получающих БПВП и/или ГИБП. При достижении ремиссии решить вопрос о возможности снижения дозы или отмены препарата в таких случаях бывает сложнее, чем при раннем РА.

Стратегии снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Отмена

О. Bloсq и соавт. [13] в открытом проспективном исследовании оценили когорту больных РА в стадии ремиссии (DAS28 <2,6), которые получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) — ИНФ в дозе 3 мг/кг, ЭТЦ по 50 мг/нед, АДА 40 мг раз в 2 нед или меньше. Эти препараты отменяли, если пациент находился в ремиссии >6 мес на фоне их применения при отмене нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и снижении дозы глюкокортикоидов (ГК) до 5 мг/сут. При обострении (DAS28 >3,2) возобновлялось применение ингибиторов

Таблица 1 Исследования, посвященные изучению результатов полной отмены ГИБП при РА в стадии ремиссии

Источник (исследование)	Тип исследования	ГИБП	Длительность РА, годы, среднее значение	Длительность терапии ГИБП	Критерии отмены терапии ГИБП	Число пациентов	Ремиссия через год после отмены ГИБП, %
О. Brocq и соавт., 2009 [13]	Наблюдательное проспективное	ИНФ АДА ЭТЦ	11,3	40 мес	DAS28 <2,6 ≥6 мес	21	25
Y. Tanaka и соавт., 2010 [14] (RRR)	То же	ИНФ	5,9	≥24 нед	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	102	43
Y. Tanaka и соавт., 2015 [15] (HONOR)	« «	АДА	7	8–44 мес	DAS28 <2,6 ≥6 мес	52	48
K. Chatzidionysiou и соавт., 2016 [16] (ADMIRE)	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «продление АДА»)	АДА	8	Нет данных	DAS28 <2,6 ≥3 мес	15	13
J. Smolen и соавт., 2015 [17] (CERTAIN)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЦЗП	4,5	24 нед	CDAI ≤2,6 ≥6 мес	17	17 ^a
K. Yoshida и соавт., 2016 [18]	Наблюдательное ретроспективное	ГИБП	6	Нет данных	CDAI ≤2,8 ≥1 визит	46	33
J. Smolen и соавт., 2013 [19] (PRESERVE)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЭТЦ	7,3	>36 нед	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	200	43
R. van Vollenhoven и соавт., 2015 [20] (DOSERA)	То же	ЭТЦ	12	2,9 года	DAS28 ≤3,2 ≥11 мес	23	13
T. Takeuchi и соавт., 2015 [24] (ORION)	Наблюдательное проспективное	АБЦ	9,6	>37 мес	DAS28-CPB <2,3 >6 мес	34	41
L. Aguilar-Lozano и соавт., 2013 [25]	То же	ТЦЗ	14	Нет данных	DAS28 ≤2,6 >6 мес	45	44
N. Nishimoto и соавт., 2014 [26] (DREAM)	Наблюдательное открытое	ТЦЗ	7,8	4 года	DAS28 ≤3,2 >6 мес	187	7
T. Huizinga и соавт., 2015 [28] (ACT-RAY)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ТЦЗ	Нет данных	1 год	DAS28 <2,6 >3 мес	238	16
M. Moghadam и соавт., 2016 [29]	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «поддержание терапии»)	ГИБП	11	>1 года	DAS28 <3,2 >6 мес	531	49
Е.Л. Лучихина и соавт., 2016 [31]	Открытое наблюдательное	АДА ЦЗП АБЦ	7 мес	>24 мес	DAS28 <2,6 >6 мес	78	38,5

Примечание. ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ЦЗП – цертолизумаб пэгол, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, ^a – результаты через 28 нед.

Таблица 2 Работы по снижению дозы ГИБП при РА в стадии ремиссии

Источник (исследование)	Тип исследования	ГИБП	Стратегия	Длительность РА, годы, среднее значение	Длительность терапии ГИБП	Критерии снижения терапии ГИБП	Число пациентов	Ремиссия через год после снижения ГИБП, %
A. van der Maas и соавт., 2012 [21]	Наблюдательное проспективное	ИНФ	Снижение дозы на 25; 50; 75 или 100%	12	5,6 года	DAS28 <3,2 >6 мес	51	45 (полная отмена – 16)
J. Smolen и соавт., 2013 [19] (PRESERVE)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЭТЦ	Снижение дозы на 50%	6	>9 мес	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	202	79
R. van Vollenhoven и соавт., 2015 [20] (DOSERA)	То же	ЭТЦ	То же	17	4 года	DAS28 ≤3,2 ≥11 мес	27	44
B. Fautrel и соавт., 2015 [22] (STRASS)	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «поддержание терапии ГИБП»)	АДА ЭТЦ	Снижение с учетом динамики активности	8	≥1 года	DAS28 ≤2,6 ≥6 мес и без структурных поражений ≥1 года	64	Интервал – 36; полная отмена – 39
N. van Herwaarden и соавт., 2015 [23] (DRESS)	То же	АДА ЭТЦ	То же	10	3,5 года	DAS28 ≤2,6 ≥6 мес	121	Интервал – 43; полная отмена – 20 ⁶
J. Haschka и соавт., 2015 [30] (RETRO)	« «	ГИБП БПВП	Снижение на 50%, или 50%, далее – 100%	5	Нет данных	DAS28 <2,6 >6 мес	63	50% – 61 50/100% – 48

Примечание. ⁶ – результаты через 18 мес.

ФНОα. У 21 пациента лечение было полностью прекращено. Средняя длительность заболевания составляла 11,3 года, продолжительность лечения ингибиторами ФНОα – в среднем 40,3 мес. После 12 мес наблюдения у 75% из 20 пациентов (один пациент скоропостижно скончался) отмечено обострение.

В мультицентровом проспективном исследовании RRR (Remission induction by Remicade in RA) оценивалась динамика активности РА после отмены ИНФ, назначавшегося при неэффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ в сочетании с другими синтетическими БПВП [14]. 114 пациентов, получавших ИНФ (3 мг/кг раз в 8 нед) в сочетании с МТ (в среднем 7,7 мг/нед), достигли низкой активности, сохранявшейся >6 мес (DAS28 <3,2), что позволило полностью отменить ИНФ, после чего 102 пациента наблюдались в течение 1 года. Средняя продолжительность заболевания составила 5,9 года. Через год после начала наблюдения у 56 (55%) пациентов сохранялась низкая активность, а у 46 (43%) – отмечена полная ремиссия (DAS28 <2,6) на фоне монотерапии МТ. У 46 больных такая терапия не обеспечивала сохранение низкой активности или ремиссии РА. В течение года общий счет Шарпа увеличивался в среднем на 0,3 при сохранении достигнутого эффекта и на 1,6 при повышении активности РА.

В многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование HONOR (Humira Discontinuation without Functional and Radiographic Damage Progression Following Sustained Remission), проведенное японскими авторами, было включено 197 пациентов с активным прогрессирующим РА со средней длительностью заболевания около 7 лет и недостаточной эффективностью МТ и/или других БПВП [15]. Проводилась терапия АДА (40 мг/2 нед) и МТ. Была предложена отмена АДА тем пациентам, которые находились в ремиссии ≥6 мес (DAS28 <2,6) без применения ГК или НПВП со стабильной дозой МТ (в среднем – 9,3 мг/нед).

Согласились отменить ГИБП 52 из 75 пациентов (а 23 продолжали терапию АДА), и 47 больных наблюдались в течение 12 мес после отмены АДА. Через 12 мес 48% из них находились в ремиссии по DAS28. Индекс DAS28 ≤1,9 при отмене ГИБП был ассоциирован с длительной ремиссией. Уменьшение интенсивности терапии не коррелировало с риском значительного структурного прогрессирования: через год при сохранении ремиссии или низкой активности заболевание не прогрессировало, при более высокой активности наблюдалась достоверная отрицательная динамика по данным рентгенографии.

В многоцентровое открытое рандомизированное исследование K. Chatzidionysiou и соавт. [16] был включен 31 пациент с РА в стадии ремиссии (DAS28 <2,6 в течение ≥3 мес), больные были разделены на две группы: с отменой АДА и без нее. Средняя продолжительность заболевания составила 8 лет, а средняя доза МТ – 20 мг/нед. При обострении (DAS28 ≥2,6 или ΔDAS >1,2) пациенты возобновляли терапию АДА. Основная задача заключалась в том, чтобы отследить на 28-й неделе долю больных в ремиссии в двух группах. У 5 (33%) пациентов в группе «отмены» и у 15 (94%) пациентов в группе, продолжавшей терапию АДА, сохранялась долговременная ремиссия. В последующем обострение наблюдалось в 80% случаев в группе «отмены» и в 50% – в группе с поддерживающей терапией.

Схожие результаты описаны в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CERTAIN (CERTolizumab pegol in the treatment of RA: remission INduction and maintenance in patients with low disease activity) [17]. В него были включены 194 пациента с низкой или умеренной активностью заболевания (6 < CDAI ≤16, при наличии двух и более припухших и болезненных суставов, СОЭ ≥28 мм/ч или СРБ >10 мг/л) и проводилась оценка терапии ЦЗП. В течение не менее 6 мес до включения проводилась моно- или комбинированная терапия БПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин). В течение 24 нед 96 больных получали

ЦЗП, 98 — плацебо (ПЛ). На 24-й неделе пациентам, у которых на 20-й и 24-й неделях была зафиксирована ремиссия ($\text{CDAI} < 2,8$) отменяли исследуемый препарат (ЦЗП или ПЛ) и продолжали наблюдение до 52-й недели. При обострении между 24-й и 50-й неделями пациентам назначалась терапия ЦЗП. На 52-й неделе ремиссия сохранялась только у 3 из 17 пациентов, у которых был отменен ЦЗП, и у 2 из 6 больных, получавших ранее ПЛ (средняя продолжительность заболевания — 4,5 года).

Интересны данные японских ученых, которые провели ретроспективное исследование частоты обострения при отмене ГИБП при средней продолжительности РА 6 лет [18]: 46 пациентов, находившихся на момент включения в ремиссии ($\text{CDAI} \leq 2,8$), были оценены через 1 и 2 года после отмены ГИБП, длительность применения которых не была указана. МТ в средней дозе 8 мг/нед получали 58% из них. Обострение регистрировалось, если возобновлялась терапия ГИБП, увеличивалась доза БПВП, назначались ГК перорально или значение CDAI превышало 2,8. Частота обострений составила 67% через год и 82% через 2 года.

J.S. Smolen и соавт. [19] в двойном слепом РКИ оценивали три стратегии терапии у 604 пациентов с РА (средняя продолжительность заболевания — 7,3 года, $\text{DAS28} \leq 3,2$ не менее 6 мес). В течение 6 мес периода открытой фазы исследования при терапии МТ и ЭТЦ 50 мг/нед пациенты были рандомизированы на три группы: поддерживающая терапия ЭТЦ + МТ, снижение дозы ЭТЦ (25 мг/нед) + МТ, отмена ЭТЦ и сохранение МТ. У 200 пациентов ЭТЦ был полностью отменен. Доза МТ составила от 15 до 25 мг/нед, но длительность предшествующей терапии ГИБП не была указана. Через год после рандомизации низкая активность заболевания сохранилась у 166 (82,6%) больных, получавших ЭТЦ в дозе 50 мг/нед, у 159 (79%) пациентов, которым ЭТЦ вводился по 25 мг/нед, и у 84 (42,6%) в группе, где использовался МТ в сочетании с ПЛ ($p < 0,0001$).

В двойном слепом РКИ DOSERA (Dose Reduction or Discontinuation of Etanercept in Methotrexate-Treated Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved a Stable Low Disease Activity-State) оценивались результаты снижения дозы и отмены ЭТЦ у пациентов с РА (средняя продолжительность заболевания — 12,3 года, и $\text{DAS28} \leq 3,2$ не менее 6 мес), которые получали ЭТЦ по 50 мг/нед ≥ 11 мес и МТ ≥ 14 мес [20]. После 8 нед постоянной терапии 73 пациента были рандомизированы на три группы: ЭТЦ 50 мг + МТ, ЭТЦ 25 мг + МТ, ПЛ + МТ; затем наблюдение было продолжено в течение 48 нед. При возникновении обострения дозу ЭТЦ увеличивали до 50 мг. У 87% больных в группе ПЛ + МТ в среднем после 6 нед наблюдения возникло обострение. Повторное назначение ЭТЦ в дозе 50 мг/нед в 91% случаев позволяло быстро добиться ремиссии или низкой активности болезни.

Снижение дозировки ингибиторов ФНО α

Уменьшение разовой дозы. А. Van der Maas и соавт. [21] одними из первых провели наблюдательное исследование прогрессивного снижения дозы ИНФ у 51 пациента с РА при $\text{DAS28} < 3,2$ более 6 мес. Длительность РА у них составляла ≥ 12 лет, и они получали ГИБП в среднем в течение 5,6 года. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Доза ИНФ снижалась на 25% по сравнению с исходной (3 мг/кг) каждые 8–12 нед с сохранением исходной частоты введе-

ния вплоть до полного прекращения терапии ИНФ или обострения у всех пациентов с РА (с индексом $\text{DAS} < 3,2$ более 6 мес). У 45% пациентов удалось снизить дозу в среднем до 60% от исходной, у 16% — полностью отменить ИНФ; 39% снизить дозу не удалось, и они продолжили терапию в прежней дозировке.

В исследовании J.S. Smolen и соавт. [19], описанное ранее, были включены 202 пациента, у которых доза ЭТЦ была снижена с 50 до 25 мг/нед. Средняя продолжительность заболевания составила 6,4 года. Через год у 79,1% больных сохранялась низкая активность заболевания. Также в этой группе стоит отметить структурные ухудшения, правда, они были статистически не значимы.

В исследовании DOSERA, описанном ранее, у 27 пациентов доза ЭТЦ была снижена до 25 мг, но прием МТ был продолжен [20]. Длительность заболевания составила 16,6 года, лечение ЭТЦ проводилось последние 3,7 года. Через 48 нед у 44% пациентов сохранялась ремиссия. Обострение возникало позже (в среднем через 36 нед), по сравнению с группой ПЛ (в среднем через 6 нед; $p < 0,001$).

Увеличение интервала между введениями препарата.

Целью открытого РКИ STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) было изучение результатов снижения дозировки ГИБП за счет прогрессивного увеличения интервала между инъекциями ЭТЦ (50 мг/нед) и АДА (40 мг/2 нед) по сравнению со стандартной схемой [22]. Такие пациенты не менее 1 года получали ингибиторы ФНО α в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (МТ или лефлуномид), находились в ремиссии ≥ 6 мес и не имели за последний год прогрессирования структурных изменений. У 73 больных терапия была продолжена по стандартной схеме, у 64 интервалы между введениями увеличивали на 50% каждые 3 мес под контролем индекса DAS2 в случае сохранения ремиссии. Всего было 4 ступени увеличения интервалов, где 4-я означала полную отмену препарата. Дозу не меняли в случае сохранения индекса $\text{DAS28} > 2,6$ и $\Delta \text{DAS28} \leq 0,6$; при $\text{DAS28} > 2,6$ и $\Delta \text{DAS28} > 0,6$ интервал вновь сокращали до предыдущего значения. Оценка DAS28 проводилась каждые 3 мес в течение 18 мес. Из 64 пациентов, которым увеличивали интервал между инъекциями, у 39,1% препарат был полностью отменен, а у 35,9% инъекции были продолжены с увеличенным интервалом (у 9% он был увеличен на одну, у 11% — на две и у 16% — на три ступени). У пациентов, которым были увеличены интервалы между введениями, рецидивы возникали чаще, чем у тех, кто продолжал лечение по прежней схеме (76,6 и 46,5% соответственно; $p = 0,0004$). Однако прогрессирование структурных изменений в этих группах не различалось.

Голландскими учеными проведено проспективное открытое РКИ DRESS (Dose REduction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors), в которое были включены пациенты с РА со средней продолжительностью заболевания 10 лет, находившиеся в состоянии ремиссии ≥ 6 мес ($\text{DAS28} < 2,6$) на фоне терапии АДА или ЭТЦ. Были сформированы две группы: в одной из них использовалась «классическая» схема применения ГИБП, в другой — трехступенчатое снижение дозы, которое предусматривало увеличение интервалов между инъекциями АДА до 3 нед, затем — до 4 нед с последующей отменой препарата. Интервалы между инъекциями ЭТЦ увеличивали до 10, затем до 15 дней, после чего препарат также отменялся [23]. Интер-

вал увеличивали каждые 3 мес после оценки статуса пациента. Всего 121 пациент был включен в группу снижения дозы после лечения ингибиторами ФНО α в среднем в течение 3,5 года. В 48% случаев ГИБП применялись в комбинации с МТ (15,8 мг/нед). В группу с «классической» схемой включили 59 пациентов. Оценка статуса выполнялась каждые 3 мес в течении 18 мес. При возникновении обострения в группе «снижения» больному можно было перейти на предыдущую ступень или использовать внутримышечные инъекции метилпреднизолона до окончания исследования. При анализе результатов лечения 119 пациентов не наблюдалось значимых различий по частоте обострения в группе «снижения» по сравнению с обычной схемой применения ЭТЦ и АДА (соответственно 12 и 10%). В группе «снижения» отмена ГИБП оказалась возможна в 20% случаев, в 43% удалось увеличить интервал между инъекциями, и в 37% лечение было продолжено по обычной схеме.

Снижение дозы или отмена других генно-инженерных биологических препаратов

Абатацепт

Результаты отмены АБЦ оценивались в открытом наблюдательном проспективном исследовании. Включен 51 больной в состоянии ремиссии (DAS28-СРБ <2,3), средняя продолжительность заболевания составляла 9,6 года, лечение АБЦ проводилось >2 лет в рамках II фазы исследования [24]. Через 52 нед после начала наблюдения среди 34 пациентов с полной отменой АБЦ ремиссия сохранялась в 41,2%, при продолжении лечения АБЦ — в 64,7% случаев.

Тоцилизумаб

Результаты применения ТЦЗ, назначавшегося при неэффективности ингибиторов ФНО α , одного или нескольких БПВП или МТ, изучались в наблюдательном открытом проспективном исследовании. Длительность терапии не уточнялась. Включено 45 пациентов с РА (длительность заболевания в среднем 14 лет), у которых на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и МТ была достигнута ремиссия (DAS28 $\leq$ 2,6). В этой группе ТЦЗ был отменен, а лечение МТ продолжено [25]. Через 1 год после отмены ТЦЗ ремиссия сохранялась у 44% пациентов.

В проспективном многоцентровом открытом исследовании DREAM была проанализирована частота сохранения ремиссии (DAS28 <2,6) или низкой активности заболевания (DAS28 <3,2) при отмене монотерапии ТЦЗ [26]. У 187 больных РА со средней длительностью заболевания 7,8 года и неэффективностью БПВП, включая МТ, проведена терапия ТЦЗ в среднем в течение 4 лет. Через год после полной отмены ТЦЗ лишь у 13% больных сохранялась низкая активность заболевания и у 7,5% — ремиссия по DAS28.

В двойное слепое РКИ АСТ-RAY были включены пациенты с активным РА на фоне применения МТ, которые разделены на две группы: комбинированная терапия МТ + ТЦЗ и ТЦЗ + ПЛ [27]. В течении 24 нед изучались переносимость и эффективность ТЦЗ. В дальнейшем, до 36-й недели, стратегия терапии адаптировалась к активности заболевания, которая контролировалась по DAS28. У пациентов, достигших ремиссии, допускалась полная отмена ТЦЗ после 52-й недели, при DAS28 <2,6 более 3 месяцев. Из 238 больных с полной отменой препарата у 200 (84%) наблюдалось обострение в течение последующего года [28].

М. Moghadam и соавт. [29] в открытом РКИ наблюдали 817 больных РА (средняя длительность заболевания составляла 11 лет), у которых не менее 6 мес сохранялась ремиссия или низкая активность болезни (DAS28 <3,2). Пациенты были рандомизированы на две группы: в первой проводилась поддерживающая терапия ГИБП (n=286), во второй — ГИБП отменялись (n=531). Через 1 год ремиссия или низкая активность сохранялась у 49% из тех больных, которым ГИБП был отменен, и у 78% продолжавших лечение ГИБП.

В проспективном РКИ RETRO у 101 больного РА оценивалась возможность снижения дозы и отмены БПВП и/или ГИБП при сохранении ремиссии (DAS28 <2,6) свыше 6 мес [30]. Больные были разделены на три группы: продолжение терапии; снижение дозировки на 50% (за счет уменьшения разовой дозы или увеличения интервала между введениями); снижение дозы на 50%, а далее полная отмена (при сохранении ремиссии >6 мес). Через год обострение констатировано у 15,8; 38,9 и 51,9% пациентов соответственно.

Таким образом, имеющийся на сегодняшний день опыт показывает, что в течение первого года после ослабления терапии у многих пациентов возникает обострение заболевания. При этом метод постепенного снижения дозы обычно дает более благоприятные результаты, чем резкая отмена препаратов, в особенности если снижение дозы или увеличение интервала между инфузиями производится с учетом динамики индекса DAS28 [31]. Важно и то, что при возобновлении терапии обычно происходит «полное восстановление» эффекта.

Отсутствие стандартизации проведения исследований не позволяет на сегодняшний день сравнить препараты группы ГИБП при их отмене.

Следуя рекомендациям EULAR, в стадии стойкой ремиссии необходимо постепенно снижать и отменять в первую очередь ГК, далее ГИБП и, наконец, БПВП [10, 11]. Требуется, чтобы ремиссия длилась не менее 6 мес. В настоящее время не существует единого общепринятого определения ремиссии. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и EULAR для подтверждения ремиссии предлагают использовать на выбор индекс CDAI, SDAI или определение ремиссии по четырем признакам. Однако на практике ремиссия зачастую определяется по индексу DAS28 <2,6, который используется для оценки активности и в российской классификации РА [32]. Французские врачи в устных выступлениях предлагают начать адаптацию дозы ГИБП у больного, если терапия РА проводилась $\geq$ 2 лет и персистирующая ремиссия длится как минимум 6 мес (DAS28 <2,6).

Предикторы обострения

Поиск маркеров — предикторов обострения при РА является актуальной проблемой. Так, например, значения индекса DAS28 >2,2 при иницировании отмены препарата, присутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) являются факторами риска обострения заболевания [14, 15, 22, 30]. Считается, что продолжение терапии БПВП после отмены ГИБП способствует сохранению ремиссии. Однако даже на фоне такой терапии частота обострений может быть очень высока.

N. Nashimoto и соавт. [26] отметили предикторную значимость уровня металлопротеиназы 3 (ММП3), интерлейкина 6 (ИЛ6) и низкой активности заболевания при от-

мене ТЦЗ. В 2013 г. был предложен индекс оценки активности заболевания — Multi-Biomarkers Disease Activity (MBDA) [33, 34]. Речь идет о создании коммерческого набора, включающего 12 биомаркеров (С-реактивный белок — СРБ, эритроцитарный фактор роста, ИЛ6, лептин, ММП1, ММП3, резистин, сывороточный амилоидный белок А, рецептор 1 ФНО α , сосудистую молекулу клеточной адгезии 1, фактор роста эндотелия сосудов А, хрящевой гликопротеин YKL40), который позволил бы разработать алгоритм для классификации активности РА по шкале от 0 до 100: низкая (<29), средняя (29–40) и высокая (>40). Позднее J. Rech и соавт. [35] показали, что наличие среднего или высокого значения MBDA в сочетании с АЦЦП, перед отменой или снижением дозы БПВП, позитивно коррелировало с риском развития обострения РА. Схожие данные получены в исследовании РОЕТ [36]. Однако в другом исследовании риск обострения не зависел от величины MBDA [37]. Возможно, значимую роль в данной работе сыграло введение ГК. В настоящее время еще не доказана рациональность применения MBDA в повседневной практике врача.

А.А. Новиков и соавт. [38] исследовали содержание 30 биомаркеров в сыворотке больных РА и здоровых доноров. Проведение многофакторного анализа полученного при этом материала позволило авторам выделить параметры, наиболее корректно отражающие уровень активности РА по DAS28. В их число вошли фактор роста фибробластов 2, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ15, ФНО α . Эти показатели были использованы при создании прогностической модели для оценки активности РА. По результатам ROC-анализа, данная модель обладает отличной диагностической эффективностью при дифференцировке высокой/средней активности РА от низкой.

Существенную помощь при определении риска обострения РА может оказать ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [39]. Изменения, обнаруженные при УЗИ, коррелировали с развитием обострения у 82 больных РА, находившихся в ремиссии (DAS28 <2,6) свыше 6 мес [40]. При выявлении признаков синовита в режиме серой шкалы или энергетического доплера (ЭД) в анализируемых 22 суставах (за исключением плечевых суставов, I плюснефалангового и межфалангового суставов) обострение возникало в среднем через год, а при отсутствии таких изменений — через 2,7 года. Таким образом, при решении вопроса об отмене или изменении терапии ГИБП целесообразно учитывать результаты УЗИ 28 суставов, которые исследуются при вычислении индекса DAS28 [41].

На конференции, посвященной применению ультразвуковых методов исследования при РА, большинство участников высказались за комбинированную оценку суставной патологии с использованием серой шкалы и ЭД для выявления воспалительных изменений суставов [42, 43]. В настоящее время нет единого подхода при изучении предикторной значимости инструментальных признаков синовита при РА [44]. Тем не менее выявление признаков синовита при УЗИ следует учитывать при решении вопроса о коррекции терапии.

Персистирующий отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) также можно рассматривать в качестве потенциального предиктора развития обострения [45]. Однако МРТ не применяли в исследованиях при изучении результатов отмены ГИБП.

Особенности мониторинга при изменении терапии генно-инженерными биологическими препаратами

В период уменьшения дозировки ГИБП контроль за пациентом должен быть таким же тщательным («tight control»), как и при первом назначении ГИБП [46]. При этом активность заболевания следует контролировать с использованием одного из суммарных индексов (DAS28, CDAI, SDAI) [47]. Необходимо учитывать, что минимальное или транзитное обострение заболевания не всегда является признаком неадекватной терапии ГИБП.

При отмене или уменьшении дозы ГИБП следует учитывать динамику рентгенологических изменений. Лишь в исследовании J.S. Smolen и соавт. [19] через год после начала наблюдения были выявлены значимые, но минимальные изменения индекса Шарпа при отмене ЭТЦ. Для оценки рентгенологического прогрессирования требуется довольно длительное наблюдение. Вероятно, использование УЗИ и/или МРТ суставов может обеспечить ценную дополнительную информацию, которая позволит более корректно решить вопрос об изменении терапии [48]. Однако для уточнения практической значимости этих методов требуются дополнительные исследования.

Важным вопросом является переносимость препарата. Так, риск развития инфекций является дозозависимым [49], но не всегда уменьшается при снижении дозы ГИБП. Добиться ремиссии на фоне применения ГИБП у пациентов с высоким риском инфекции, обусловленным применением ГИБП, очень затруднительно, и такие больные не включались в обсуждавшиеся выше исследования.

Заключение

В настоящее время достигнут существенный прогресс в разработке стратегии медикаментозного или немедикаментозного контроля активности РА. Безусловно, следует учитывать индивидуальный баланс «приемущества/риска» ГИБП, которые зависят от дозы и длительности применения выбранного препарата. Поиск минимальной поддерживающей и в то же время эффективной терапии обоснован и в связи с необходимостью оптимизации соотношения «стоимость/эффективность» ГИБП. Можно сделать вывод, что скорее следует снижать дозу или увеличивать интервал между введениями, нежели полностью отменять ГИБП, в особенности ингибиторы ФНО α . Чтобы избежать обострения, мониторинг таких пациентов необходимо проводить регулярно (не реже одного раза в 2–3 мес) и тщательно (учитывая клинические, лабораторные и инструментальные показатели). Будущие и проводимые в настоящее время исследования позволят лучше изучить стратегии модификации терапии ГИБП.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-71
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138-44 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144
- Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-73 [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-667-673
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
- Van Herwaarden N, den Broeder A, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010455. doi: 10.1002/14651858.CD010455.pub2
- Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
- Fautrel B, Verstappen S, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607-24. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.001
- Den Broeder A, van der Maas A, van den Bemt B. Dose de-escalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1801-3. doi: 10.1093/rheumatology/keq060
- 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.].
- Van Vollenhoven R. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1237-9. doi: 10.1136/ard.2009.111682
- Smolen J, Breedveld F, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Smolen J. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *EULAR Meeting*. 2016 [cited 2016 Jul 31. Available from: http://www.eular.org/clinical_affairs_initiatives.cfm].
- Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *J Bone Spine*. 2009;76:350-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.11.009
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286-91. doi: 10.1136/ard.2009.121491
- Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
- Chatzidionysiou K, Turesson C, Telemann A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016;2:e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133
- Smolen J, Emery P, Ferraccioli G, et al. Certolizumabpegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:843-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204632
- Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329
- Smolen J, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X
- Van Vollenhoven R, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:52-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205726
- Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt B, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200945
- Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:59-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206696
- Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten M, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomized controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389
- Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:683-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338
- Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz J, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069-73. doi: 10.3899/jrheum.121427

26. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free Remission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2014;24:17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
27. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282
28. Huizinga TWJ, Cohaghan P, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
29. Moghadam M, Vonkeman H, Ten Klooster P, et al. Stopping tumor necrosis factor-inhibitors in patients with established rheumatoid arthritis in remission or stable low disease activity: a pragmatic randomized multicenter open-label controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1810-7. doi: 10.1002/art.39626
30. Haschka J, Englbrecht M, Hueber A, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stoppering antirheumatic therapy: interim results from prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439
31. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Возможность сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (РЕМАРКА). Современная ревматология. 2016;10(4):16-20 [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):16-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-16-20
32. Felson D, Smolen J, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573-86. doi: 10.1002/art.30129
33. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8:e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
34. Crescendo Biosciences I. Vectra DA: Overview for Health Care Professionals. 2016; 2016 [Internet. Available from: <http://www.vectrada.com/health-care-professionals/>].
35. Rech J, Hueber A, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900
36. Lamers-Karnebeek F, Moghadam M, Vonkeman H. Multi-biomarker disease activity score as a predictor of flare in patients with rheumatoid arthritis who stop TNF-alpha-inhibitor therapy [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/multi-biomarker-disease-activity-score-as-a-predictor-of-flare-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-stop-tnf-alpha-inhibitor-therapy/>
37. Bouman C, van der Maas A, van Herwaarden N, et al. The multi-biomarkers disease activity score in a TNF inhibitor tapering study in rheumatoid arthritis patients: predictive value for successful tapering, flaring and radiographic progression [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-multi-biomarker-disease-activity-score-in-a-tnf-inhibitor-tapering-study-in-rheumatoid-arthritis-patients-predictive-value-for-successful-tapering-flaring-and-radiographic-progression/>
38. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591-5 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
39. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
40. Zufferey P, Riek M, Tamborini G, et al. Ultrasound residual synovitis has an impact on the time to relapse in RA Patients Considered in Clinical Remission: A real life study of 211 Patients [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/ultrasound-residual-synovitis-has-an-impact-on-the-time-to-relapse-in-ra-patients-considered-in-clinical-remission-a-real-life-study-of-211-patients/>
41. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:955-62. doi: 10.1002/art.10877
42. D'Agostino M, Conaghan P, Naredo E, et al. The OMERACT Ultrasound Task Force — advances and priorities. *J Rheumatol.* 2009;36:1829-32. doi: 10.3899/jrheum.090354
43. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, et al. Responsiveness in rheumatoid arthritis. A report from OMERACT 11 ultrasound workshop. *J Rheumatol.* 2014;41:379-82. doi: 10.3899/jrheum.131084
44. Alcalde M, D'Agostino M, Bruyn G, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1246-60. doi: 10.1093/rheumatology/kes018
45. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, et al. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low-field MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2159-62. doi: 10.1136/ard.2010.149377
46. Gajoux-Viala C, Gossec L, Cantarel A, et al. [Recommandations de la Societe francaise de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoide]. *Rev Rhum.* 2014;81:303-12 (In Franc.). doi: 10.1016/j.rhum.2014.04.009
47. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
48. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. SAT0100 Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients orion study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:[A613].
49. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305

Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы

Каледа М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В.

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

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

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

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

Поступила 18.12.17

В статье дано описание клинического наблюдения тяжелого течения системного варианта ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у ребенка с ранним дебютом, резистентностью к поликомпонентной терапии (глюкокортикоиды, метотрексат, ингибитор ФНО α этанерцепт) и успешного применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина 6 тоцилизумабу с достижением стойкой (30 мес) медикаментозной ремиссии. Развитие у пациентки на фоне терапии тоцилизумабом непредсказуемых нежелательных явлений (хронический остеомиелит ключицы, синдром активации макрофагов) и их своевременное лечение позволили избежать жизнеугрожающих последствий. Представленное наблюдение демонстрирует сложности курации пациентов с системным ЮИА в условиях клинической практики, требующей осторожности в отношении риска инфекционных осложнений и развития синдрома активации макрофагов.

Ключевые слова: тоцилизумаб; системный вариант ювенильного артрита; синдром активации макрофагов. **Для ссылки:** Каледа М.И., Никишина И.П., Арсеньева С.В. Клиническое наблюдение системного ювенильного артрита, осложненного повторными эпизодами синдрома активации макрофагов и хроническим остеомиелитом ключицы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):107-112.

A CLINICAL CASE OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS COMPLICATED BY RECURRENT MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME AND CHRONIC OSTEOMYELITIS OF THE CLAVICLE

Kaleda M.I., Nikishina I.P., Arsenyeva S.V.

The paper describes a clinical case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a child with an early disease onset, which is resistant to multicomponent therapy (glucocorticoids, methotrexate, the tumor necrosis factor- α inhibitor etanercept), and the successful use of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab with the achievement of sustained (30-month) drug remission. The therapy with tocilizumab was accompanied by unpredictable adverse events (chronic osteomyelitis of the clavicle, macrophage activation syndrome) and their timely treatment permitted avoidance of life-threatening consequences. The presented case shows difficulties in the follow-up of patients with systemic JIA in clinical practice, requiring alertness to the risk of infectious complications and development of macrophage activation syndrome.

Keywords: tocilizumab; systemic juvenile arthritis; macrophage activation syndrome.

For reference: Kaleda MI, Nikishina IP, Arsenyeva SV. A clinical case of systemic juvenile arthritis complicated by recurrent macrophage activation syndrome and chronic osteomyelitis of the clavicle. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):107-112 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-107-112>

Системный вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) — тяжелая патология детского возраста, протекающая с такими системными проявлениями, как фебрильная лихорадка, нестойкая эритематозная распространенная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозиты, значительным повышением показателей лабораторных маркеров воспаления [1, 2]. Системный ЮИА развивается у детей в возрасте до 18 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 1–5 лет [1–3]. На 2016 г. в регистре Минздрава России было зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,6% от общего числа больных ЮИА [4]. Как редкое (орфанное) заболевание, составляющее около 3,5 случая на 100 тыс. населения [5], сЮИА вызывает серьезные трудности на этапе диагностики, что, в свою очередь, приводит к отсроченно-

му попаданию пациентов под наблюдение педиатра-ревматолога и, соответственно, к задержке назначения терапии, ухудшая прогноз. Согласно современным концепциям, это особый вариант ЮИА, относящийся к аутовоспалительным, а не «классическим» аутоиммунным заболеваниям, ведущую роль в патогенезе которых играют интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6 [3, 6]. Благодаря уникальному профилю цитокинов при сЮИА, блокада фактора некроза опухоли α (ФНО α), подавление активации Т- и В-лимфоцитов не продемонстрировали значимой эффективности при лечении детей с тяжелым течением сЮИА. Внедрение в клиническую практику гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ6 — тоцилизумаба (ТЦЗ) — оказалось значимой вехой для подобных пациентов [4, 6–8]. Кроме необходимости раннего назначения адекватной медикаментоз-

ной терапии, практический опыт свидетельствует о том, что эти пациенты нуждаются в индивидуализированном, очень бережном и внимательном подходе на всем протяжении наблюдения ревматологом и врачами других специальностей.

Приводим собственное наблюдение с ЮИА, дебютировавшего в раннем возрасте, осложнившегося хроническим остеомиелитом ключицы и повторными эпизодами вторичного синдрома активации макрофагов.

Пациентка М., 2006 г. р. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Психомоторное развитие по возрасту. Привита до развития настоящего заболевания согласно Национальному календарю. На первом году жизни наблюдалась неврологом по поводу перинатальной энцефалопатии, пирамидной недостаточности.

Анамнез заболевания: девочка заболела в январе 2008 г. в возрасте 1 года 2 мес, когда после перенесенной травмы она начала щадить при движениях правое плечо, негативно реагировала на манипуляции правой рукой. В течение следующего месяца появились артриты голеностопных суставов, нарушение походки, полиморфная пятнисто-папулезная и линейная сыпь на теле, усиливающаяся преимущественно в вечернее время, субфебрилитет. Консультирована ортопедом, исключена ортопедо-хирургическая патология. Через 1 мес присоединилась фебрильная лихорадка, по данным обследования — высокая воспалительная активность периферической крови (СОЭ 44 мм/ч, л. $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, с палочкоядерным сдвигом до 12%). Через 2 мес от дебюта выявлена припухлость в области правой ключицы — диагностирован лимфаденит, по месту жительства выполнено вскрытие и дренирование очага, посев роста не дал. В ходе дальнейшего обследования исключался широкий спектр инфекционных заболеваний, онкогематологическая патология. Получала антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — без эффекта. В апреле 2008 г. был установлен диагноз системного варианта ЮИА на основании сохраняющейся фебрильной лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, олигоартрита, впервые выявленного перикардита, лейкоцитоза до $19,0 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоза $701,0 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 51 мм/ч. Проведена пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), получала ГК внутримышечно при подъемах температуры, в качестве базисной терапии был назначен метотрексат (МТ) из расчета $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю в сочетании с диклофенаком из расчета $3 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки. На фоне терапии уменьшились интенсивность сыпи, активность суставного синдрома, температура снизилась до субфебрильной, сохранялась лабораторная активность (СОЭ — 50 мм/ч). В мае 2008 г. к терапии подключен сульфасалазин в дозе $250 \text{ мг}/\text{сут}$. В начале июня после небольших катаральных явлений возобновилась лихорадка с эпизодами до гектической, выросла гепатоспленомегалия, сыпь приобрела сливной характер, сопровождалась мучительным зудом, при лабораторном обследовании выявлено снижение уровня тромбоцитов до $154,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина до $93 \text{ г}/\text{л}$, нарастание уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до $600 \text{ Ед}/\text{мл}$. Проводилась пульс-терапия ГК, назначен преднизолон перорально из расчета $0,8 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки, сульфасалазин отменен. На фоне коррекции терапии состояние с положительной динамикой, но нестабильное за счет как рецидивов системных проявлений заболевания (лихорадка, сыпь), так и прогрессирования суставного син-

дрома с формированием полиартрита, в октябре 2008 г. отмечалась припухлость правой ключицы и тыльной поверхности правой кисти. В течение первого года болезни получила мегадозы ГК: внутривенно (пульс-терапия суммарно 15 сеансов), многократно внутримышечно, перорально в диапазоне $0,5\text{—}0,7 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки по преднизолону, осуществлялись инфузии пентаглобина, продолжен прием МТ и НПВП. На фоне лечения достигался нестойкий положительный эффект, в июне 2009 г. при попытке полной отмены ГК развилось выраженное обострение заболевания. Возобновление лечения ГК в дозе $5 \text{ мг}/\text{сут}$, подключение к терапии циклоспорина в дозе $75 \text{ мг}/\text{сут}$ не оказали существенного влияния на течение болезни. С октября 2009 г. наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где была осуществлена коррекция терапии путем увеличения дозы МТ до $7,5 \text{ мг}/\text{нед}$ ($15 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела), в том числе с болюсным введением, перераспределение суточной дозы ГК без повышения дозы, выполнены инъекции ГК в наиболее активные (коленные) суставы. После коррекции терапии была достигнута отчетливая положительная динамика в виде купирования активного суставного синдрома, лихорадки, улучшения общего самочувствия. При последующих госпитализациях (в январе и апреле 2010 г.) выявлялись минимальные/умеренные признаки активности заболевания (синовиты лучезапястных суставов, уровень С-реактивного белка — СРБ — $18,6 \text{ мг}/\text{л}$ без изменений в клиническом анализе крови), проведены повторные курсы болюсного введения МТ в повышенной дозе, инфузии внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), с параллельным снижением дозы ГК на $1,25 \text{ мг}$. В течение года состояние оставалось стабильным, системные проявления не рецидивировали, за исключением болей в лучезапястных суставах, шейном отделе позвоночника. При госпитализации в октябре 2010 г. при попытке дальнейшего снижения дозы пероральных ГК рецидивировали системные проявления (сыпь, лихорадка), артриты лучезапястных суставов, выросла лабораторная активность (СРБ — до $71 \text{ мг}/\text{л}$, СОЭ — до $20 \text{ мм}/\text{ч}$). Обострение заболевания, несмотря на базисную терапию МТ из расчета $15\text{—}20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в неделю, в том числе с повторным болюсным введением, максимальную дозу НПВП, постоянный прием ГК с невозможностью дальнейшего снижения дозы, в сочетании со значительным отставанием в физическом развитии со сниженными темпами линейного роста, послужило основанием для назначения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) этанерцепта (ЭТЦ) из расчета $0,4 \text{ мг}/\text{кг}$ (5 мг) 2 раза в неделю подкожно. На амбулаторном этапе интервал между инъекциями ЭТЦ существенно превышал рекомендованный инструкцией режим вследствие организационных причин, появились скованность, полиартралгии, сыпь. После возобновления регулярного лечения в марте 2011 г. состояние девочки быстро улучшилось. В августе 2011 г. заболевание вновь рецидивировало (сыпь, лихорадка, обострение полиартрита) с появлением припухлости правой ключицы. По результатам обследования хирургами по месту жительства установлен диагноз: инфицированная боковая киста шеи. Выполнено оперативное вмешательство, проведен курс антибактериальной терапии. Лечение ЭТЦ было прервано и возобновлено в декабре 2011 г. при госпитализации в детское отделение НИИР им. В.А. Насоновой с учетом активности суставного синдрома. С апреля 2012 г. вновь появилась припухлость в области правой ключицы с нарастанием ее размеров к июню 2012 г. без гипер-

мии и локального повышения температуры, расцененная как аденофлегмона правой ключицы. Проводились неоднократные пункции образования, повторные курсы антибиотиков, 8 июня 2012 г. выполнено оперативное лечение. После операции и перерыва терапии ЭТЦ и МТ — значительное ухудшение состояния: лихорадка до 39–40 °С, обильная сыпь (рис. 1), боли в суставах нижних конечностей, в шейном отделе позвоночника, рентгенологическое прогрессирование в лучезапястных суставах.

При госпитализации в детское отделение Института в октябре 2012 г. с учетом персистирующей активности заболевания с рецидивированием лихорадки, сыпи, суставного синдрома, высокой лабораторной активности (СРБ — 136 мг/л, СОЭ — 25 мм/ч) начата терапия ТЦЗ (Актимрой) в дозе 11 мг/кг (160 мг) на введение с интервалом между инфузиями 2 нед. По месту жительства лечение получала регулярно с достоверным положительным эффектом: артриты и лихорадка купированы, лабораторные показатели нормализовались, периодически рецидивировала необильная сыпь. В июне 2013 г. вновь появилась припухлость в правой надключичной области, выполнялись пункции с эвакуацией содержимого. При повторной пункции была получена кровь, по данным рентгенологического обследования диагностирован перелом ключицы, наложена фиксирующая повязка. В правой надключичной области образовался свищевой ход с гнойным отделяемым, проводилось местное лечение, повторные курсы антибиотикотерапии. В июле 2013 г. была госпитализирована в хирургическое отделение областной больницы по месту жительства, где по данным выполненной компьютерной томографии предположено наличие хронического остеомиелита, в связи с чем инфузии ТЦЗ были временно прекращены, МТ отменен, что привело к реактивации болезни (артриты коленных, лучезапястных суставов, сыпь, субфебрилитет, уровень СРБ — 9,9 мг/л). В октябре 2013 г. в ходе госпитализации в детское отделение Института девочка проконсультирована профессором НИИ неотложной детской хирургии и травматологии профессором В.А. Митишем, диагноз хронического остеомиелита правой ключицы подтвержден, принимая во внимание тяжелое течение с ЮИА, дано заключение о возможности возобновления иммуносупрессивной терапии и необходимости оперативного лечения в плановом порядке после дообследования. Терапия ТЦЗ возобновлена с удовлетворительной переносимостью и положительным эффектом (купированы проявления суставного синдрома, сыпь, нормализо-

вался уровень СРБ) в дозе 160 мг на введение каждые 2 нед. В январе 2014 г. после подтверждения диагноза «хронический остеомиелит диафиза правой ключицы с формированием секвестра и свищевого хода» (рис. 2, а–в), в НИИ неотложной хирургии и травматологии выполнено оперативное вмешательство: иссечение свища, секвестрэктомия, обработка секвестральной коробки пневматическим бором, миопластика костного дефекта, пластика раны местными тканями.

На 2-е сутки после операции — резкое ухудшение состояния с появлением выраженных болей в животе, гиперемии лица, уртикарной сыпи в области верхних и нижних конечностей, сопровождавшейся интенсивным зудом, в области послеоперационного шва — нарастание гематомы, в анализах крови двухкратковая цитопения — лейкопения ($1,9 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($172,0 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение уровня триглицеридов, гипофибриногенемия ($1,02 \text{ г/л}$); по данным эзофагогастродуоденоскопии — признаки острого гастродуоденита с геморрагиями на слизистой оболочке желудка. В хирургическом стационаре консультирована И.П. Никишиной — руководителем лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, диагностирован синдром активации макрофагов (САМ), вторичный, развитие которого было спровоцировано оперативным вмешательством, а также отсутствием предоперационной подготовки с введением ГК. Проведена коррекция терапии с увеличением суточной дозы пероральных ГК из расчета $0,8 \text{ мг/кг}$ по преднизолону, выполнена инфузия свежезамороженной плазмы, ВВИГ с премедикацией дексаметазоном. Самочувствие девочки улучшилось, боли в животе и сыпь купировались, показатели крови нормализовались (уровень фибриногена — на нижней границе нормы). Течение местного раневого процесса в послеоперационном периоде было удовлетворительное, заживление первичным натяжением. На момент госпитализации в детское отделение Института через 2 нед после оперативного лечения клинических и лабораторных признаков активности основного заболевания, данных в пользу синдрома активации макрофагов не выявлено. Продолжена терапия ТЦЗ, начато снижение дозы пероральных ГК. По месту жительства лечение получала регулярно, в течение 2014 г. перенесла острое респираторное заболевание (ОРЗ) в легкой форме, острый риносинусит, получала симптоматическое лечение, антибиотикотерапию, интервал между инфузиями временно увеличивался до 3 нед. За год дозу метипреда удалось сни-



Рис. 1. Сыпь перед назначением ТЦЗ

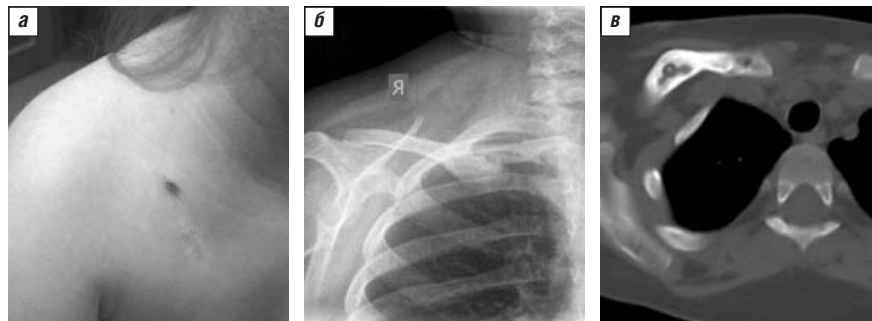


Рис. 2. Пациентка М., данные 2014 г. а — свищевой ход в области правой ключицы и рубцы после многократных пункций и дренажей; б — рентгенологическая картина перелома правой ключицы; в — изменения по данным КТ правой ключицы, характерные для остеомиелита

зисть до 2 мг/сут, манифестных обострений заболевания не зафиксировано, продолжен прием МТ в дозе 10 мг/нед. В январе 2015 г. (через 4 дня после очередной инфузии ТЦЗ) появились фебрильная лихорадка, боли в животе, тошнота, рвота, головная боль. Госпитализирована в стационар по месту жительства. В общем анализе крови выявлена лейкопения до $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения до $134,0 \cdot 10^9/\text{л}$, снижение уровня фибриногена до 1,2 г/л, уровень печеночных ферментов и СОЭ в пределах нормы, девочка была слабая, вялая. Заочно консультирована по телефону И.П. Никишиной. Диагностирован повторный САМ, спровоцированный вирусной инфекцией (ПЦР РНК *Inf virus A H3N2* обнаружена). Проведена пульс-терапия дексаметазоном с 3 по 13 февраля 2015 г. (12 мг — 12 мг — 12 мг — 10 мг — 8 мг — 6 мг), свежезамороженная плазма дважды, иммуноуенин двукратно, увеличена доза метипреда до трех таблеток в сутки. На фоне лечения уровень лейкоцитов поднялся до $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до $273,0 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген — 1,7 г/л. Находилась на стационарном обследовании в Институте с 19 февраля по 20 марта 2015 г., по итогам обследования САМ купирован, в начале госпитализации — вновь ОРЗ, получала ВВИГ, симптоматическую терапию, принято решение о продолжении подобранного терапевтического комплекса, инфузии ТЦЗ возобновлены с 17 марта 2015 г. в дозе 200 мг. С марта 2015 г. признаков активности сЮИА не зарегистрировано, интервал между инфузиями ТЦЗ составляет 4 нед, получает метипред 1 мг/сут, МТ 10 мг/нед. В течение двух последних лет девочка выросла на 17 см, посещает школу, чувствует себя хорошо.

Обсуждение

Предложенный клинический пример интересен по целому ряду показателей. Девочка заболела в очень раннем возрасте (до двух лет), при этом внесуставные симптомы заболевания манифестировали отсроченно, спустя месяц от дебюта, что не вполне согласуется с критериями диагноза, но, согласно данным Общероссийского регистра Союза педиатров России, отмечается у 10,7% пациентов [9]. «Фармакологический анамнез» пациентки является зеркальным отражением эволюции различных схем терапии, применяемых при сЮИА [7, 8]. В течение первых двух лет болезни девочка получала ГК-терапию в сочетании с комбинированной базисной терапией с подключением на третьем году от дебюта заболевания ЭТЦ с положительным, но нестойким эффектом. Вторичная неэффективность препаратов группы ингибиторов ФНО достаточно часто развивается при сЮИА как по данным литературы, так и по нашим наблюдениям [7, 8, 10]. В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, общее количество отмен ингибиторов ФНО по причине первичной либо вторичной неэффективности составило 61,0%. Устойчивой ремиссии при длительном использовании ингибиторов ФНО удалось добиться только у 17,1% наших пациентов [11], что совпадает с данными литературы [7, 8].

Для таких пациентов существенной стала возможность патогенетической терапии с применением ингибитора ИЛ6 ТЦЗ, эффективно работающего в отношении как системных, так и суставных проявлений сЮИА, что отмечалось и у нашей пациентки [7, 8, 11]. Эффективность ТЦЗ не зависела от предшествующего опыта применения других ГИБП [11], в нашем случае это был препарат ЭТЦ.

Взаимоотношение сЮИА и инфекций, как острых, так и хронических, всегда оказывалось существенной проблемой для практикующих ревматологов, поскольку подобные пациенты всегда имели повышенный риск развития инфекций как по данным литературы [12–14], так и с учетом нашего собственного опыта. При этом относительный вклад основного заболевания, лечения с применением биологических агентов и другой сопутствующей иммуносупрессивной терапии в вероятность присоединения инфекционного процесса остается неясным, и в целом преимущество использования биологического препарата перевешивает возможные риски. По данным нашего исследования применения ТЦЗ при сЮИА, инфекции выявлены у 63,3% пациентов, 73,4% из них составили инфекции респираторного тракта. Частота присоединения ОРЗ не превышала среднестатистическую среди детей в целом, носила сезонный характер и только у одной пациентки коррелировала с нейтропенией и снижением уровня IgG [11].

У нашей пациентки практически с дебюта заболевания отмечались повторные эпизоды припухлости в области правой ключицы, которая трактовалась как «лимфаденит», «аденофлегмона», «инфицированная боковая киста шеи», «хронический остеомиелит ключицы». На наш взгляд, представляются возможными исходное формирование межмышечной синовиальной кисты, которые описаны у ряда пациентов с сЮИА [14], с последующим инфицированием при проведении многочисленных пункций и, как следствие, развитием хронического остеомиелита ключицы с формированием свищевого хода, либо, с учетом достоверной травмы в дебюте заболевания, исходно имевший место перелом ключицы с последующим развитием хронического остеомиелита за счет инфицирования при повторных вмешательствах на фоне системного остеопороза и массивной иммуносупрессивной терапии. Среди наших пациентов 24,5% имели межмышечные синовиальные кисты различной локализации, течение сЮИА в этих случаях характеризовалось наиболее высокой активностью, более медленным развитием терапевтического ответа [11].

Требующей особого внимания у пациентов с сЮИА является относительно высокая частота развития САМ [14, 15]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение по поводу взаимоотношения между терапией ТЦЗ, как и другими ГИБП, и САМ. С одной стороны, случаи развития САМ служат фактором, ограничивающим применение этого препарата при сЮИА [16, 17], но, с другой стороны, имеются публикации об успешном применении ТЦЗ у пациентов с высокоактивным сЮИА, осложнившимся САМ [18]. В нашем исследовании 13% пациентов перенесли САМ на различных сроках заболевания до начала терапии ГИБП, двое пациентов начали терапию ТЦЗ через короткий срок после положительной динамики симптомов САМ на фоне терапии ГК и ВВИГ с хорошей эффективностью и переносимостью, в то же время пять пациентов перенесли САМ на различных сроках терапии ТЦЗ [11]. Во всех случаях достоверной связи с инфузией ТЦЗ не установлено, все пациенты в дальнейшем продолжили терапию, что подтверждает данные о том, что применение ТЦЗ не повышает риски развития САМ, но и не предотвращает возможность его развития [17]. Все случаи развития САМ у нашей пациентки верифицированы согласно критериям, предло-

женным А. Ravelli и соавт. на основании многоступенчатой процедуры достижения международного консенсуса [19]. Интересно отметить, что имевшие место у девочки эпизоды САМ были обусловлены самыми разными пусковыми факторами и отражают данные литературы по возможным триггерам данного состояния [14, 15]. Первый эпизод САМ развился на 6-м месяце от дебюта заболевания. Анализируя схему проводимой на тот момент терапии, можно обратить внимание на два, на наш взгляд, важных момента. Во-первых, имела место попытка назначения базисной терапии сульфасалазином, который, по данным литературы, относительно часто служит причиной развития САМ и, кроме того, не входит в перечень допустимых опций при сЮИА. Во-вторых, девочке проводилась пульс-терапия ГК без назначения после нее пероральных ГК, что могло стать причиной развития САМ как «рикошета» на прекращение введения ГК. Резкое ухудшение течения болезни при подобной терапевтической тактике нередко наблюдается в реальной клинической практике при всех вариантах ЮИА, но особенно уязвимыми оказываются дети с сЮИА, требующие очень осторожного назначения любых препаратов. Второй эпизод САМ наблюдался в 2014 г. после оперативного лечения по поводу хронического остеомиелита, был обусловлен как самим оперативным вмешательством, так и отсутствием необходимой в таких случаях, согласованной с ревматологами предоперационной подготовки. Третий эпизод обусловлен вирусной инфекцией, подтвержденной с помощью лабораторных тестов. Все случаи САМ у девочки разрешились в короткие сроки, так как выявлялись на ранних этапах развития с последующим неотложным подключением соответствующей терапии. По опыту детского отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ранняя диагностика САМ и безотлагательные лечебные меро-

приятия в подобных случаях во многом определяют лучший прогноз.

В настоящее время девочка получает ТЦЗ 1 раз в 4 нед, у нее отсутствуют клинические и лабораторные признаки заболевания. Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники. Прогноз у данной пациентки благоприятный. Учитывая очень ранний дебют, быстрое формирование гормонозависимости и гормонорезистентности, длительно персистирующую активность заболевания, в том числе за счет системных проявлений, повторные эпизоды САМ в анамнезе, отмена терапии ТЦЗ и полный отказ от минимальной дозы ГК в настоящее время не показан.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность ТЦЗ у пациентки с сЮИА при вторичной неэффективности первого ГИБП из группы ингибиторов ФНО, МТ и ГК, несмотря на повторные эпизоды САМ в анамнезе и наличие очага хронического остеомиелита, а также свидетельствует о необходимости слаженного взаимодействия врачей различных специальностей для создания оптимистического прогноза у подобных сложных пациентов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011.
- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 368 с. [Alexeeva EI, Litvitskii PF. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artrrit: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya: Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms for diagnosis and treatment: A guide for doctors, teachers, researchers]. Moscow: VEDI; 2007. 368 p.].
- Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1350-3. doi: 10.1093/rheumatology/keh710
- Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ, Бзарова ТМ. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):18-23 [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM. Review of International Registers of Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2017;16(1):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1690
- Modesto C, Anton J, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):472-9. doi: 10.3109/03009741003742722
- Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab — the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther*. 2012;2:1. doi: 10.1007/s13554-012-0001-6
- De Benedetti F. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 2 year data from a phase III clinical trial. *New Evid Rheumatol*. 2012;7:53-5.
- Никишина ИП, Каледа МИ. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):84-93 [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84-93 (In Russ.)]. doi: /10.14412/1995-4484-2015-84-93
- Алексеева ЕИ, Ломакина ОЛ, Валиева СИ и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа общероссийского регистра Союза педиатров России. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(6):661-73 [Alexeeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2015;14(6):661-73 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i6.1474

10. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427
11. Каледа 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;14(2):236-45 [Kaleda MI, Nikishina IP. Tocilizumab in the Treatment of Children with Systemic Juvenile Arthritis: Analysis of Factors Influencing the Therapy Efficiency in the Long Term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics.* 2015;14(2):236-45 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292
12. Edwards CJ. IL-6 inhibition and infection: treating patients with tocilizumab. *Rheumatology.* 2012 May;51(5):769-70. doi: 10.1093/rheumatology/ker311
13. Machado SH, Xavier RM. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Apr;16(4):493-500. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479
14. Gurion R, Lehman TJA, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: A review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflam.* 2012;2012:271569. doi: 10.1155/2012/271569
15. 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:S83-4. doi: 10.1002/art.38472
16. 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. *Ped Rheumatol Online J.* 2012;10(1):30. doi: 10.1186/1546-0096-10-30
17. De Benedetti F, Schneider R, Weitzman S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Ped Rheumatol Online J.* 2014;12(Suppl 1):P55. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P55
18. Митенко ЕВ, Алексеева ЕИ, Денисова РВ, Слепцова ТВ. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациентки с системным ювенильным идиопатическим артритом. Педиатрическая фармакология. 2013;10(4):154-8 [Mitenko EV, Alexeeva EI, Denisova RV, Sleptsova TV. Clinical case of tocilizumab therapy in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2013;10(4):154-8 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v10i4.771
19. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332

**Ответы на вопросы к статье
Т.В. Коротаевой, Ю.Л. Корсаковой
«Псориазический артрит:
классификация, клиническая картина,
диагностика, лечение»**

(с. 69):

- 1 - А
- 2 - В
- 3 - Г
- 4 - Б
- 5 - Д
- 6 - А
- 7 - Б
- 8 - Б
- 9 - В

Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника

Сороцкая В.Н.¹, Елисеев М.С.²

¹Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, Тула, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹300028 Тула, ул. Болдина, 128;
²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Medical Institute, Tula State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tula, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹128, Boldin St., Tula 300028; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев;
 elicmax@rambler.ru

Contact:
 Maxim Eliseev;
 elicmax@rambler.ru

Поступила 01.11.17

В статье представлен редкий случай поражения грудного отдела позвоночника у пациента 28 лет с подагрой, проявившийся острой неврологической симптоматикой (парапарез нижних конечностей с нарушением функции органов малого таза) и потребовавший экстренного хирургического вмешательства. Отдельно обсуждены подобные случаи, описанные ранее, включая возможные варианты клинических проявлений, локализации тофусов, хирургического лечения, факторов риска аксиального варианта формирования тофусов.

Ключевые слова: подагра; тофусы; поражение поясничного отдела позвоночника при подагре.

Для ссылки: Сороцкая ВН, Елисеев МС. Подагра с тофусом, имитирующим опухоль грудного отдела позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):113–116.

GOUT WITH TOPHUS MIMICKING A TUMOR OF THE THORACIC SPINE

Sorotskaya V.N.¹, Eliseev M.S.²

The paper describes a rare case of thoracic spine involvement in a 28-year-old patient with gout that was manifested by acute neurologic symptoms (lower extremity paresis with pelvic organ dysfunction) and that required emergency surgery. Similar cases that are previously described, including the possible variants of the clinical manifestations, tophus localization, surgical treatment, risk factors for axial tophus formation, are separately discussed.

Keywords: gout; tophi; lumbar spine involvement in gout.

For reference: Sorotskaya VN, Eliseev MS. Gout with tophus mimicking a tumor of the thoracic spine. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):113–116 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-113-116>

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развитие которого связано со стойкой гиперурикемией. Она обусловлена внешнесредовыми и/или генетическими факторами и приводит к формированию в различных тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1, 2]. Распространенность подагры в Европе достигает 2,5% (Великобритания), в США — почти 4%, и она является самой частой причиной острого артрита [3, 4].

Если гиперурикемия адекватно не контролируется, заболевание непрерывно прогрессирует: вначале возникает симптоматическая гиперурикемия, которая сопровождается формированием кристаллов моноурата натрия при отсутствии клинической симптоматики, затем появляются приступы острого подагрического артрита, классические атрибуты которого — поражение I плюснефаланговых, плюсневых суставов, реже — голеностопных, коленных, локтевых, еще реже — лучезапястных, плечевых суставов, мелких суставов верхних конечностей. Позднее происходит постепенная хронизация артрита, в патологический процесс вовлекаются новые суставы, формируются подкожные тофусы, типичная локализация которых — локтевые сгибы, I пальцы стоп, ушные раковины, хотя они могут располагаться и в области мелких суставов кистей (чаще у женщин и в пожилом возрасте), а также сухожилий,

однако осевое поражение суставов, особенно позвоночника, и рост тофусов в данной части тела считаются хоть и не казуистической, но редкостью [5–9].

Тофус представляет собой скопление кристаллов моноурата натрия в виде макроскопического субстрата. От появления первых клинических признаков подагры до формирования подкожных тофусов проходит в среднем около 10 лет, но в некоторых случаях, например при массивной терапии глюкокортикоидами, приеме диуретиков, злоупотреблении алкоголем, при тяжелой патологии почек, в том числе у пациентов с посттрансплантационной подагрой, принимающих циклоспорин А, они могут возникать довольно быстро, а иногда их появление даже предшествует другим клиническим проявлениям заболевания [6, 10]. Поражение позвоночника при этом традиционно относят к наиболее поздним проявлениям подагры.

Вовлекаться в патологический процесс могут любые отделы позвоночника. По данным J.C. King и соавт. [11], почти в половине случаев (44%) это поясничный, чуть реже (39%) — шейный и в одном из шести случаев (17%) — грудной отдел. Тем удивительнее обнаружение подобных случаев поражения позвоночника, особенно грудного отдела, в молодом возрасте, вскоре после дебюта подагры.

Приводим описание такого случая.

Пациент К., 27 лет. Первый приступ острого артрита произошел у него в возрасте 21 года, когда развился типичный для подагры артрит I плюснефалангового сустава (внезапное начало, в течение нескольких часов усиление боли до максимальной, появление гиперемии, припухлости, гипертермии сустава, функциональных ограничений из-за сильнейшей боли), который был за несколько дней самостоятельно купирован с помощью приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Среди факторов риска подагры у пациента — алиментарное ожирение с детского возраста (на момент обращения масса тела — 135 кг при росте 195 см, индекс массы тела — 35,5 кг/м²). В дальнейшем приступы рецидивировали, тем не менее, учитывая хорошую эффективность НПВП, к врачам не обращался. Через 4 года от дебюта болезни стали беспокоить боли в грудном отделе позвоночника, был консультирован неврологом, поставлен диагноз «остеохондроз». Симптоматическая терапия, включавшая короткие курсы НПВП, на данном этапе также была эффективной и на время полностью купировала боль. Тогда же отметил появление подкожных узлов, вначале на локтевых сгибах, затем — на ушных раковинах, в области суставов стоп, позже — кистей. Уровень мочевой кислоты (МК) в крови не контролировал.

Еще через 2 года, в 27 лет, у больного остро развилась неврологическая симптоматика: усиление болей в грудном отделе позвоночника, онемение и слабость в нижних конечностях, задержка мочеиспускания более суток. Экстренно был госпитализирован в ЦРБ г. Тула, где диагностирован парализующий нижних конечностей с нарушением функции органов малого таза, по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) — подозрение на опухолевый процесс Th_{VII–IX} (рис. 1). По данным компьютерной томографии (КТ) и КТ с контрастированием (юбнигексол 80 мл внутривенно) — участки костной деструкции на уровне поперечных отростков тел Th_{VII–IX} позвонков преимущественно справа с распространением мягкотканного компонента интравертебрально с выраженной компрессией структур спинного мозга (рис. 2). При этом накопления контрастного препарата в зоне поражения выявлено не было.

Тогда же был оперирован. Из протокола оперативного вмешательства: «...проведена ламинэктомия Th_{VII–IX}.

Удалена экстрадуральная опухоль на уровне поперечных отростков Th_{VII–IX} справа».

Однако по результатам морфологического исследования опухолевые клетки обнаружены не были, выявлены «элементы поперечно-полосатой мышечной, пластинчатой костной ткани, а также структуры с преобладанием полиморфных многоядерных гигантских клеток, которые местами формируют скопления вокруг мономорфных бледно-эозинофильных масс с включениями кристаллов». Было сделано заключение о соответствии указанных изменений подагре.

При осмотре определялись бурситы в области локтевых суставов, там же — подкожные тофусы. Кроме того, визуализировались тофусы на ушных раковинах, в области дистальной фаланги IV пальца правой кисти, III пальца левой кисти, левой пятки.

Сывороточный уровень МК во время госпитализации составлял 593–628 мкмоль/л, креатинина — 76 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование выявило мелкие гиперэхогенные включения с выраженной эхогенностью в структуре чашечно-лоханочной системы обеих почек.

После оперативного лечения неврологическая симптоматика полностью регрессировала, была инициирована терапия аллопурином в стартовой дозе 100 мг/сут с постепенным увеличением до 600 мг/сут (уже амбулаторно).

На настоящий момент описано немногим более 20 случаев поражения грудного отдела позвоночника при подагре. Недавно было опубликовано описание случая компрессии спинного мозга экстрадуральными тофусными депозитами на уровне Th_{X–XI} у женщины 52 лет с неконтролируемой подагрой, чуть раньше появилось сообщение о развитии у 43-летнего мужчины парализующего нижних конечностей, вызванного тофусными массами, на том же уровне (Th_{X–XI}) с исходным подозрением на мягкотканый абсцесс [12–14]. По данным R.M. Konatalapalli и соавт. [15], у пациентов с длительностью подагры >3 лет при проведении КТ изменения позвоночника, которые расцениваются как проявления подагры (внутрикостные тофусы), обнаруживаются в 35% случаев. Это сопоставимо с частотой обнаружения соот-

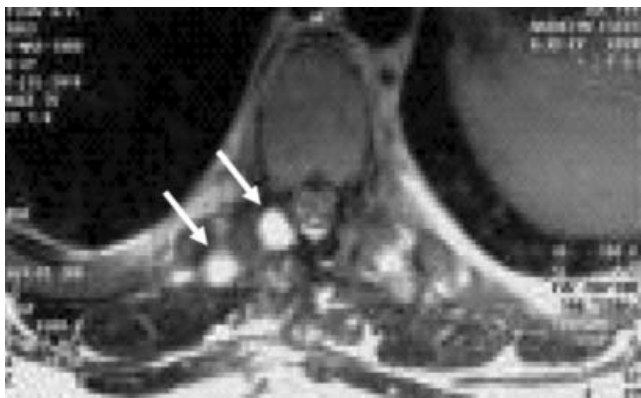


Рис. 1. МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга пациента К. T2-изображение в диффузионно-взвешенном режиме демонстрирует наличие изо- и гиперинтенсивных мягкотканых структур в области поперечных отростков и дужек на уровне Th_{VII–IX} (указаны стрелками)

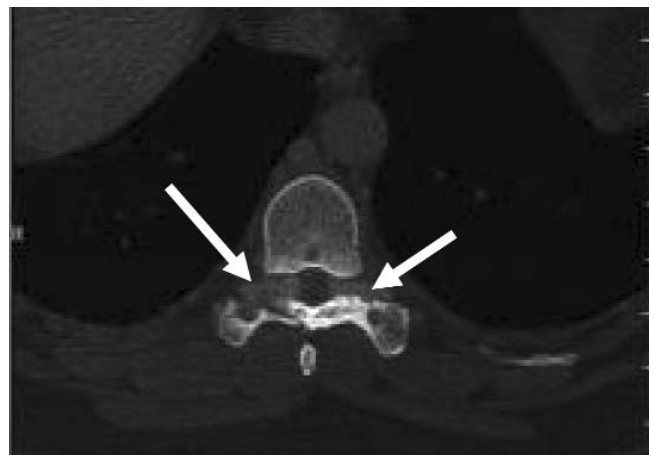


Рис. 2. КТ с контрастированием (юбнигексол 80 мл внутривенно): участки костной деструкции на уровне поперечных отростков Th_{VII}, больше справа (указаны стрелками)

ветствующих изменений при рентгенографии стоп, являющейся одним из обязательных компонентов диагностики заболевания.

Конкретная локализация поражения позвоночника при подагре, определяющая клиническую симптоматику, весьма различна. Могут паравертебрально поражаться мягкие ткани, анатомические компоненты позвоночника, например фасеточный сустав, тело, ножка и сама дужка позвонков, желтая связка. Помимо боли, такие изменения могут проявляться компрессионными синдромами, параличом, плегиями, задержкой мочеиспускания, синдромом конского хвоста, сенсорными нарушениями, туннельными синдромами, мышечной слабостью и другими симптомами миелопатии, имитируя метастазы, инфекционные процессы тел позвонков, перидуральный абсцесс, спондилит [12–24]. В нашем случае формирование подагрического тофуса привело к компрессии спинного мозга на уровне Th_{VII–IX}, проявившейся парапарезом и задержкой мочеиспускания. Кроме того, по данным КТ была выявлена костная деструкция поперечных отростков на этом уровне, а отсутствие накопления контрастного препарата в данной зоне показало аваскулярную структуру образования, что не характерно для опухолевых заболеваний и могло поставить диагноз опухоли под сомнение уже на этом этапе, особенно учитывая явные клинические проявления подагры, включая подкожные тофусы. С другой стороны, контрастирование может демонстрировать гомогенное или гетерогенное маргинальное усиление сигнала, если структурно тофус помимо кристаллов моноурата содержит хорошо васкуляризованную фиброзную ткань, наличие которой обусловлено хроническим микрокристаллическим воспалением [11, 25].

Гистологическая картина, как и в описанном нами случае, бывает представлена, помимо собственно тофусных масс, многоядерными гигантскими клетками (гистиоцитами) [12]. При этом в случае плохой подготовки биоптата кристаллы могут и не обнаруживаться, так как они растворяются в формалине.

Имевшаяся у пациента локализация тофусов (Th_{VII–IX}) встречается наиболее часто (для грудного отдела это Th_{VII–X}). У таких больных самым частым вариантом оперативного вмешательства является ламинэктомия (более 2/3 описанных случаев) [12–14].

Однако столь молодой возраст (27 лет) не был зафиксирован ни в одном из 24 опубликованных ранее случа-

ев поражения подагрой грудного отдела [12–14]. Группой авторов из Тайваня описано развитие острой параплегии и потери чувствительности ниже пупка у пациента 28 лет, страдающего подагрой на протяжении 5 лет, с выявленным поражением грудного отдела позвоночника на уровне Th_{IX–XI} [26]. Как и в большинстве других случаев, больному потребовалось экстренное хирургическое вмешательство.

Интересно, что тофусы в позвоночнике нередко бывают изолированными и не сочетаются с подкожными тофусами. Зачастую они формируются уже в первые годы (описаны потребовавшие оперативного вмешательства случаи поражения грудного отдела уже через 2 года от первого приступа подагрического артрита) [25, 26].

Хотя этиопатогенез депонирования кристаллов в осевом скелете не изучен, есть мнение, что исходное наличие дегенеративных заболеваний позвоночника, тканевые некрозы, травмы позвоночника могут быть триггерными факторами подобных процессов [11, 27–29]. В нашем случае подобных факторов, ассоциирующихся с увеличенным риском образования тофусов, не было. Но локализация поражения именно в нижней части грудного отдела, встречающаяся в большинстве случаев, возможно, связана с большей вероятностью травмирования именно этой зоны [12].

В заключение необходимо подчеркнуть, что мы ставили перед собой цель не только описать редкий случай тяжелой подагры с необычными проявлениями, включая парапарез и тазовые расстройства, и требующий экстренной хирургической помощи, но и привлечь внимание к проблеме подагры, поскольку несвоевременная диагностика, неадекватная терапия, неправильная трактовка симптомов заболевания – основные причины того, что подобные случаи не стали встречаться реже и, более того, уже не воспринимаются как казуистические.

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. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5–7 [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60–77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
3. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463
4. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–41. doi: 10.1002/art.30520
5. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1598–600. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205304
6. 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

7. Елисеев МС. Алгоритм диагностики и лечения подагры. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):410-4 [Eliseev MS. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;23(7):410-4 (In Russ.)].
8. 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.)].
9. Елисеев МС. Поражение позвоночника при подагре. Русский медицинский журнал. 2016;24(2):85-9 [Eliseev MS. Spine injury in gout. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;24(2):85-9 (In Russ.)].
10. Wernick R, Winkler C, Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1992;152:873-6. doi: 10.1001/archinte.1992.00400160155032
11. King JC, Nicholas C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22:2309-12. doi: 10.1097/00007632-199710010-00023
12. Zheng Z-F, Shi H-L, Xing Y, et al. Thoracic cord compression due to ligamentum flavum gouty tophus: a case report and literature review. *Spinal Cord*. 2015;53:881-6. doi: 10.1038/sc.2015.93
13. Arevalo-Saenz A, Gonzalez-Alvaro I, Pulido-Rivas P, et al. Medullar thoracic compression by tophaceous gout: presentation of a case and review of the literature. *Rev Neurol*. 2017;65(8):368-72.
14. Subrati N, Werndle MC, Tolia CM. Spinal tophaceous gout encasing the thoracic spinal cord. *BMJ Case Rep*. 2016 Oct 4;2016. pii: bcr2016214869.
15. Konatalapalli RM, Lumezanu E, Jelinek JS, et al. Correlates of axial gout: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2012;9:1445-9. doi: 10.3899/jrheum.111517
16. Thornton FJ, Torreggiani WC, Brennan P. Tophaceous gout of the lumbar spine in a renal transplant patient: a case report and literature review. *Eur J Radiol*. 2000;36(3):123-5. doi: 10.1016/S0720-048X(00)00214-X
17. Ntsiba H, Makosso E, Moyikoua A. Thoracic spinal cord compression by a tophus. *Joint Bone Spine*. 2010;77(2):187-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.12.004
18. Hasturk AE, Basmaci M, Canbay S, et al. Spinal gout tophus: a very rare cause of radiculopathy. *Eur Spine J*. 2012;21:S400-3. doi: 10.1007/s00586-011-1847-x
19. Dharmadhikari R, Dilley P, Hide IG. A rare cause of spinal cord compression: imaging appearances of gout of the cervical spine. *Skeletal Radiol*. 2006;35:942-5. doi: 10.1007/s00256-006-0088-2
20. Chan AT, Leung JL, Sy AN, et al. Thoracic spinal gout mimicking metastasis. *Hong Kong Med J*. 2009;15:143-5.
21. Елисеев МС, Мукагова МВ, Смирнов АВ 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
22. Cabot J, Mosel L, Kong A, Hayward M. Tophaceous gout in the cervical spine. *Skeletal Radiol*. 2005;34:803-6. doi: 10.1007/s00256-005-0920-0
23. Sanmillan Blasco JL, Vidal Sarro N, Marnov A, et al. Cervical cord compression due to intradiscal gouty tophus. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37:E1534-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e31826f2886
24. Bonaldi VM, Duong H, Starr MR, et al. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking an epidural abscess: MR features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(10):1949-52.
25. Hsu CY, Shih TT, Huang KM, et al. Tophaceous gout of the spine: MR imaging features. *Clin Radiol*. 2002;57:919-25. doi: 10.1053/crad.2001.1001
26. Wang LC, Hung YC, Lee EJ, Chen HH. Acute paraplegia in a patient with spinal tophi: a case report. *J Formos Med Assoc*. 2001;100:205-8.
27. Dhote R, Roux FX, Bachmeyer C, et al. Extradural spinal tophaceous gout: evolution with medical treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15:421-3.
28. Beier CP, Hartmann A, Woertgen C, et al. A large, erosive intraspinal and paravertebral gout tophus. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2005;3:485-7. doi: 10.3171/spi.2005.3.6.0485
29. Draganescu M, Leventhal LJ. Spine gout: case report and review of the literature. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:74-9. doi: 10.1097/01.rhu.0000120898.82192.f4

Одномоментная стартовая тройная терапия легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: описание случая

Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Курмуков И.А.

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

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

Контакты: Александр Витальевич Волков;
sandyvik@yahoo.com

Contact:
Alexander Volkov;
sandyvik@yahoo.com

Поступила 25.10.17

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — прогрессирующая и необратимая болезнь, характеризующаяся неуклонным увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Внедрение в широкую практику современных ЛАГ-специфических препаратов не решило проблемы курабельности тяжелых пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией (ССД). Согласно данным клинических исследований, 1, 2 и 3-летняя выживаемость составляет 77; 46 и 33% соответственно. Накапливаются аргументы в пользу стартовой трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии, существенно улучшающей прогноз этой критической группы пациентов. Представлено первое в России клиническое наблюдение успешного применения одномоментной стартовой тройной терапии у молодой больной ССД с ЛАГ, диагностированной в IV функциональном классе (ФК). Уже через 2 нед от начала терапии отмечалось улучшение клинических, лабораторных и гемодинамических показателей. В процессе 30-месячной терапии достигнут реверс ФК с IV до II, купированы признаки правожелудочковой недостаточности, произошла субнормализация гемодинамических показателей, включая снижение давления в правом предсердии до 4 мм рт. ст., среднего давления в легочной артерии — до 26 мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления — до 2,2 ед. Вуда, увеличение сердечного выброса до 7,4 л/мин, несмотря на сохранение повышенного уровня мочевой кислоты (432 мкмоль/л). Интригующей особенностью случая является отсутствие на этом фоне положительной динамики исходно критически низких показателей диффузионной способности легких, которая с 17% возросла лишь до 22%. Данное клиническое наблюдение демонстрирует прогностические возможности стартовой трехкомпонентной терапии тяжелых форм ЛАГ, ассоциированной с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; легочная артериальная гипертензия; илопрост; бозентан; амбризентан; sildenafil; выживаемость; диффузионная способность легких.

Для ссылки: Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ, Курмуков ИА. Одномоментная стартовая тройная терапия легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермией: описание случая. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):117-122.

UP-FRONT TRIPLE COMBINATION THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A CASE REPORT

Volkov A.V., Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Kurmukov I.A.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and irreversible disease characterized by a steady increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and death. Introduction of current PAH-specific drugs has not solved the problem of follow-up of critical patients with PAH associated with systemic sclerosis (SSc). Clinical trials have shown that 1-, 2- and 3-year survival rates are 77, 46, and 33%, respectively. Arguments in favor of starting triple PAH-specific therapy that substantially improves the prognosis of this critical group of patients are being accumulated. The paper describes Russia's first clinical case of successful up-front triple combination therapy (iloprost, bosentan and sildenafil) in a 40 year old female with SSc and diagnosed functional class (FC) IV PAH. There were clinical, laboratory, and hemodynamic improvements already at 2 weeks after therapy initiation. Thirty-month therapy resulted in a reversal of FC from IV to II, relieved the signs of right ventricular failure, complete right ventricular reverse remodeling and subnormalization of hemodynamic parameters. Hemodynamic improvement including reductions in right atrial pressure to 4 mm Hg, mean pulmonary arterial pressure to 26 mm Hg, and PVR to 2.2 Wood units and an increase in cardiac output up to 7.4 l/min, despite preserved elevated uric acid levels (432 μmol/l). The intriguing feature of this case is critically low values of % predicted/carbon monoxide lung diffusion capacity, which rose from 17% to only 22%, in the presence of positive changes. This clinical case demonstrates the predictive capabilities of up-front triple combination therapy for severe PAH associated with SSc.

Keywords: systemic sclerosis; pulmonary arterial hypertension; iloprost; bosentan; ambrisentan; sildenafil; survival; lung diffusion capacity.

For reference: Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, Kurmukov IA. Up-front triple combination therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: a case report. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):117-122. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-117-122>

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — прогрессирующая и необратимая болезнь, характеризующаяся неуклонным увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Патогенез ЛАГ сложен, одним из его механизмов является эндотелиальная дис-

функция — дисбаланс трех ключевых путей регуляции сосудистого тонуса посредством эндотелина, простациклина и оксида азота. Это способствует клеточной пролиферации, ремоделированию сосудов легких с их облитерацией, увеличению ЛСС и, в конечном сче-

те, проявляется недостаточностью правых отделов сердца, приводящей к смерти [1]. Несмотря на достигнутые успехи в понимании патогенеза ЛАГ и лечении пациентов с различными формами ЛАГ, заболевание остается неизлечимым [2].

Тяжесть ЛАГ классифицируется согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), связывающей симптомы ЛАГ с ограничениями жизнедеятельности: в диапазоне от I функционального класса (ФК) с минимальными симптомами, не ограничивающими физическую активность, до ФК IV, проявления которого приводят к неспособности осуществлять даже самообслуживание [3]. Действующие зарубежные рекомендации по лечению ЛАГ предусматривают использование простаноидов, таких как эпопростенол, в качестве терапии первой линии при ЛАГ III или IV ФК [4]. Хотя эпопростенол улучшил выживаемость тяжелых больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) III–IV ФК в рандомизированном контролируемом исследовании [5], у 45% пациентов не было зарегистрировано снижение ФК. Так, одно-, двух- и трехлетняя выживаемость реклассифицированных пациентов составила 100; 93 и 88% по сравнению, соответственно, с 77; 46 и 33% у оставшихся в группах IV и III ФК [2, 5]. У больных системной склеродермией (ССД) с ЛАГ в 12-недельном контролируемом исследовании эпопростенол достоверно улучшил результат теста 6-минутной ходьбы с 270 до 316 м и гемодинамические показатели, однако снижение ФК наблюдалось только в 38% случаев, а данные об отдаленной выживаемости в этом исследовании представлены не были. Отмечается, что в группах эпопростенола и сравнения летальность не различалась (7 и 9% соответственно) [6].

В Российской Федерации эпопростенол не зарегистрирован и не применялся для лечения пациентов с ЛАГ любой этиологии. Илопрост, относящийся к синтетическим аналогам простагличина, с успехом используется в европейских странах для лечения пациентов с ЛАГ в ингаляционной и внутривенной формах.

По сравнению с эпопростенолом, илопрост имеет потенциальные преимущества, поскольку является более стабильным раствором при комнатной температуре и имеет больший период полувыведения. М. Ноерг и соавт. [7] изучали эффективность внутривенного илопроста при тяжелой ЛАГ III–IV ФК на фоне комбинированной терапии, включавшей ингаляционный илопрост. Исследователи отметили улучшение клинических и гемодинамических показателей на фоне достижения максимальной дозы препарата. Результаты проспективного наблюдения были не оптимистичны: через 6 мес от начала внутривенного применения 61% пациентов умерли, а 26% проведена трансплантация легких. Медиана выживаемости составила 19 мес.

Данные другого исследования [8], где внутривенный илопрост назначался в качестве дополнительного препарата последовательной комбинированной терапии, также показали пессимистичную одно-, двух- и трехлетнюю выживаемость, составившую 38; 17 и 17% соответственно от момента присоединения к терапии илопроста.

Стартовая комбинированная терапия трансформировала прогноз ЛАГ, в частности, ассоциированной с ССД. Исследование AMBITION [9] показало снижение на 56% риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ, применявших комбинацию амбризентан + тадала-

фил, по сравнению с монотерапией. Следует отметить, что в это исследование включались только пациенты с II–III ФК.

Единственное опубликованное к настоящему времени исследование эффективности стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ IV ФК продемонстрировало отдаленные терапевтические перспективы этого метода лечения [10]. У 18 пациентов, включенных в исследование (один выбыл в связи с трансплантацией легких), трехлетняя выживаемость составила 100%.

В практике нашего центра мы имеем одно длительное наблюдение больной ССД с ЛАГ, успешно получающей тройную стартовую ЛАГ-специфическую терапию.

Пациентка С., 40 лет, мать троих детей, поступила в клинику в крайне тяжелом состоянии с жалобами на одышку в покое с потребностью в кислороде, на сухой кашель, головокружение, ощущение сердцебиения, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха, посинение пальцев кистей на холоде и при волнении, ощущение тяжести в грудной клетке, общую слабость.

Из анамнеза известно, что с 2009 г. больную стала беспокоить одышка при обычной физической нагрузке. В 2010 г. обратила внимание на изменение положения зубов верхней челюсти (стали выступать вперед). С марта 2012 г. — посинение и побеление пальцев кистей на холоде и при волнении. С ноября 2013 г. отметила прогрессирование одышки. В дальнейшем жаловалась на появление сердцебиения, головокружения при физической нагрузке, перебоев в работе сердца. Обращалась за помощью к гомеопатам. В течение последующего года ежемесячно (со слов пациентки) ОРВИ с фебрильной лихорадкой, дважды пневмония. В связи с предполагаемой пневмонией проводилась антибактериальная, муколитическая терапия без эффекта. С 2013 г. также отмечено появление красных пятен на лице (телеангиэктазии). Поставлен предварительный диагноз — системная красная волчанка, от стационарного лечения отказалась. В анализах крови выявлена тромбоцитопения от 100 до $55 \cdot 10^9/\text{л}$ без клинических проявлений геморрагического синдрома. Со слов пациентки, уровень тромбоцитов восстановился на фоне приема гомеопатических препаратов. С 2014 г. — сухость во рту, множественный пришеечный кариес, а с середины марта 2015 г. — появление точечных геморрагических высыпаний на разгибательной стороне коленных суставов. За февраль–март 2015 г. похудела на 7 кг без видимой причины, отмечались выраженная общая слабость, значительное усиление одышки, тогда же — стационарное обследование и лечение в ревматологическом отделении. При исследовании иммунологического статуса выявлены антинуклеарный фактор Нер-2 1/20800, повышение уровня антицентромерных антител (АЦА), антител к Ro, ревматоидного фактора. При эхокардиографии (ЭхоКГ) описаны признаки легочной гипертензии: расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 70–73 мм рт. ст., дилатация правых отделов сердца и ствола легочной артерии, гидроперикард, гидроторакс справа. При компьютерной томографии (КТ) данных, свидетельствующих об интерстициальном поражении легких, не выявлено. На основании анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных данных диагностирована ССД с легочной гипертензией. В стационаре в связи с выраженным снижением сатурации ($\text{SpO}_2=80\%$ на возду-

хе) пациентка переведена на постоянную оксигенотерапию с достижением $SpO_2=96-98\%$ ($O_2=5-6$ л/мин). Больная выписана с рекомендациями плановой консультации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Доставлена в сопровождении мужа 02.04.2015 г. на консультацию на каталке с потребностью в постоянной оксигенотерапии с помощью кислородных баллонов. Госпитализирована по витальным показаниям в отделение реанимации для верификации диагноза и подбора терапии. При поступлении состояние крайне тяжелое. В сознании, астенического телосложения, пониженного питания, рост 169 см, масса тела 49 кг, температура нормальная. Положение ортопноэ, активность в пределах постели. Кожные покровы бледные, пониженной влажности, телеангиэктазии (лицо, кисти), точечная геморрагическая сыпь над коленными суставами, на предплечьях. Множественные мелкие округлой формы очаги гиперпигментации на передней поверхности грудной клетки, крупный очаг депигментации кожи в области крестца и множественные мелкие — на коже верхней части спины. Синдром Рейно. Периферических отеков нет. Видимые слизистые оболочки чистые, пониженной влажности, язык сухой, исчерчен, свободной слюны мало, множественный пришеечный кариес. Околоушные и подчелюстные слюнные железы не увеличены. Генерализованная гипотрофия мышц. Внешне суставы не изменены, движения в полном объеме. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук, зона притупления в нижних отделах справа, аускультативно ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет, число дыханий 28–30 в 1 мин в покое. Набухание и пульсация шейных вен. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией, трехчленный ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 99–112 ударов в 1 мин, артериальное давление (АД) 100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, край печени выступает на 2 см за край правой реберной дуги, плотноэластической консистенции, безболезненный. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме, в памперс.

В анализах: Hb 121 г/л, l $5,3 \cdot 10^9$ /л, CO_2 38 мм/ч, тромбоцитопения до $54 \cdot 10^9$ /л с выявлением антитромбоцитарных антител; уровень С-реактивного белка (СРБ) — 19,6 мг/л; гиперурикемия — 637,6 мкмоль/л, креатинин, трансаминазы в пределах нормальных значений. Шестиминутный тест ходьбы (6-МТХ): дистанция — 5 м, по шкале Борга — 7 баллов. На электрокардиограмме: синусовый ритм, 96 ударов в 1 мин, отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофия правого желудочка. При ЭхоКГ: дилатация правых отделов сердца, гипертрофия миокарда правого желудочка, расширение ствола легочной артерии, СДЛА 69–74 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана III степени, недостаточность клапана легочной артерии III степени, незначительное ко-

личество жидкости в полости перикарда, расширение нижней полой вены. По данным КТ легких: легочная гипертензия, гидроперикард, медиастинальная лимфаденопатия, признаки гипотонии пищевода. Капилляроскопия: поздний активный тип склеродермических изменений. Функция внешнего дыхания (ФВД): диффузионная способность легких (ДСЛ) — 17,8%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 91%.

Пациентке был подтвержден диагноз: ССД, висцеральная форма, синдром Рейно, телеангиэктазии, АЦА, капилляроскопические изменения, ЛАГ.

Начата парентеральная терапия диуретиками, препаратами калия, гипотензия потребовала проведения в течение 6 дней терапии добутамином.

В связи с тромбоцитопенией пациентке назначена терапия метилпреднизолоном внутрь в дозе 8 мг/сут, а также проведена пульс-терапия метипредом 250 мг трижды. В течение 5 дней уровень тромбоцитов поднялся до $102 \cdot 10^9$ /л, после чего выполнена катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии: давление в правом предсердии (ДПП) — 9 мм рт. ст., среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) — 50 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК) — 4 мм рт. ст., сердечный выброс (СВ) — 3,9 л/мин, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — 10,8 единицы Вуда. Подтвержден диагноз ЛАГ.

Учитывая молодой возраст пациентки, а также неблагоприятный прогноз, было решено рекомендовать одномоментную стартовую комбинированную ЛАГ-специфическую терапию траклиром 125 мг/сут, ревацио 60 мг/сут, а также внутривенным илопростом 20 мкг/сут в виде постоянной инфузии, 15 введений (рис. 1).

После 14 дней терапии отмечена отчетливая положительная динамика. Уменьшилась выраженность одышки, увеличилась толерантность к физической нагрузке, дистанция 6-МТХ возросла с 5 до 210 м, появилась возможность самообслуживания, отмечено снижение уровня мочевого кислоты до 406 мкмоль/л. При контрольной катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии через 15 дней от начала ЛАГ-специфической терапии ДПП — 6 мм рт. ст., СрДЛА — 47 мм рт. ст., ДЗЛК — 8 мм рт. ст., СВ — 5,5 л/мин, ЛСС — 7,1 единицы Вуда.

После выписки из стационара чувствовала себя удовлетворительно, отмечала повышение физической активности, уменьшение одышки и выраженности общей слабости. Доза метипреда снижена до 4 мг/сут, доза бозентана увеличена до 250 мг/сут по общепринятой схеме, начата терапия ингаляционным илопростом по 2 мл 4 раза в сутки с хорошей переносимостью.

В связи с сохраняющейся низкой SpO_2 (86–90% на воздухе) для исключения внелегочных шунтов, признаков вено-окклюзионной болезни легких проведена КТ с контрастированием, данных, свидетельствующих о тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей до уровня субсегментарных, открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, не получено. Через 3 мес от начала приема бозентана при контрольном анализе крови впервые выявлено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 199 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 155,6 Ед/л, подтвержденные повторным исследованием. Доза бозентана снижена до 125 мг/сут. Через неделю — вновь рост содержания АЛТ до 360 Ед/л, АСТ — до 290 Ед/л, в связи с чем бозентан отменен.

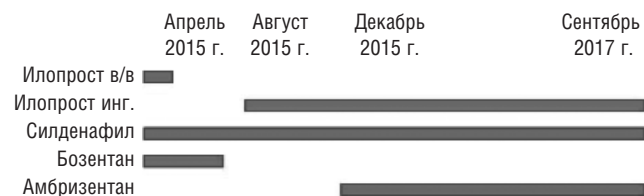


Рис. 1. ЛАГ-специфическая терапия за время наблюдения

Через 5 мес от начала терапии и через месяц после отмены бозентана вновь возник сухой кашель, усилилась общая слабость. При повторной госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2015 г. (через полгода от начала терапии) диагностировано клиническое ухудшение, подтвержденное при катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии: ДПП — 5 мм рт. ст., СрДЛА — 53 мм рт. ст., ДЗЛК — 4 мм рт. ст., СВ — 3,8 л/мин, ЛСС — 12,9 единицы Вуда. В тесте 6-МТХ дистанция 268 м, по шкале Борга 6 баллов. С декабря 2015 г. (через 8 мес от начала наблюдения) начата терапия амбризентаном 10 мг/сут с хорошей переносимостью и положительным эффектом. При госпитализации в июне 2016 г. (через 14 мес от начала терапии) при обследовании: Нв — 142 г/л, л. — $8,3 \cdot 10^9$ /л, тр. — $103 \cdot 10^9$ /л, СОЭ (по Панченкову) — 20 мм/ч, АЛТ — 50,4 Ед/л, АСТ — 69,5 Ед/л, мочевая кислота — 452,7 мкмоль/л, СРБ — 2,2 мг/л. При ЭхоКГ СДЛА — 32 мм рт. ст. При исследовании ФВД выявлено выраженное снижение ДСЛ (21,7%); объемно-скоростные показатели в норме. Признаки интерстициального легочного фиброза по данным КТ легких отсутствовали. По данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии от 21.06.2016 г. ДПП — 1 мм рт. ст., СрДЛА — 29 мм рт. ст., ДЗЛК — 6 мм рт. ст., СВ — 5,2 л/мин, ЛСС — 4,2 единицы Вуда.

В последующем на фоне проводимой терапии состояние пациентки остается стабильным. Повторная госпитализация осуществлена в сентябре 2017 г. (через 30 мес от начала терапии). При обследовании: Нв — 136 г/л, л. — $8,6 \cdot 10^9$ /л, тр. — $99 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 16 мм/ч, трансаминазы — в пределах нормы, мочевая кислота — 432 мкмоль/л, при проведении ЭхоКГ СДЛА — 32 мм рт. ст., размеры правых отделов сердца и легочной артерии — в пределах нормы. По результатам исследования ФВД сохраняется снижение ДСЛ (23,2%), объемно-скоростные показатели в норме. По данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии, ДПП — 4 мм рт. ст., СрДЛА — 26 мм рт. ст., ДЗЛК — 10 мм рт. ст., СВ — 7,4 л/мин, ЛСС — 2,2 единицы Вуда (см. таблицу).

Пациентка продолжает принимать амбризентан 10 мг/сут, силденафил 60 мг/сут, илопрост 2 мл 4–6 ингаляций в сутки.

Обсуждение

Несмотря на успехи в лечении и улучшение прогноза, больные ССД с ЛАГ остаются неблагоприятной группой, сохраняя высокую летальность как при естественном течении заболевания [11], так и при применении

ЛАГ-специфических препаратов первого поколения — простаноидов, бозентана и силденафила [12]. Данные национальных регистров свидетельствуют о сохраняющейся высокой смертности этих больных по сравнению с другими формами ССД. Так, по нашим собственным данным, ССД у пациента с ЛАГ в 4,3 раза увеличивает вероятность летального исхода в течение 3 лет от момента начала терапии в сравнении с больными идиопатической ЛАГ [13].

Учитывая, что ССД, ассоциированная с ЛАГ, имеет маломанифестную, стертую клиническую симптоматику, диагноз как ССД, так и ЛАГ устанавливается поздно, что является причиной старта ЛАГ-специфической терапии в III, а нередко и в IV ФК [14].

Проведенные рандомизированные исследования, доказавшие эффективность лекарственной терапии, в подавляющем большинстве не включали пациентов с тяжелой ЛАГ, а режим назначения препаратов был последовательным.

Простаноиды, назначаемые как препараты первой линии, хотя и улучшали гемодинамические показатели и клиническую картину в краткосрочной перспективе, при длительном наблюдении радикально не снижали летальность [5, 6].

Только в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сравнивались начальная комбинированная терапия и монотерапия у пациентов, не получавших ранее специфического лечения. В исследовании BREATHE-2 [15] стартовая комбинация эпопростенола и бозентана приводила к снижению ЛСС на $36 \pm 4\%$ к 16-й неделе лечения, по сравнению с $23 \pm 3\%$ в группе эпопростенола/плацебо ($p=0,08$). Возможно, малое количество пациентов ($n=33$) не позволило обнаружить значимые различия между двумя вариантами лечения.

Позже исследование AMBITION [9] принесло новые доказательства в пользу первичной комбинированной терапии у наивных пациентов. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ 500 пациентов с II–III ФК ЛАГ были рандомизированы на три группы: амбризентан и тадалафил в стартовой комбинации, или монотерапия амбризентаном, или тадалафил с плацебо. Стартовая комбинированная терапия привела к 50% сокращению частоты клинических ухудшений по сравнению с группами монотерапии: относительный риск (ОР)=0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,72 ($p<0,001$). Аналогичные по-

Динамика основных инструментальных и лабораторных показателей пациентки С.

Показатель	Дата				
	10.04.2015 г.	24.04.2015 г.	30.09.2015 г.	21.06.2016 г.	22.09.2017 г.
ФК	IV	IV–III	III–IV	III	II
Катетеризация:					
ДПП, мм рт. ст.	9,0	6,0	5,0	2,0	4,0
СрДЛА, мм рт. ст.	50,0	47,0	53,0	29,0	26,0
ДЗЛК, мм рт. ст.	4,0	8,0	4,0	6,0	10,0
СВ, л/мин	3,9	5,5	3,8	5,2	7,4
ЛСС, ед. Вуда	10,8	7,1	12,9	4,2	2,2
ДСЛ, %	17,8	–	15,1	21,7	23,2
уровень мочевой кислоты, мкмоль/л	637,6	367,6	–	452,7	432,0
6-МТХ:					
дистанция, м	5	240	268	393	414
одышка по шкале Борга	9	6	6	4	4

зитивные изменения подтверждались и у больных ССД, включенных в это исследование. Стартовая комбинированная терапия снижала риск развития клинического ухудшения по сравнению с каждой группой монотерапии на 56% [16]. Результаты этих исследований распространяются на стабильных пациентов с ЛАГ II–III ФК, но не на группы тяжелых пациентов с IV ФК.

Работа французских авторов, опубликованная в 2014 г., стала единственным прорывом в этом нерешенном вопросе [10]. В исследование включили пациентов с ИЛГ, наследуемой или связанной с приемом анорексигенных препаратов, ЛАГ, с тяжелыми гемодинамическими и клиническими проявлениями: сердечный индекс (СИ) <2 л/мин/м², ДПП >20 мм рт. ст. и ЛСС $>12,5$ единицы Вуда. Стартовая терапия включала одномоментное назначение парентерального простаноида, силденафила и бозентана, динамическое обследование включало оценку ФК, 6-МТХ, параметров гемодинамики и биомаркеров через 4 мес и через год. Авторами были получены неожиданно позитивные результаты уже к 4-му месяцу наблюдения, когда большинство пациентов достигли II ФК, прирост дистанции в 6-МТХ составил 100%, отмечалось значимое гемодинамическое улучшение. Удивительно, что эти позитивные изменения сохранялись и при дальнейшем наблюдении, которое продолжалось в среднем 32 ± 19 мес. Только одной пациентке, в связи с отсутствием улучшения в первые 4 мес лечения, была выполнена трансплантация легких. Таким образом, общая одно-, двух- и трехлетняя выживаемость составила 100; 100

и 100%, в то время как по данным французского регистра для больных IV ФК следует ожидать 86; 70 и 55% соответственно. Пациенты продолжали внутривенную терапию эпопростенолом, силденафилом, бозентаном. У двоих прием бозентана был прерван из-за гепатотоксичности, они получали двойную терапию эпопростенолом и силденафилом. Авторы акцентируют внимание на необычно большом снижении СрДЛА, в среднем >20 мм рт. ст., что отличается от других режимов ЛАГ-специфической терапии. Подобное снижение давления наблюдается у пациентов с ИЛГ, ответивших в тесте на вазореактивность, на фоне приема блокаторов кальциевых каналов и ассоциируется с увеличением СВ/СИ и долгосрочной хорошей выживаемостью.

В нашем случае мы наблюдаем такой же тренд: радикальное снижение ФК от IV до II, сопровождаемое увеличением дистанции 6-МТХ с 5 до 414 м. Как и в вышеуказанном исследовании [10], отмечено двукратное снижение (почти до нормальных значений) СрДЛА, что имеет эхокардиографический эквивалент (рис. 2). Гемодинамические показатели пациентки на данный момент не соответствуют критериям ЛАГ. Однако имеются признаки, свидетельствующие о неполной обратимости патологических изменений, что, к нашему великому сожалению, ставит под сомнение возможность излечения ЛАГ на современном этапе. У пациентки, несмотря на возраст 45 лет, низкую массу тела и отсутствие каких-либо сопутствующих заболеваний, остается повышенным уровень мочевой кислоты.

Следующая особенность – сохраняющаяся крайне низкой ДСЛ. Данный феномен (снижение ДСЛ) даже при нормализации всех гемодинамических показателей, нами описывался и ранее [17]. Однако причину данного явления нам определить не удалось, как и обнаружить ответ на этот вопрос в литературе. Можно лишь предположить, что ДСЛ является более точным методом прижизненной оценки процессов ремоделирования сосудов малого круга.

Тем не менее в настоящее время состояние пациентки остается стабильным, что дает надежду на ближайший благоприятный прогноз.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи и одобрили окончательную версию. Авторы не получали гонорар за статью.

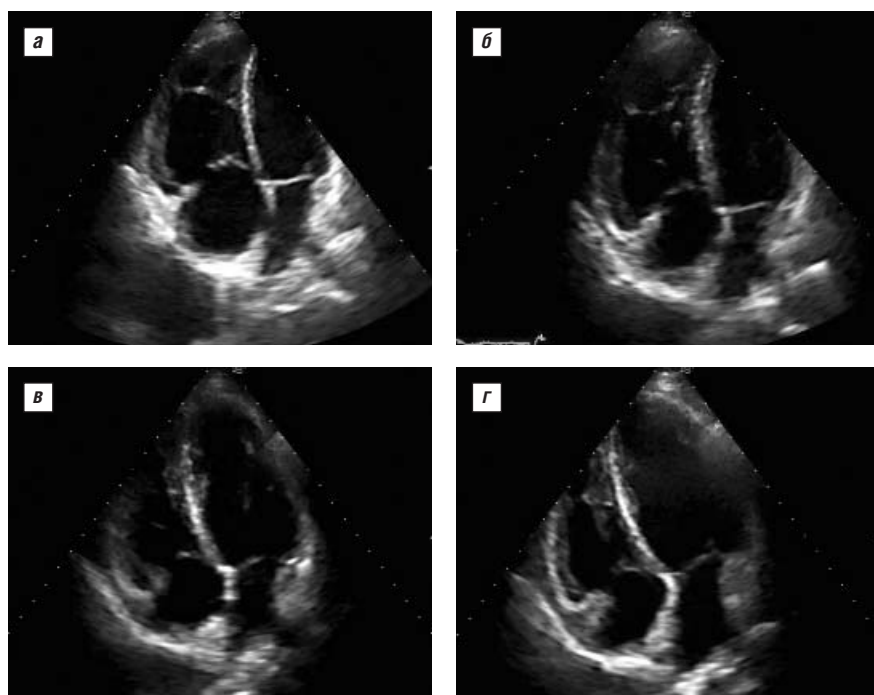


Рис. 2. Динамика ремоделирования сердца пациентки С. по данным ЭхоКГ: а – апрель 2015 г. Выраженное ремоделирование сердца: дилатация правых камер, уменьшение размеров левых. Соотношение диаметров левого и правого желудочков (ЛЖ/ПЖ) – 0,73; б – сентябрь 2015 г. Сохраняется выраженное ремоделирование сердца: дилатация правых камер, уменьшение размеров левых. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 0,75; в – июнь 2016 г. Положительная динамика: уменьшение размеров правых камер сердца. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 1,06; г – сентябрь 2017 г. Положительная динамика: уменьшение размеров правых камер сердца. Соотношение ЛЖ/ПЖ – 1,5

ЛИТЕРАТУРА

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425-36. doi: 10.1056/NEJMra040291
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S40-S47. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.032
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):780-8. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Mar 21;132(6):425-34. doi: 10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00027
- Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):132-7. doi: 10.1183/09031936.00130408
- Knudsen L, Schurawlew A, Nickel N, et al. Long-term effects of intravenous iloprost in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension deteriorating on non-parenteral therapy. *BMC Pulm Med*. 2011 Dec 1;11:56. doi: 10.1186/1471-2466-11-56
- Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687
- Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313
- Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24-8 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(5):24-8 (In Russ.)].
- Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, et al. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1282-90. doi: 10.1378/chest.12-0653
- Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинко-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. Системные гипертензии. 2016;13(2):65-72 [Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65-72 (In Russ.)].
- Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА и др. Клинико-гемодинамическая характеристика и возможности терапии у больных тяжелой легочной артериальной гипертензией IV функционального класса, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):24-32 [Nikolaeva EV, Yudkina NN, Kurmukov IA, et al. Clinical and hemodynamic characteristics and possibilities for therapy in patients with severe (functional class IV) pulmonary arterial hypertension associated with diffuse connective tissue diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(5):24-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587524-32
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9. doi: 10.1183/09031936.04.00028404
- Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1219-27. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210236
- Volkov A, Nikolaeva E, Yudkina N, Kurmukov I. Reversibility of pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis: can it really be true? *J Scleroderm Relat Disord*. 2016;1(1):66. doi: 10.5301/jsrd.5000203

Дискуссионные проблемы фармакологического надзора

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

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

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты:
Юрий Владимирович Муравьев;
myrawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 22.08.17

В статье обсуждаются возможные причины возникновения проблем, связанных с фармакологическим надзором.

Ключевые слова: фармакологическая бдительность; фармакологический надзор; неблагоприятные реакции; мониторинг; метод спонтанных сообщений.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные проблемы фармакологического надзора. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):123-126.

DEBATABLE PROBLEMS OF PHARMACOVIGILANCE

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The paper discusses the possible causes of the problems related to pharmacovigilance.

Keywords: pharmacological alertness; pharmacovigilance; adverse reactions; monitoring; spontaneous message method.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. Debatable problems of pharmacovigilance. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):123-126 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-123-126>

Грандиозным достижениям фармакотерапии по-прежнему сопутствуют неблагоприятные реакции (НР) на лекарственные препараты (ЛП), которые остаются распространенной, часто предупреждаемой причиной заболеваний, потери трудоспособности и смерти. Следует отметить, что в ряде стран НР на ЛП входят в десятку ведущих причин смертности. Помимо опасности, свойственной самому препарату, отдельные больные могут проявлять особую и непредсказуемо высокую чувствительность к определенным ЛП. Кроме того, если больной принимает более одного ЛП, всегда имеется риск их отрицательного взаимодействия. Согласно современному определению, НР — это ощутимо вредная или неприятная реакция, возникшая в результате применения ЛП, прогнозирующая угрозу его дальнейшего применения и являющаяся основанием для профилактического либо специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены [1]. В связи с заметным вредом НР получило развитие новое направление клинической фармакологии, носящее в англоязычной медицинской литературе название «pharmacovigilance» (оригинальным является термин «pharmakovigilare» — от греч. *pharmakon* — лекарство и лат. *vigilare* — бдительность) [2], а по-русски — «фармакологическая бдительность» (ФБ), под которой подразумевают научную и практическую деятельность, связанную с выявлением, оценкой, пониманием и предупреждением НР на ЛП или любых других проблем, обусловленных ЛП. ФБ за рубежом — основной компонент систем эффективной регуляции использования ЛП, программ здравоохра-

нения и клинической практики [3]. ФБ быстро становится международным стандартом постмаркетинговой оценки ЛП, что связано с различием регистрации и анализа НР в разных странах [4]. Необходимость ее как для деятельности практикующего врача, научного сообщества, так и для фармацевтической промышленности обоснована тем, что НР на ЛП продолжают оставаться значительными факторами смертности и заболеваемости [4–6]. Поэтому к ФБ следует относиться как к науке и искусству сбора, наблюдения, изучения и оценки данных об эффектах ЛП с целью выявления новой информации о НР и предупреждении вреда больным [3]. Эти данные поступают, главным образом, в виде добровольных сообщений работников здравоохранения после появления ЛП на рынке. «Предшественницей» системы добровольных сообщений о НР на ЛП считают информацию о смерти в 1848 г. (более 169 лет назад) 15-летней англичанки, обусловленной хлороформом, введенным в клиническую практику за год до этого несчастного события, поскольку он реже, чем диэтиловый эфир, вызывал тошноту и рвоту. Хлороформ был применен в качестве анестетика для удаления вросшего ногтя и, вероятно, вызвал фибрилляцию желудочков сердца. В связи с возникшими опасениями относительно безопасности анестезии журнал Lancet учредил комиссию для сообщений о смертности, обусловленной анестезией, в Великобритании и ее колониях, т. е. была предпринята попытка организации мониторингования безопасности ЛП. В дальнейшем эти данные были опубликованы в 1893 г. [7]. В 1950 г. описан случай развития апластической анемии с фа-

тальным исходом в результате применения левомецети-на в США [8]. Следствием явилось учреждение Советом по ЛП Американской медицинской ассоциации регистра болезней крови [9], и к 1961 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) начало систематический сбор сообщений обо всех типах НР на ЛП, главным образом через программу госпитальных отчетов. В это же время наблюдалось рождение детей с необъяснимым избытком физических деформаций, в том числе с укорочением или отсутствием конечностей, ушей, глаз и/или отсутствием внутренних органов. Показатель перинатальной смертности достигал 40%. При этом отмечались строгие географические границы этой неожиданной и необъяснимой эпидемии: в Западной Германии пострадали тысячи детей, а в Восточной Германии — ни одного. В Канаде — более 150, но в США — никто. В Великобритании зафиксировано свыше 400 случаев, а в Австралии — всего 46. Начались поиски причины этого пугающего феномена. Педиатр из Гамбурга Widukind Lenz обнаружил, что 41 из 46 матерей, родивших подобных детей, принимали препарат талидомид на ранних сроках беременности. Эти данные были представлены на конференции в Дюссельдорфе 18 ноября 1961 г. и через четыре дня опубликованы. 16 декабря 1961 г. William Griffith McBride, акушер-гинеколог из Сиднея, опубликовал в журнале *Lancet* письмо с похожими подозрениями. Эти два независимых сообщения из разных стран вынудили производителей отозвать препарат с рынков Европы и Великобритании, и спустя 8 мес эпидемия внезапно прекратилась. В дальнейшем выяснилось, что талидомид был синтезирован немецкой косметической фирмой Chemie-Grüenthal, модифицированной в фармацевтическую, и представлен на рынке как безрецептурное легкое седативное средство для детей и взрослых. Объявленный безопасным и нетоксичным в период послевоенных фатальных передозировок барбитуратами и наркотиками, он с 1956 г. захватил 40% рынка седативных препаратов. Однако вскоре стало очевидным, что принимавшие талидомид сталкивались с опасной НР — сенсорной периферической нейропатией кистей и стоп, вызывавшей стойкую потерю трудоспособности. Фирма Chemie-Grüenthal энергично отвергала сообщения об этой НР, тем не менее органы здравоохранения Германии перевели продажу талидомида с безрецептурной на рецептурную, что привело к резкому падению прибыли. Тогда фирма Chemie-Grüenthal нашла новый рынок сбыта: беременные женщины с утренней тошнотой, — и с 1957 г. талидомид успешно начали применять не только в Германии, но и в других странах как препарат от утренней тошноты. В течение длительного периода послевоенного аскетизма правительство Великобритании обложило налогом алкоголь, что снизило доходы его производителей. Поэтому гигант производства шотландского виски, фирма Distillers Co., решила расширить ассортимент выпускаемой продукции за счет ЛП, в частности, седативных, и купила право на продажу талидомида в Британском содружестве наций, наивно предполагая, что фирма Chemie-Grüenthal провела все необходимые тесты. Таким образом, немецкая косметическая фирма и производитель шотландского виски, мотивированные повышением прибыли, вложили капитал в фармацевтическую отрасль, не имея никакого

опыта. Последствия оказались ужасными [10], и четыре года спустя, в 1961 г., мир узнал о талидомидовой трагедии. В ряде стран резко увеличилась частота фокомелии (греч. *phoke* — тюлень; *melos* — часть тела, конечность), прежде редкой врожденной аномалии развития в виде отсутствия или значительного недоразвития проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и/или кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу. Эпидемиологические исследования установили, что причиной явилось влияние на плод во время беременности талидомида, а мировая общественность наконец осознала, что своевременно собранные международные данные позволили бы раньше заметить эту серьезную НР. Оказалось, что от 6 тыс. до 12 тыс. детей родились с серьезными врожденными пороками развития в результате применения талидомида их матерями в период беременности [11]. Поэтому в 1962 г. Всемирная ассамблея здравоохранения обратилась к Генеральному директору Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с просьбой изучить пути создания безопасных ЛП, включая быстрое обеспечение передачи новой информации о серьезных НР на ЛП в национальные органы здравоохранения. 18-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1965 г. специально рассмотрела проблему непрерывного процесса наблюдения и регистрации НР на ЛП. Таким образом, ФБ — это по сути мониторинг маркетингового применения ЛП для выявления НР. Слово «мониторинг», происходящее от англ. *monitoring*, в данном контексте означает систему постоянных наблюдений, оценки и прогноза изменений [12]. К 1968 г. десять стран (Австралия, Канада, Чехословакия, Германия, Нидерланды, Ирландия, Новая Зеландия, Швеция, Великобритания и США) с сотрудничающими национальными центрами мониторингирования ЛП приняли участие в пилотном исследовательском проекте международного мониторингирования ЛП под эгидой ВОЗ [13]. Тогда были разработаны определения ключевых понятий ФБ:

- **Польза (benefit)** — подтвержденное лечебное действие ЛП, включая субъективную оценку больным.
- **Вред (harm)** — характер и степень фактического повреждения, которое может быть причинено. Не следует смешивать с риском.
- **Эффективность (effectiveness)** — вероятность лечебного действия, которое ожидается согласно клинической документации ЛП (в противоположность риску).
- **Риск** — вероятность вреда, который может быть причинен в период клинического применения, обычно выражается в процентах или отношении; вероятность (вероятная возможность) отрицательного случая. Риск рассматривается сверх периода времени применения ЛП, что также важно.
- **Эффект (efficacy)** — способность ЛП действовать так, как это происходило в условиях идеального эксперимента и осуществлялось в клинических испытаниях перед утверждением препарата.
- **Опасность (hazard)** — известная, основанная на доклинической информации, возможность причинения вреда [2]. При этом подчеркивалось, что предшествовавшее распространенное сочетание

«польза/риск» не обеспечивает логического и полезного контраста: необходимо знать, что такое конкретная польза и какова возможная вероятность ее получения; что такое конкретный вред и какова вероятная возможность его возникновения. Поэтому логичнее применять сочетание «польза/вред» или «эффективность/риск». Кроме того, в зависимости от вероятности возникновения НР были подразделены на [14]:

- распространенные, или частые: от 1 на 100 (1%) до 1 на 10 (10%);
- нераспространенные, или нечастые: от 1 на 1000 (0,1%) до 1 на 100 (1%);
- редкие: от 1 на 10 000 (0,01%) до 1 на 1000 (0,1%).

В настоящее время в инструкции по применению, вкладываемой в каждую аптечную упаковку ЛП, как правило, указывается частота возможных НР.

В определениях ВОЗ НР на ЛП (*adverse drug reaction*) описывается так: «Вредный и непреднамеренный ответ на ЛП, наблюдающийся в дозах, обычно применяемых для профилактики, диагностики или лечения болезни, или изменения физиологической функции» [15]. Однако в слове терминов, часто применяемых в англоязычной литературе при описании ФБ, можно прочесть: «НР на ЛП: отрицательный результат или отсутствие результата после применения ЛП в обычной дозе» [3]. Поэтому логично было бы в инструкции по применению ЛП, поскольку она является основным законодательным документом, регламентирующим его применение, указывать также частоту отсутствия лечебного эффекта. К сожалению, такая информация, чрезвычайно важная как для практикующих врачей, так и для здравоохранения в целом, почему-то до настоящего времени отсутствует. Очевидно, это обусловлено абсолютной убежденностью, что в аптечной сети не бывает ЛП без лечебного эффекта.

Таким образом, ВОЗ с 1968 г. проводит программу международного мониторинга ЛП; Россия была официально принята в эту программу три десятилетия спустя, в 1997 г. За последние годы к задачам ФБ добавился контроль безопасности препаратов крови, биологических препаратов, средств традиционной медицины (включая лекарственные растения), вакцин и изделий медицинского назначения. ФБ включает также рассмотрение таких вопросов, как:

- применение некачественных и фальсифицированных ЛП;
- использование ЛП по неизученным и неразрешенным показаниям;
- острые и хронические отравления ЛП;
- случаи смерти, вызванные ЛП;
- злоупотребление ЛП;
- неблагоприятное взаимодействие ЛП с химическими веществами, другими ЛП и пищевыми продуктами [16–18].

В отечественной литературе словосочетание «фармаконадзор» применяется как синоним ФБ и также состоит из двух слов: греческого «фармако», *pharmacōn* — лекарство и русского *надзор* — наблюдение, контроль за кем-то или чем-то [19]. В России, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) и приказу Минздравсоцразвития от 26.08.2010 г. № 757н, лекарственные средства подлежат мониторингу безопасности с 2010 г. Порядок

осуществления фармаконадзора, утвержденный приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.02.2017 г. № 1071, устанавливает, что «фармаконадзор — вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛП, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП». В ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» приводятся основные используемые понятия, в частности, п. 24: «эффективность ЛП — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности» и п. 23: «безопасность лекарственного средства — характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью». При этом нет объяснения, как анализировать риск причинения вреда здоровью и почему дается определение эффективности «лекарственного препарата», а безопасности — «лекарственного средства», хотя понятия «лекарственный препарат» и «лекарственное средство», приведенные в этой же статье, различаются? Основным и общепризнанным методом выявления и регистрации НР во всем мире считается метод спонтанных сообщений [20]. Его преимуществами являются простота и быстрота предоставления информации, дешевизна и возможность реализации мониторинга безопасности лекарственных средств на территории всей Российской Федерации [21]. Однако активность заполнения таких сообщений остается очень низкой. При этом в соответствии с порядком осуществления фармаконадзора, утвержденным приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. № 1071, рекомендуется заполнять «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата». Согласно ч. 3 ст. 64 «Фармаконадзор», гл. 13 «Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации (в редакции Федерального закона от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ)»: «Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственного препарата, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственного препарата и выявленных на всех этапах обращения лекарственного препарата в Российской Федерации и других государствах», а «за несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации». Согласно российскому законодательству, субъекты обращения лекарственных средств — это врачи, фармацевтические работники, больные, производители [22].

Таким образом, после определения соответствующих понятий, фармаконадзор можно представить как вид деятельности по комплексной системе наблюдений, оценки и прогноза степени положительного влияния ЛП на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности и риска причинения вреда здоровью, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП.

Осуществление такой деятельности в условиях весьма быстрого приема может вызвать у практикующих врачей не только малопреодолимые затруднения,

но и серьезные сомнения в ее необходимости, что тонко подметил М. Жванецкий, правда, по другому поводу: «Когда результат не нужен, трудно процесс сделать захватывающим».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- Viewpoint Part 2 The Uppsala monitoring centre. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring; 2004.
- Viewpoint Part 1 The Uppsala monitoring centre. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring; 2002.
- Xiang Y, Xie Y, Yi D. Pharmacovigilance of major pharmaceutical innovation. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2011;36(20):2831-5.
- Prakash B, Singh G. Pharmacovigilance: scope for a dermatologist. *Ind J Dermatol*. 2011;56(5):490-3. doi: 10.4103/0019-5154.87121
- Barker CI, Talbot JC, Aronson JK. Selected national pharmacovigilance websites: an analysis of contents. *Drug Saf*. 2012;35(2):141-8. doi: 10.2165/11596270-000000000-00000
- Routledge PA. 150 years of pharmaco-vigilance. *Lancet*. 1998;351:1200-1. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03148-1
- Rich ML. Fatal case of aplastic anaemia following chloramphenicol therapy. *Ann Intern Med*. 1950;33:1459. doi: 10.7326/0003-4819-33-6-1459
- Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA*. 1969;208:2045-50. doi: 10.1001/jama.1969.03160110017004
- McCredie J. The thalidomide story. Sydney Publishing (University of Sydney, 17 January 2016).
- Randall T. Thalidomide's back in the news, but in more favorable circumstances. *JAMA*. 1990;263:1467-8. doi: 10.1001/jama.1990.03440110019002
- Кузнецов СА, составитель, главный редактор. Большой толковый словарь русского языка: А-Я / РАН. Ин-т лингв. исслед. Санкт-Петербург: Норинт; 1998. 1534 с. [Kuznetsov SA, composer, editor in chief. *Bol'shoi tolkovyi slovar' russkogo yazyka: A-Ya* [A large explanatory dictionary of the Russian language: A-Ya]. St. Petersburg: Norint; 1998. 1534 p.].
- Van Grootheest K. The dawn of pharmacovigilance. *Intern J Pharm Med*. 2003;17:195-200. doi: 10.2165/00124363-200317050-00006
- Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1995.
- International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Geneva, World Health Organization, 1972 (WHO Technical Report, No 498).
- Ожегов СИ; под ред. Шведовой НЮ. Словарь русского языка: Около 57 000 слов. 17-е изд. Москва: Русский язык; 1985. 797 с. [Ozhegov SI; Shvedova NYu, editor. *Slovar' russkogo yazyka: Okolo 57 000 slov* [Dictionary of the Russian language: About 57 000 words]. 17th ed. Moscow: Russkii yazyk; 1985. 797 p.].
- Abbing HDCR. Legal aspects of medical devices: Study on regulatory mechanisms for safety control. *Health Services Research*. IOS Press; 1993. P. 358-61.
- Fracchia GN, Theofilatou M (eds); Mehta U, Milstien JB, Duclos P, Folb PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull WHO*. 2000;78(2):170-7.
- Craven BM, Stewart GT, Khan M, Chan TYK. Monitoring the safety of herbal medicines. *Drug Safety*. 1997;7(4):209-15.
- Инструкция по сбору информации о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, средств традиционной медицины и биологически активных добавок (Утверждено 19.01.2001 г. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации). Режим доступа: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-yw/med-cmtys.htm>, свободный (дата обращения: 06.01.2017) [Instruktsiya po sboru informatsii o neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiyakh lekarstvennykh sredstv, sredstv traditsionnoi meditsiny i biologicheskii aktivnykh dobavok [Instructions for collecting information on adverse reactions of medications, traditional medicine and biologically active additives] (Approved on January 19, 2001 by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation). Access mode: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-yw/med-cmtys.htm>, free (date of circulation: 06/01/2017)].
- Лепакхин ВК, Стуров НВ, Астахова АВ. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный пациент. 2008;(8):42-6 [Lepakhin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods for detecting and recording adverse reactions to medicines in the period of their widespread use. *Trudnyi Patsient*. 2008;(8):42-6 (In Russ.)].
- Мурашко МА, Косенко ВВ, Глаголев СВ, Шипков ВГ. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения. Москва; 2014 [Murashko MA, Kosenko VV, Glagolev SV, Shipkov VG. *Monitoring bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v voprosakh i otvetakh. Broshyura dlya spetsialistov zdavookhraneniya* [Monitoring of drug safety in questions and answers. Brochure for health professionals]. Moscow; 2014].
- Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999;21(6):429-47. doi: 10.2165/00002018-199921060-00001

Сокольский Григорий Иванович: вклад в развитие отечественной и мировой медицины. К 210-летию со дня рождения

Абдулганиева Д.И., Бомбина Л.К., Нуруллина Г.И., Галимуллина З.И.

ФГБОУ ВО «Казанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Казань, Россия
420012 Казань,
ул. Бутлерова, 49

Kazan State Medical
University, Ministry of
Health of Russia, Kazan,
Russia
49, Butlerov St. Kazan
420012

Контакты:

Диана Ильдаровна
Абдулганиева;
diana_s@mail.ru

Contact:

Diana Abduganieva;
diana_s@mail.ru

Поступила 28.11.17

Статья посвящена юбилейной дате — 210-летию со дня рождения выдающегося ученого и клинициста Григория Ивановича Сокольского. Г.И. Сокольский внес огромный вклад в развитие ревматологии, внутренних болезней, фтизиатрии, расширение возможностей клинической диагностики заболеваний. Им опубликовано множество работ по разным разделам медицины. Удивительным фактом является то, что во второй половине 30-х годов XIX в. молодой ученый ежегодно публиковал одну или две крупные работы. Мировую известность ученому принес его труд «О ревматизме мышечной ткани сердца» (1836), который положил начало новому представлению о патофизиологии ревматизма, установив взаимосвязь поражений суставов и сердца. Бесценной заслугой Г.И. Сокольского перед отечественной медициной также стало внедрение в клиническую практику и преподавание методов аускультации и перкуссии.

Ключевые слова: Сокольский; ревматология; юбилей.

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Бомбина ЛК, Нуруллина ГИ, Галимуллина ЗИ. Сокольский Григорий Иванович: вклад в развитие отечественной и мировой медицины. К 210-летию со дня рождения. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):127-130.

**SOKOLSKY GRIGORY IVANOVICH: CONTRIBUTION
TO THE DEVELOPMENT OF RUSSIAN AND INTERNATIONAL MEDICINE.
ON THE OCCASION OF THE 210th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH**
Abduganieva D.I., Bombina L.K., Nurullina G.I., Galimullina Z.I.

The paper is devoted to the anniversary — the 210th anniversary of the birth of the outstanding scientist and clinician Grigory Ivanovich Sokolsky. G.I. Sokolsky made a huge contribution to the development of rheumatology, internal medicine, pathophysiology, and to the enhancement of disease diagnostic capabilities. He published many works in various branches of medicine. The surprising fact is that the young scientist published one or two large works every year in the second half of the 1830s. The scientist won international recognition for his work “On Rheumatism of Heart Muscle Tissue” (1836) that opened up a new understanding of the pathophysiology of rheumatism, by establishing a relationship of joint injuries to the heart. The clinical introduction and teaching of auscultation and percussion also became G.I. Sokolsky's priceless merit to Russian medicine.

Keywords: Sokolsky; rheumatology; anniversary.

For reference: Abduganieva DI, Bombina LK, Nurullina GI, Galimullina ZI. Sokolsky Grigory Ivanovich: contribution to the development of Russian and International medicine. On the occasion of the 210th anniversary of his birth. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):127-130 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-127-130>

В 2017 г. исполнилось 210 лет со дня рождения великого ученого и клинициста Григория Ивановича Сокольского, который внес весомый вклад в развитие мировой ревматологии (рис. 1). Около 180 лет назад впервые появились доказательства того, что ревматизм, помимо суставов, одновременно поражает сердце и перикард. Благодаря этому открытию в сознании научного общества сформировалось совершенно новое представление о патофизиологических процессах, протекающих в организме при этом заболевании. Впоследствии оно стало именоваться болезнью Сокольского—Буйо в честь ученых-профессоров, независимо друг от друга установивших закономерность поражения сердца (Сокольский Г.И. О ревматизме мышечной ткани сердца, 1836; Буйо Ж.Б. Клиническое руководство о болезнях сердца, 1835).

Выдающийся клиницист первой половины XIX в. Г.И. Сокольский родился в Мо-



Рис. 1. Н.И. Подключичников. На квартире профессора А.М. Филомафитского в Москве в Антиповском переулке (после 1835 г.; музей В.А. Тропинина и московских художников его времени). Крайний справа у окна юноша, — предположительно, Г.И. Сокольский

скве 12 марта 1807 г. в семье священника. Окончив в 1828 г. медицинский факультет Московского университета, он был направлен в Дерптский профессорский институт, где в 1832 г. защитил докторскую диссертацию «О дизентерии». Последующие три года (1832–1835) молодой ученый совершенствовал свои знания в лучших клиниках Петербурга, Парижа, Берлина, Цюриха [1, 2] и в 1835 г. получил назначение (рис. 2) на медицинский факультет Казанского императорского университета профессором кафедры патологии, терапии и клиники (ныне — кафедра госпитальной терапии).

О Г.И. Сокольском знали здесь как о перспективном ученом, который был хорошо подготовлен клинически, а также владел новыми методами исследования больных — аускультацией и перкусией. Следует отметить, что, полагаясь на компетентность профессора, действующий ректор Казанского императорского университета того времени профессор Н.И. Лобачевский предложил Григорию Ивановичу прочитать вступительную лекцию под названием «О тех условиях, кои служат основанием врачебной диагностики при постелях больных», которая состоялась 15 ноября 1835 г., — впервые в Казани ученый-медик провел публичное выступление, где не было ссылок на религиозные догмы, в основу были взяты строгие научные данные. В своей лекции профессор затрагивает множество вопросов, которые актуальны и в наши дни: здесь были освещены технические новшества, входившие в ту пору в медицину (плессиметр, стетоскоп, микроскоп, шпатель, «секундовые часы» и т. д.), указаны главные условия, необходимые, по мнению профессора, для распознавания болезни (уметь замечать, ценить достоинство и соединять болезненные явления данного случая), освещены сущность патологического процесса, представления Г.И. Сокольского о самой болезни... «Целиком могут быть приняты и сейчас советы Г.И. Сокольского в отношении историй болезни. Они, по его мнению, должны быть: а) справедливы и точны, б) просты... в) подробны как относительно настоящего и прошедшего состояния, г) однако же без всяких мелочных или искусственных обстоятельств», — пишут историки медицины Н.И. Жучкова и Н.А. Гадельшина [3].

Рукопись этой лекции сохранилась и на данный момент находится в Научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского при Казанском университете (рис. 3).

К сожалению, пребывание здесь Г.И. Сокольского продлилось недолго. Уже через 2,5 мес профессор покинул Казань и был принят в Московский университет в звании экстраординарного профессора для преподавания частной патологии и терапии. Согласно выписке из протокола Совета, причиной столь скорого отъезда стал «недостаток профессоров частной патологии и терапии в Московском университете» (рис. 4). Удивительным историческим совпадением является то, что вместе с Г.И. Сокольским в первом наборе выпускников российских университетов, отправленных в Дерпт для подготовки к профессорскому званию (первый «пироговский» набор, с 1828 по 1833 г.), был и небезызвестный Н.А. Скандовский, который вскоре после ухода Григория Ивановича был утвержден ординарным профессором кафедры терапевтической клиники, душевных болезней и семиотики в Казани (1 августа 1837 г.).

Делясь воспоминаниями о пребывании в Казани с Д.П. Голохвастовым — попечителем Московского учебного округа и Московского университета, — Григорий Иванович подчеркивает свою обеспокоенность недостаточной базовой подготовкой студентов. Г.И. Сокольский рекомендует «прежде прислать сюда хороших учителей анатомии, физиологии, химии, патологии и хирургии», и тогда, как он говорит, клинические наставления его смогут родить в учащихся интерес [4].

Деятельность профессора в Московском университете протекает очень интенсивно: именно в этот период Г.И. Сокольский вносит свой основной вклад в развитие медицины. Главным событием, безусловно, является установление клинической картины ревматического поражения сердца и взаимосвязи суставного ревматизма с ревматизмом сердца, что было отражено в работе «О ревматизме мышечной ткани сердца» (1836) и в специально выделенной главе «Ревматизм сердца» клинических лекций «Учение о грудных болезнях» (1838) на основании наблюдений, начатых им в 1831 г. Григорий Иванович нередко диагностировал случаи ревмокардита, когда суставные явления отсутствовали. Весьма существенно следующее его высказывание о связи ревматизма и пороков сердца: «Ревматизм есть весьма замечательная болезнь, ибо большая часть органических пороков сердца происходит от недолгой и неправильного лечения оной. Многочисленные случаи аневризмы и отолстений, органических повреждений заслонок сердца, разного рода одышек и т. д., без сомнения, были не что другое, как ревматическое поражение сердца...

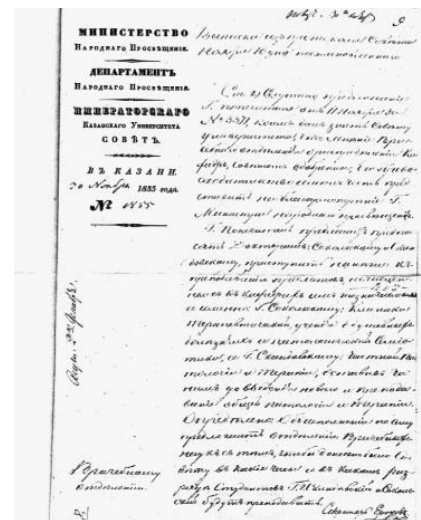


Рис. 2. Положение о назначении Г.И. Сокольского в Казанский университет (НА РТ, Казань: ф. 977, оп. Медицинский факультет, д. 273, л. 9)

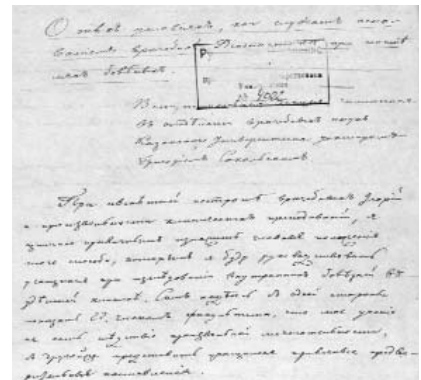


Рис. 3. Рукопись вступительной лекции Г.И. Сокольского (Научная библиотека им. Лобачевского, архив г. Казань, рукопись 4022)

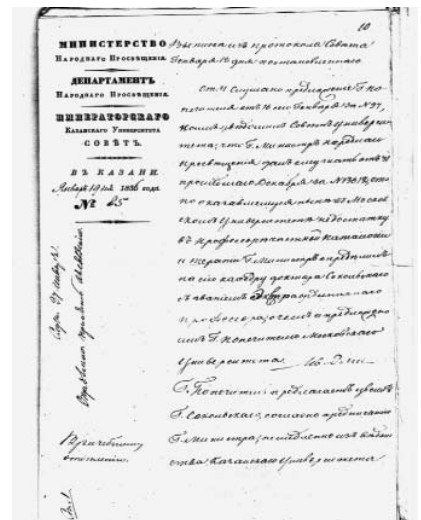


Рис. 4. Выписка из протокола Совета при Московском университете (НА РТ, ф. 977, оп. Медицинский факультет, д. 273, л. 10)

Я даже думаю, что и самое воспаление сердца есть следствие ревматизма сего органа» [4]. Также он сделал заключение о возрастной категории болеющих: «Молодые люди, обоих полов, в период возмужалости — более прочих склонны к сей болезни, по крайней мере известные мне случаи оной не показывают ни юного, ни преклонного возраста».

Г.И. Сокольский прекрасно разбирался в клинических проявлениях ревмокардита, что выясняется при прочтении отрывка из описания ревматизма сердца: «Самые явления, коими обнаруживается сия форма ревматизма, суть следующие: а) чувство тягости, нередко колючая боль в области сердца; б) одышка, особенно при движении тела; в) трепетание или усиленный толчок сердца, при г) малом, сжатом, перемежающемся жилогбиении, в ударах не оглашающемся с ударами сердца; д) расстройство духа и особенная пугливость больных. Наконец, е) продолжающиеся иногда боли в конечностях (особенно в левой руке) или, что обыкновеннее, за несколько времени предшествовавшие...» [5].

Он ставил диагноз ревматизма не только тогда, когда прослушивался «раздувательный шум» в области сердца, когда имелись гипертрофия сердечной мышцы, сердцебиение и аритмия, но и в более раннем периоде, однако объяснить сущность функциональных процессов не мог. Это стало возможным лишь в условиях расцвета учения Павлова.

Любопытно читать о методах лечения, которые использовались в то время при ревматизме сердца: кровопускание, теплые ванны, пластырь шпанских мух на грудину, доверов порошок, грудной боегавов чай с анисом. «Сими методами, при теплом содержании, припадки грудные обыкновенно прекращаются, хотя определительно нельзя означить время, во сколько сие исполнится», — пишет Григорий Иванович [6].

Таким образом, отмечая взаимосвязь ревмокардита с суставным ревматизмом, Г.И. Сокольский определил не только клиническую, но и патологоанатомическую сущность ревматизма [7].

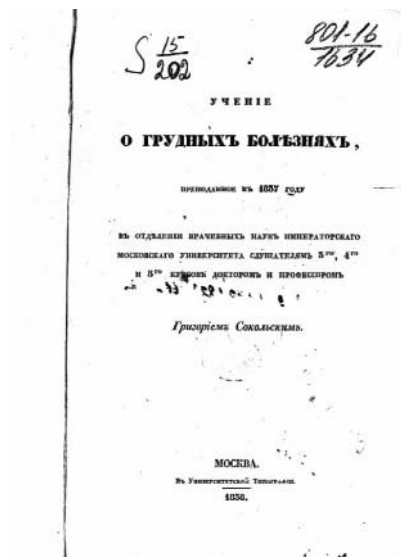


Рис. 5. «Учение о грудных болезнях», преподаваемое в 1837 г. в Отделении врачебных наук Московского университета слушателям 3, 4, 5-го курсов доктором и профессором Г.И. Сокольским (РГБ, Москва: Унив. тип., 1838. VIII, 283 с.; 21. Хранение: 801-16/164; N 11/200; Ф 1-57/369)

Говоря о заслугах Г.И. Сокольского перед отечественной медициной, также следует отметить, что он очень много сделал для внедрения в практику и в преподавание метода аускультации и перкуссии. Большой интерес представляет лекция Г.И. Сокольского, прочитанная им 5 сентября 1835 г. в Академии наук, под названием: «О врачебном исследовании с помощью слуха, особенно при посредстве стетоскопа», где приведены не только данные, полученные за рубежом, но и нововведения клинициста (он первым предложил пользоваться пальцевым методом перкуссии).

Григорий Иванович подробно описал перкуторную и аускультативную картину ряда заболеваний легких и сердца: сухого плеврита, воспаления легких, абсцесса легкого, перикардита и т. д.

Не менее важный вклад сделал Г.И. Сокольский в развитие фтизиатрии. «Он установил семиотику, указал на различный характер течения болезни и тем самым как бы предсказал стадии течения туберкулезного процесса. Им детально разработана патологоанатомическая характеристика туберкулезного бугорка и туберкулезной каверны» [1].

Следует отметить, что Г.И. Сокольский правильно понимал взаимосвязь и специфические особенности клинической картины, общей и частной патологии.

Он придавал исключительно важное значение социальным вопросам, интересовался, кто чаще болеет той или иной болезнью, возрастом, конституцией, режимом питания и психическим состоянием больных.

Удивительным фактом является то, что во второй половине 30-х годов XIX в. молодой Г.И. Сокольский публиковал одну или две крупные работы ежегодно. Секрет такой высокопродуктивной работы можно найти в письме Григория Ивановича высокому начальству:

«Ваше Превосходительство Милостивый Государь! По назначению медицинского факультета я занимался в течение последних двух месяцев с господами студентами преподаванием им уроков общей терапии и руководством в испытании и лечении внутренних болезней в клинике. Я употребил при сем все, что может доставить реальную пользу учащимся врачебной науке, излагая мои лекции ясно,

подробно и с возможной консеквентностью, а в клинике употребляя надежнейшие способы к испытанию болезней. Я проводил в моих занятиях со студентами 2-го, 3-го и 4-го отделений более 17 часов в неделю, а в домашних к тому приготовлениях почти все остальное время. За эти труды вместо благонамеренного поощрения я получил одни неудовольствия от факультета... В моих преподаваниях найдены ереси, недостатки, бессмыслица, и сии вздорные мысли переносятся в головы некоторых моих слушателей и, вероятно, скоро достигнут до Вас. Я провел ровно 13 лет в занятиях врачебною наукою; для ней отказался от выгодной службы в Петербурге; для ней оставил своих родителей в бедности и старости; для ней пешком прошел всю Европу с желанием видеть и научиться; для ней и теперь живу нищим; за сии самопожертвования мне остались

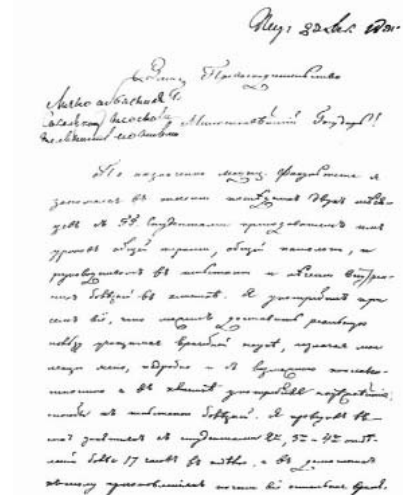


Рис. 6. Первая страница письма Г.И. Сокольского Государю Николаю I (Российский государственный архив литературы и искусства, ф. 2819, оп. 1, д. 167, л. 1–2)

утешением лестный отзыв обо мне людей, обессмертивших себя в настоящее время европейскою славою, и достойные ценители трудов моих в Петербурге. Ваше Превосходительство можете судить, сколь обидно после сего слышать порицание от людей, не известных ученому свету никакими заслугами ни вне, ни внутри отечества, даже не оказавших никакой особенной черты на поприще школьной должности, исключая может быть давности службы, которая не составляет положительной добродетели. При том я не понимаю, сколь дерзкие суждения можно сделать по таким двум лекциям, из которых одна была предисловие к науке, а в другой содержались общие взгляды на врачебную диагностику. Но и в сих каждый мыслящий врач, хотя несколько знакомый на поприще врачебной литературы, найдет достоинство содержания. Посему я не нахожу другой причины моего беславия, кроме той, которая таится в человеческом сердце, которая всегда была столь гибельна для наук и о которой я, как бы предчувствуя, говорил на первой лекции в лицо моим будущим судиям. Но кривые толки не могут меня остановить, они могут только препятствовать моим занятиям. Люди, подстрекаемые страстями, не могут быть моими судиями. Для сего я решился переписать на празднике преподанные мною лекции, дабы отослать оные к достойнейшим ценителям, чем надеюсь в глазах моих слушателей скоро смыть пятна незаслуженных порицаний, о чем уведомляя Ваше Превосходительство, имею честь пребыть Вашего Превосходительства с истинным почитанием доктор Г.Сокольский. Декабря 22.1839» [8].

Проработав 12 лет в Московском университете, Г.И. Сокольский вышел в отставку. Причины ухода профессора до сих пор точно не известны, однако из всех многочисленных предположений наиболее правдивыми кажутся сложность его характера и несовпадение взглядов

новатора-Сокольского и профессоров-консерваторов, лечивших и учивших по старинке, как их самих учили, без перкуссии, аускультации и тому подобных «новомодных приобретений». Об этом свидетельствует яркая характеристика Григория Ивановича в воспоминаниях Н.И. Пирогова: «Третий московский оригинал между нами был Григорий Иванович Сокольский, приобретший между нами известность постоянными сражениями с профессорами и вообще с начальством» [9].

Все последующие годы клиницист занимался частной практикой и стал широко известным в Москве врачом, однако с научной карьерой было покончено навсегда.

Умер Г.И. Сокольский 26 февраля 1886 г. «Он дожил свой век, почти всеми забытый, в Москве, в Кривоникольском переулке, на Арбате, в собственном доме», — пишет Н.А. Малевский-Малевиц в своих воспоминаниях [10].

И все же, несмотря на все трудности, которые пришлось пережить клиницисту на профессиональном пути, Г.И. Сокольский оставил после себя неоценимое наследие, сделав огромный вклад в развитие ревматологии, внутренних болезней, фтизиатрии, расширил возможности диагностики на основании физикального обследования больного.

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. Абдулганиева ДИ, Ахмеров СФ, Визель АА, Галаявич АС. Казанская терапевтическая школа: от истоков к будущему. Казань: Медицина; 2014. С. 5-6; 55-8 [Abdulganieva DI, Akhmerov SF, Vizel' AA, Galyavich AS. *Kazanskaya terapevticheskaya shkola: ot istokov k budushchemu* [Kazan Therapeutic School: From the Beginning to the Future]. Kazan': Meditsina; 2014. P. 5-6; 55-8].
2. Альбицкий ВЮ, Гурьева МЭ, Амиров НХ и др. Казанский государственный медицинский университет (1804—2004 гг.): Заведующие кафедрами и профессора: Биографический словарь. Казань: Магариф; 2004. С. 376-7 [Al'bitskii VYu, Guryleva ME, Amirov NKh, et al. *Kazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet (1804—2004 gg.): Zaveduyushchie kafedrami i professora: Biograficheskii slovar'* [Kazan State Medical University (1804-2004): Heads of Chairs and Professors: Biographical Dictionary]. Kazan': Magarif; 2004. P. 376-7].
3. Жучкова НИ, Гадельшина НА. Вступительная лекция Григория Ивановича Сокольского в Казанском университете. Клиническая медицина. 1968;46(11):150-3 [Zhuchkova NI, Gadel'shina NA. Introductory lecture of Grigory Ivanovich Sokolsky at the Kazan University. *Klinicheskaya Meditsina*. 1968;46(11):150-3 (In Russ.)].
4. Бородулин ВИ, Тополянский ВД. Лишний человек. Доктор Г.И. Сокольский в Москве середины XIX века [Текст]. Россия XXI. 2007;(3):170-93 [Borodulin VI, Topolyanskii VD. A superfluous person. Doctor GI Sokolsky in Moscow in the mid-19th century [Text]. *Rossiya XXI*. 2007;(3):170-93 (In Russ.)].
5. История отечественной ревматологии (электронный ресурс). URL: <http://www.open-medicine.ru/info/29/1647/> (свободный доступ) [Istoriya otechestvennoi revmatologii [History of domestic rheumatology] (electronic resource). URL: <http://www.open-medicine.ru/info/29/1647/> (free access)].
6. Сокольский ГИ. Учение о грудных болезнях. Москва: Университетская типография; 1838. С. 254-65 [Sokol'skii GI. *Uchenie o grudnykh boleznyakh* [The doctrine of breast diseases]. Moscow: University Printing House; 1838. P. 254-65].
7. Брянский ИИ. Вклад Г.И. Сокольского в развитие отечественной и мировой литературы. Клиническая медицина. 1960;(2):152-4 [Bryanskii IN. Contribution G.I. Sokolsky in the development of national and world literature. *Klinicheskaya Meditsina*. 1960;(2):152-4 (In Russ.)].
8. Бородулин ВИ, Тополянский ВД. Лишний человек. Доктор Г.И. Сокольский в Москве середины 19-го века. Россия XXI. 2007;(2):142-63 [Borodulin VI, Topolyanskii VD. A superfluous person. Doctor GI Sokolsky in Moscow in the middle of the 19th century. *Rossiya XXI*. 2007;(2):142-63 (In Russ.)].
9. Пирогов НИ. Академик Пирогов. Избранные сочинения. Москва: ЭКСМО; 2015. 217 с. [Pirogov NI. *Akademik Pirogov. Izbrannye sochineniya* [Academician Pirogov. Selected works]. Moscow: EKSMO; 2015. 217 p.].
10. Малевский-Малевиц НА. Воспоминания. Русский архив. 1909;(5):115-33 [Malevskii-Malevich NA. Memories. *Russkii Arkhiv*. 1909;(5):115-33 (In Russ.)].

Список мероприятий по ревматологии на 2018 г.

- 22–24.02 – Обучающий курс, поддержанный EULAR
«Современные взгляды на артрит
и его лечение»
Турин, Италия
- 14–17.03 – Европейское рабочее совещание
по научным проблемам в ревматологии
Женева, Швейцария
- 22–23.03 – «Нестеровские чтения»
Москва, Россия
- 27–30.03 – XVII Всероссийская школа
ревматологов им. В.А. Насоновой
с международным участием
Москва, Россия
- 31.03 – Экспертный совет
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по ревматологии
Москва, Россия
- 12–14.04 – XVII Средиземноморский конгресс
по ревматологии
Генуя, Италия
- 13–14.04 – Научно-практическая конференция
«Салиховские чтения»
Казань, Россия
- 19–20.04 – XV Ежегодная научно-практическая
конференция ревматологов Москвы
и Московской области «Проблемы
современной ревматологии»
Москва, Россия
- 19–20.04 – III Всемирный конгресс
по заболеваниям сердца
Амстердам, Нидерланды
- 19–21.04 – Образовательный форум
«Российские дни сердца – 2018»
Санкт-Петербург, Россия
- 19–22.04 – XX Латиноамериканский
конгресс ревматологов (PANLAR)
Буэнос-Айрес, Аргентина
- 21–24.04 – СКВ Евро и XI конференция
по системной красной волчанке
Дюссельдорф, Германия
- 26–28.04 – Всемирный конгресс по остеопорозу,
остеоартриту и мышечно-скелетным болезням
(WCO-IOF-ESCEO)
Краков, Польша
- 16–20.05 – XI Международный конгресс
по аутоиммунитету
Лиссабон, Португалия
- 23–26.05 – XXV Международный конгресс по тромбозам
Венеция, Италия
- 26–29.05 – XLV Европейский конгресс общества
по кальцификации ткани
Валенсия, Испания
- 13–16.06 – Ежегодный Европейский конгресс
ревматологов EULAR 2018
Амстердам, Нидерланды
- 28–30.06 – V Всемирная конференция по псориазу
и псориатическому артриту
Стокгольм, Швеция
- 06–07.09 – Дальневосточный форум
Владивосток, Россия
- 10–12.09 – IV Международная конференция
по артериальной гипертензии
и здравоохранению
Цюрих, Швейцария
- 13–15.09 – XVIII Международная конференция
по болезни Бехчета
Роттердам, Нидерланды
- 26–28.09 – IV Евразийский конгресс ревматологов,
посвященный 60-летию
Института ревматологии
Москва, Россия
- 04–06.10 – XI Международный конгресс
по спондилоартритам
Гент, Бельгия
- 04–06.10 – Объединенный конгресс «Открытые
обсуждения по тромбозу и гемостазу»
Санкт-Петербург, Россия
- 19–24.10 – Ежегодный конгресс Американской коллегии
ревматологов.
Чикаго, Иллинойс, США
- 16–17.11 – Третий всероссийский конгресс
«Аутоиммунные и иммунодефицитные
заболевания»
Москва, Россия
- 24–26.10 – II Европейский конгресс по тромбозу
и гемостазу
Марсель, Франция
- 01–03.11 – Дни ревматологии в Санкт-Петербурге 2018
Санкт-Петербург, Россия
- 06–07.12 – Научно-практическая конференция
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Москва, Россия
- 21.12 – «Насоновские чтения»
Тула, Россия

Николай Алексеевич Мухин (4.12.1936–28.01.2018)



28 января 2018 г. после тяжелой болезни на 82-м году жизни скончался выдающийся отечественный терапевт, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой внутренних болезней Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, президент Научного общества нефрологов России, лауреат Государственных премий СССР, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Николай Алексеевич Мухин.

Вся жизнь Н.А. Мухина была связана с Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, который он окончил в 1960 г. и куда вернулся, поступив в аспирантуру при кафедре терапии и профболезней, после работы врачом полярных станций Земли Франца-Иосифа. Трудовая деятельность Николая Алексеевича прошла на кафедре терапии и профболезней: сначала в качестве ассистента, затем доцента, профессора и с 1986 г. — заведующего кафедрой и директора клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Формирование Н.А. Мухина как врача, ученого, педагога проходило под руководством

академика Е.М. Тареева, которого Николай Алексеевич всегда чтит.

Николай Алексеевич Мухин внес огромный вклад в развитие отечественной медицины. Врачам хорошо известны его труды в области нефрологии, ревматологии, гепатологии, пульмонологии, редких и профессиональных болезней, а клиника, руководимая Н.А. Мухиным, всегда оставалась одним из ведущих центров внутренней медицины нашей страны. Н.А. Мухин опирался на этиологию заболевания и развивал персонифицированное направление в диагностике и лечении внутренних болезней. Николай Алексеевич был прекрасным педагогом, воспитавшим большое число учеников и подготовившим несколько учебников по внутренним болезням для студентов и многочисленные руководства для врачей. Научные интересы Н.А. Мухина характеризовались широтой охвата и фундаментальностью изучаемых проблем, новизной и глубиной их решения. При этом Николай Алексеевич был прекрасным врачом, всю свою жизнь посвятившим служению медицине.

Николая Алексеевича отличали интеллигентность, высокая эрудиция, разнообразие творческих интересов, знание мировой и русской литературы, любовь к классической музыке.

Уход Николая Алексеевича стал невосполнимой потерей для его близких, коллег, учеников и пациентов. Он навсегда останется в нашей памяти.