

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2018; 56(2)

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

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Научный редактор

Ю.А. Олюнин – д.м.н., Москва, Россия

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

V.N. Amirdzhanova – DM, Moscow, Russia

Science Editor

Yu.A. Olyunin – DM, Moscow, Russia

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

З.С. Алекберова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.Н. Александрова – д.м.н., Москва, Россия
Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия
Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия
Р.М. Балабанова – д.м.н., профессор, Москва, Россия
А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия
Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия
Е.А. 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 редколлегии:

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

EDITORIAL BOARD:

Z.S. Alekberova – Professor, DM, Moscow, Russia
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. Damianov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia
M. Cutolo – Professor of Medicine, Genoa, Italy
J.S. Smolen – Professor of Medicine, Vienna, Austria
E. Feist – Professor Assistant, Berlin, Germany
A.A. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia
Ch.T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan
L.G. Groppa – Professor, MD, Kishinev, Moldova
N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan
B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan
E.Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia
O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan
N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus
M.Z. Rizamukhamedova – Professor, MD, Tashkent, Uzbekistan
Yo.U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan
G.A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Алексеева, Москва, Россия

В.В. Бадюкин, Москва, Россия

А.И. Дубиков, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, Москва, Россия

В.Н. Коваленко, Киев, Украина

В.И. Коненков, Новосибирск, Россия

Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия

А.М. Лила, 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

**Фото на обложке:**

Бекетова Т.В.,

Коновалов Р.Н.

«Синдром Сусака

(ретино-кохлео-церебральная васкулопатия)».

Ф. Гойя. Сон разума

рождает чудовищ

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(2):134–258

© 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 28.04 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

- Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе — проблема преемственности в ведении пациентов. 138
Никишина И.П., Костарева О.М.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR)
по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. 144
Торопцова Н.В.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. 152
Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З.
- Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии 157
*Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шаропова Е.П., Аникин С.Г.,
Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Раскина Т.А., Зонина Е.В., Оттева Э.Н.*
- Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoL для оценки качества жизни,
связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой 164
Асеева Е.А., Воробьева Л.Д., Соловьев С.К., Амирджанова В.Н., Глухова С.И., Койлубаева Г.М., Летунович М.В.
- Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом. 173
Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Насонов Е.Л.
- Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий,
коронарного кальциноза у пациентов с ранним псоритическим артритом (исследование РЕМАРКА) 184
Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаяева Т.В., Логинова Е.Ю., Кириллова И.Г.
- Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. 189
Румянцова О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.
- Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. 196
Елисеев М.С., Владимиров С.А., Насонов Е.Л.
- Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области. 202
Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В., Сергеева Н.В., Черкасова А.А.
- Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток 208
Гандалова З.М., Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Кошелева Н.М., Эрдес Ш.Ф.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Ревматическая полимиалгия 215
Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В.

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения
гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией 228
*Бекетова Т.В., Ушакова М.А., Никишина Н.Ю., Хелковская-Сергеева А.Н.,
Николаева Е.В., Сажина Е.Г., Новоселова Т.М., Насонов Е.Л.*

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами 235
Чальцев Б.Д.

ОБЗОР

- Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины 239
Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия) 249
Бекетова Т.В., Коновалов Р.Н.
- Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога 253
Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В.

ИНФОРМАЦИЯ

- Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение больных псоритическим артритом таблетированным
таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом апремиласт» 257

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients 138
Nikishina I.P., Kostareva O.M.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis 144
Toroptsova N.V.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis 152
Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z.
- Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy 157
Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Anikin S.G., Strebkova E.A., Korotkova T.A., Raskina T.A., Zonova E.V., Otteva E.N.
- The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQol questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus 164
Aseeva E.A., Vorobyeva L.D., Solovyev S.K., Amirdzhanova V.N., Glukhova S.I., Koilubaeva G.M., Letunovich M.V.
- The impact of adequate psychopharmacotherapy on the efficiency of treatment in patients with rheumatoid arthritis 173
Abramkin A.A., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Nasonov E.L.
- The prevalence of traditional cardiovascular risk factors, subclinical carotid atherosclerosis, coronary artery calcification in patients with early psoriatic arthritis (a REMARCA study) 184
Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Kirillova I.G.
- Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis 189
Rumyantseva O.A., Bochkova A.G., Urumova M.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.
- Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. 196
Eliseev M.S., Vladimirov S.A., Nasonov E.L.
- The nosological pattern of disability in osteoarthritis in the Irkutsk Region 202
Petrunko I.L., Menshikova L.V., Sergeeva N.V., Cherkasova A.A.
- Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. 208
Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Kosheleva N.M., Erdes Sh.F.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Polymyalgia rheumatica 215
Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Savushkina N.M., Gordeev A.V.

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21ST CENTURY

- Experience with tocilizumab, an interleukin 6 inhibitor, used for the treatment of giant cell arteritis with severe comorbidity 228
Beketova T.V., Ushakova M.A., Nikishina N.Yu., Khelkovskaya-Sergeeva A.N., Nikolaeva E.V., Sazhina E.G., Novoselova T.M., Nasonov E.L.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies 235
Chaltsev B.D.

REVIEW

- Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine 239
Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Susac's syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy). 249
Beketova T.V., Kononov R.N.
- Relapsing polychondritis in rheumatology practice. 253
Shilkina N.P., Masina I.V., Osipova S.Yu., Klovov A.V.

INFORMATION

- Resolution of the Panel of Experts on «The pharmaceutical provision of psoriatic arthritis patients with the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug apremilast as tablets» 257

Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе – проблема преемственности в ведении пациентов

Никишина И.П., Костарева О.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: Ирина Петровна Никишина;
irpetnik@yandex.ru

Contact: Irina Nikishina;
irpetnik@yandex.ru

Поступила 03.04.18

Беспорные успехи в лечении пациентов с тяжелыми формами ювенильного артрита, достигнутые за последние десятилетия, поставили в ранг приоритетных задач обеспечение эффективной и надежной преемственности в тактике ведения пациентов после их перехода из-под наблюдения педиатров во взрослую ревматологическую службу. Ряд объективных сложностей в организации такой преемственности связан, в первую очередь, с гетерогенностью группы ювенильных артритов по своим клиническим проявлениям и нозологическим исходам. Особенности физиологических процессов растущего организма обуславливают значительные отличия в характере течения, манифестации отдельных клинически значимых синдромов (например, отсроченное от дебюта заболевания вовлечение аксиального скелета при ювенильных спондилоартритах), рентгенологической картине и иммунологических маркерах при ювенильном начале ревматических заболеваний. Своевременно назначенная активная терапия с использованием все более доступных инновационных технологий, особенно генно-инженерных биологических препаратов, обеспечивает успешное болезнь-модифицирующее влияние, поэтому на этапе передачи пациента с ювенильным артритом под наблюдение во взрослую ревматологическую службу может сложиться ошибочное мнение об избыточности проводимой терапии и целесообразности ее отмены или коррекции, что иногда приводит к непоправимым негативным последствиям. Принципиально различаются используемые индексы и другие инструменты оценки активности и функционального статуса при воспалительных заболеваниях суставов у детей и взрослых. В статье представлен краткий обзор современного состояния проблемы и международного опыта организации преемственности в курации пациентов с ювенильными артритами между детской и взрослой ревматологической службой.

Ключевые слова: ювенильный артрит; ювенильное начало ревматических заболеваний; преемственность детской и взрослой ревматологической службы.

Для ссылки: Никишина ИП, Костарева ОМ. Ювенильный артрит в детской и взрослой ревматологической службе – проблема преемственности в ведении пациентов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):138-143.

JUVENILE ARTHRITIS IN PEDIATRIC AND ADULT RHEUMATOLOGY SERVICE: THE PROBLEM OF CONTINUITY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS

Nikishina I.P., Kostareva O.M.

The undeniable progress made over the last decade in the treatment of patients with severe juvenile arthritis has ranked in the order of priorities for the provision of efficient and reliable continuity in the management tactics for patients after their transition from their follow-up by a pediatrician to adult rheumatology service. A number of objective difficulties in organizing such continuity are associated primarily with the heterogeneity of the juvenile arthritis group in its clinical manifestations and nosological outcomes. The features of physiological processes of a growing organism cause significant differences in the nature of the course, manifestations of certain clinically significant syndromes (for example, delayed axial skeleton involvement after the onset in juvenile spondyloarthritis), radiological pattern and immunological markers in juvenile-onset rheumatic diseases. Timely active therapy with increasingly available innovative technologies, biological agents in particular, provides a successful disease-modifying effect, so when a patient with juvenile arthritis is transferred from his/her follow-up by a pediatrician to adult rheumatology service, there may be a wrong opinion about the performed redundant therapy and the expediency of its cancellation or correction, which sometimes leads to irreparable negative consequences. The used indices and other tools to assess the activity and functional status are fundamentally different in children and adults with joint inflammatory diseases. The paper presents a brief review of the current state of the problem and international experience with continuity in the follow-up of patients with juvenile arthritis between pediatric and adult rheumatology service.

Keywords: juvenile arthritis; juvenile onset of rheumatic diseases; continuity of pediatric and adult rheumatology service.

For reference: Nikishina IP, Kostareva OM. Juvenile arthritis in pediatric and adult rheumatology service: the problem of continuity in the management of patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):138-143 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-138-143

Термином «ювенильный артрит» согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (раздел M08) или аналогичным ему по сути термином «ювенильный идиопатический артрит», введенным в международную практику в 1997 г. Всемирной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR), обозначается группа хронических воспалительных заболеваний детского

возраста, эквивалентных ревматоидному артриту (РА) и спондилоартритам у взрослых [1, 2]. Объединение в классификациях ювенильных артритов (ЮА) под одним «зонтиком» нозологических форм, которые с точки зрения иммунопатогенеза часто рассматриваются как антиподы друг друга, обусловлено особенностями патофизиологии иммунной системы в детском возрасте.

В силу этих особенностей растущего организма ювенильное начало воспалительных заболеваний суставов проявляется клиническими симптомами, имеющими неспецифические характеристики и не позволяющими провести идентификацию точной нозологической природы заболевания не только в пределах детского возраста, но нередко и у взрослых пациентов, страдающих ЮА в течение длительного времени. Значительные отличия в характере течения, манифестации отдельных клинически значимых синдромов (например, отсроченное от дебюта заболевания вовлечение аксиального скелета при ювенильных спондилоартритах), рентгенологической картине и иммунологических маркерах (например, редкая, не более 5–7%, ассоциация ЮА с наличием ревматоидного фактора – РФ – и, напротив, значительно более частое, чем при РА у взрослых, выявление антинуклеарных антител) при ЮА не позволяют провести тождество между ювенильным и «взрослым» началом основных ревматических заболеваний (РЗ) и определяют ряд объективных сложностей в организации преемственности между детской и взрослой ревматологической службой [3].

В связи с этим большую проблему для клинической практики, особенно российской, представляет формулировка диагноза ЮА во взрослом возрасте, поскольку «педиатрические» формулировки, как правило, не могут быть имплементированы в систему статистического учета заболеваний взрослого населения. Общие рекомендации подразумевают, что после достижения 18-летнего возраста и перехода под наблюдение во взрослый сегмент ревматологической службы пациенту должна быть установлена одна из приемлемых и наиболее соответствующих клинической симптоматике формулировок диагноза, при этом целесообразно указывать в формулировке факт ювенильного начала. Например, «ревматоидный артрит с ювенильным началом...» или «анкилозирующий спондилит с ювенильным началом...» и т. д. Исключением из этого правила является только системный ЮА, поскольку этот субтип ЮА, характеризующийся принципиальными отличиями от других клинических вариантов ЮА, в формулировке «ювенильный артрит с системным началом» МКБ-10 (M08.2), имеет особый статус орфанного заболевания и включен в перечень из 24 нозологий жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний (Постановление Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 г. № 403) [4]. Изменение формулировки диагноза фактически лишает пациента определенных гарантированных законодательством льгот, в первую очередь связанных с лекарственным обеспечением дорогостоящими видами лечения, особенно генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Своевременно назначенная активная терапия с использованием все более доступных инновационных технологий, особенно ГИБП, способна обеспечить успешное болезнь-модифицирующее влияние, что еще в большей степени затрудняет установление точного нозологического диагноза. Кроме того, на этапе наблюдения пациента с ЮА во взрослой ревматологической службе может сложиться ошибочное мнение об избыточности проводимой терапии и целесообразности ее отмены или коррекции, что иногда приводит к непоправимым негативным последствиям.

Накопленный детским отделением ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой опыт долгосрочного наблюдения пациентов с ЮА, получающих ГИБП, выявил тревожную тенденцию отмены по немедицинским показаниям назначенной педиатрами терапии ГИБП у пациентов, достигших 18-летнего возраста. Из 812 пациентов с ЮА, которым в нашей клинике были назначены ГИБП в период 2002–2017 гг., взрослого возраста достигли 292 человека, их средний возраст (в декабре 2017 г.) составил 21 год (максимально – 32,8 года; медиана – 20,75 года). Следует отметить: именно для этой группы пациентов в силу объективных хронологических причин процесса доступности ГИБП назначение этой инновационной терапии стало возможным в достаточно поздние сроки от начала заболевания, в среднем через $6,1 \pm 4,2$ года при среднем возрасте на момент назначения ГИБП $15,3 \pm 2,28$ года. У 73 (25 %) пациентов терапия была отменена, причем у 69 пациентов – уже после перехода под наблюдение во взрослую ревматологическую службу. Из них только у 10 пациентов ГИБП отменены в связи с достижением ремиссии, у 59 пациентов причиной отмены являлся отказ в обеспечении ГИБП (отсутствие преемственности, лишение статуса инвалидности, блокирующее возможность льготного обеспечения лекарственными препаратами). «Выживаемость» терапии после достижения пациентом 18 лет снижается пропорционально увеличению возраста. В течение года после перехода под наблюдение «взрослых» ревматологов сохраняется практически 100-процентная обеспеченность препаратами, тогда как через 5 лет этот показатель снижается до 50% и у подавляющего большинства пациентов это приводит к обострению заболевания с последующим прогрессированием. Следует подчеркнуть, что в настоящее время под наблюдением педиатрического отделения Института находится 159 пациентов старшего подросткового возраста (15–17 лет), получающих ГИБП, более трети из которых страдают исходно тяжелыми вариантами заболеваний, неблагоприятными в отношении функционального, социального и, в ряде случаев, жизненного прогноза (преимущественно пациенты с системными вариантами ЮА, серопозитивным по РФ полиартритом, тяжелыми формами спондилоартритов, включая псориазический артрит). При этом терапия ГИБП, начатая в более ранние сроки, чем в группе пациентов старше 18 лет, достигла высоких показателей эффективности в 69% случаев: 70% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ответ ACR70) – 37%; ACR90 – 32%. Эта безусловно положительная тенденция современной ревматологии может создавать определенные риски необоснованных отмен ГИБП в случае недооценки предшествующего анамнеза «взрослым» ревматологом, впервые увидевшим молодого и функционально «сохранного» пациента. Создание структурированной системы передачи пациента с ЮА из педиатрической во взрослую ревматологическую службу способно уменьшить риски неоправданных отмен лечения и их негативных последствий для судеб пациентов молодого возраста. Важным шагом формирования системы преемственности является повышение информированности ревматологов об особенностях течения, фармакотерапии и мониторинга ЮА.

Выбор терапии при ЮА частично лимитирован отсутствием официально зарегистрированных показаний для

некоторых препаратов [1, 2, 5]. Из спектра ГИБП в настоящее время ограничено применение у пациентов до 18 лет ритуксимаба, инфликсимаба, цертолизумаба, устекинумаба, секукинумаба. Следует принимать во внимание, что с учетом особенностей фармакокинетики у пациентов с ЮА может отличаться и режим их дозирования. Так, например, для препарата этанерцепт (ЭТЦ) при назначении пациентам с ЮА с массой тела до 62 кг предусмотрено два альтернативных режима дозирования – 0,4 мг/кг 2 раза в неделю либо 0,8 мг/кг однократно в неделю; такой режим может быть уместен и у взрослых пациентов с ЮА, имеющих низкую массу тела. Хотя возраст старше 18 лет формально снимает ограничения в режиме дозирования, следует учитывать, что использование стандартной дозы ЭТЦ 50 мг в неделю у пациентов с массой тела 35–45 кг, что встречается при ЮА относительно часто, может привести к повышению концентрации препарата и возможным нежелательным реакциям.

Обсуждая особенности дозирования ГИБП при ЮА, необходимо подчеркнуть важное отличие в режиме дозирования тоцилизумаба (ТЦЗ) при системном варианте ЮА, требующее выполнения внутривенных инфузий препарата при начале его применения или в случае развития обострения заболевания с 2-недельным интервалом, в отличие от 4-недельного интервала, регламентированного для применения при несистемных вариантах ЮА, равно как и при РА у взрослых.

Одной из актуальных проблем, обуславливающих отмену ГИБП по административным причинам, является снятие статуса инвалидности при проведении переосвидетельствования органами медико-социальной экспертизы (МСЭ), при том что в подавляющем большинстве регионов Российской Федерации возможность лекарственного обеспечения ГИБП находится в жесткой привязке к наличию установленной инвалидности. При проведении во взрослом возрасте освидетельствования в органах МСЭ и в научно-практической деятельности ревматолога определенные трудности могут быть связаны со сложностью интерпретации рентгенологической картины и оценкой костно-деструктивных изменений ЮА.

В детском возрасте для оценки рентгенологического прогрессирования используются специально разработанные инструменты, в первую очередь индекс Познански, основанный на оценке динамики линейных размеров костей запястья и их соотношения [5–7]. Традиционный для ревматологии подход с оценкой числа эрозий костей (счет Шарпа или Ларсена) малопримем для оценки рентгенологической стадии при ювенильном начале заболевания, особенно в раннем детском возрасте. Параллельно происходящие в растущем организме ребенка процессы остеодеструкции и остеопролиферации в случае воспалительного поражения суставов обуславливают значительную вариабельность рентгенологической картины. Эрозивный артрит в «традиционном» понимании при ЮА на рентгенограммах определяется нечасто, однако следствием эрозивного поражения суставов в детском возрасте обычно является деформация костей с изменением формы костей, конгруэнтности суставных поверхностей, локальными нарушениями роста костей. Проводя рентгенологическую оценку ЮА во взрослом возрасте, ревматолог может столкнуться с трудностью интерпретации рентгенологической стадии артрита у конкретного пациента и даже усомниться в «ревматологической» природе изменений.

Принципиально различаются используемые индексы и другие инструменты оценки активности и функционального статуса при воспалительных заболеваниях суставов у детей и взрослых. Общепринятые для оценки активности РА у взрослых индексы DAS и DAS28 абсолютно непримемлемы для оценки ЮА, а критерии ответа на терапию ACR отличаются набором входящих в них компонентов (табл. 1) [2, 5, 7–9]. Эти различия продиктованы логическими причинами, строго обоснованы, тщательно валидированы в результате специально выполненных исследований и проверены в ходе многочисленных клинических испытаний лекарственных препаратов. Использование при ЮА индекса DAS28 с точки зрения входящих в оценку суставов бессмысленно, поскольку как минимум у 30% пациентов с ЮА мелкие суставы кистей не вовлечены в патологический процесс, зато учет

Таблица 1 Инструменты оценки активности и мониторинг эффективности терапии при РА взрослых и ЮА [5, 7–9]

	Критерии эффективности терапии ACR	Индекс активности EULAR
РА у взрослых	<p>7 показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧБС - ЧПС <p>+ 3 из 5 следующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> - оценка активности заболевания врачом (ВАШ 100 мм) - оценка боли пациентом (ВАШ 100 мм) - оценка здоровья пациентом (ВАШ 100 мм) - функциональный статус (опросник HAQ) <ul style="list-style-type: none"> - СОЭ/СРБ <p>Учитывается 20%, 50%, 70% улучшение</p>	<p>DAS28</p> <ul style="list-style-type: none"> - ЧБС (из 28) - ЧПС (из 28) - СОЭ или СРБ <p>- общая оценка активности заболевания пациентом (ВАШ 100 мм)</p> <p>Калькулятор DAS28 = $0,56\sqrt{(TJC28)+0,28\times\sqrt{(SJC28)+0,70\times\ln(ESR)+0,014\times VAS}}$</p>
ЮИА	<p>6 показателей для оценки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - число суставов с активным артритом - число суставов с ограничением функции - оценка активности заболевания врачом (ВАШ 100 мм) - РОДИТЕЛЬСКАЯ оценка общего самочувствия пациента (ВАШ 100 мм) - функциональный статус (опросник SNAQ) <ul style="list-style-type: none"> - СОЭ/СРБ <p>Учитывается 30%, 50%, 70%, 90% улучшение</p>	<p>JADAS (версия 71/27/10)</p> <ul style="list-style-type: none"> - оценка активности заболевания врачом (ВАШ 100 мм) <ul style="list-style-type: none"> - РОДИТЕЛЬСКАЯ оценка общего самочувствия пациента (ВАШ 100 мм) - число суставов с активным артритом (счет из 71/27/10) - число суставов с ограничением функции (счет из 71/27/10) - СОЭ (0–10 мм/ч) – формула пересчета («значение» – 20):100

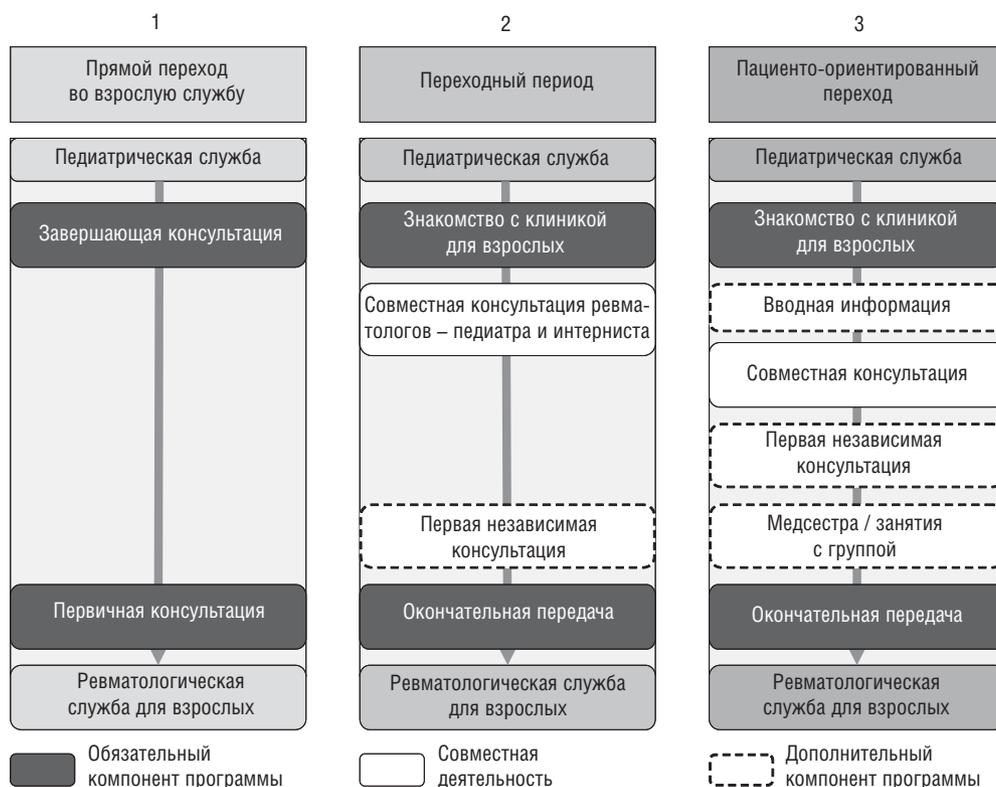
Примечание. EULAR – Европейская антиревматическая лига, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СРБ – С-реактивный белок.

поражения суставов стоп, тазобедренных и шейного отдела позвоночника (локализации суставного поражения, не входящие в счет из 28 суставов) имеет принципиальное клиническое значение при ЮА, поскольку часто определяет неблагоприятный прогноз заболевания. Сложность интерпретации у пациентов младшей возрастной группы болевого компонента и разграничения понятий «припухлость» и «деформация/дефигурация» суставов обусловила включение в унифицированные оценки при ЮА понятий «число суставов с активным артритом» и «число суставов с ограничением функции». В педиатрической ревматологии закономерно ограничено использование «пациентских» оценок в композитных индексах, а в целом при анализе активности заболевания в детском возрасте используются «пациентские» оценки в виде «родительских» ответов, т. е. так называемые проху-репорты. К числу таких инструментов относятся опросники СНАQ [9], используемые в педиатрической ревматологии для оценки функционального статуса вместо опросника НАQ.

Необходимость обеспечения непрерывного мониторинга фармакотерапии, особенно при применении ГИБП, и все вышеуказанные трудности, связанные с обеспечением преемственности в курации пациентов с ЮА между детской и взрослой ревматологической службой, поставили эту проблему в ранг наиболее актуальных для современной ревматологии. В зарубежной литературе общепринятым термином для обозначения этого направления является «transitional care». Проведенный нами анализ доступных информационных ресурсов в системах PubMed, MEDLINE, КиберЛенинка обнаружил достаточно обширный спектр обзоров и оригинальных исследований по данной проблеме в зарубежной литературе

последних лет [10–23] и практически полное отсутствие отечественных публикаций, освещающих переходный период и проблемы передачи пациентов из детской во взрослую ревматологическую службу.

Кроме специфических ревматологических проблем организации преемственности между врачами педиатрических и терапевтических специальностей, есть много сложностей, связанных с физиологическими, психологическими и социальными особенностями «переходного» возраста, выпадающего на самый напряженный период жизни молодых людей, когда они сталкиваются с глобальными переменами, связанными с выбором профессиональной ориентации, многообразными аспектами вхождения в социум, сексуальной активностью, новыми жизненными ситуациями, несмотря на течение ЮА. Если в этот период меняются персоналии и система медицинского наблюдения, это добавляет дополнительные сложности и риски утраты контроля за проведением лечения и мониторингом активности заболевания. Большинство исследователей, подробно изучающих данную проблему, считают целесообразным осуществление совместной курации педиатрами и ревматологами-интернистами пациентов подросткового возраста, начиная с 14–15 лет, и даже, согласно отдельным предложениям, с 11 лет. Все более активно обсуждается и уже внедряется в практику некоторых европейских клиник создание специализированных отделений для подростков с РЗ, в которых с помощью мультидисциплинарной команды специалистов осуществлялась бы последовательная и планомерная подготовка к переводу пациентов с педиатрическими РЗ во взрослую ревматологическую службу. В качестве инструментов такой подготовки разрабатываются специальные анкеты «готовности к переходу» [19,



Возможные стратегии организации перехода пациентов из педиатрической во взрослую ревматологическую службу (Howland S., Fisher K., 2015) [21]

20]. Так, например, весьма успешным оказался опыт врачей из Университета Флориды, разработавших специальную анкету TRAQ (Transition Readiness Assessment Questionnaire). Последняя оригинальная версия TRAQ 5.0 включает 20 пунктов, разделенных на 5 тем: контроль терапии; приверженность медицинскому наблюдению (appointment keeping); отслеживание (своевременное выявление) проблем со здоровьем; осуществление контакта с медицинским персоналом учреждения, в котором наблюдается пациент; контроль и управление повседневной деятельностью. Каждый пункт ранжирован от 1 до 5 согласно шкале Ликерта (градации степени согласия или несогласия с каким-либо утверждением), где «1» соответствует минимальной самостоятельности, а «5» – максимальной.

Методология организации перевода пациентов из детской во взрослую службу подробно не разработана и может включать несколько стратегических планов, от очень упрощенной схемы до многокомпонентного плана, как это было представлено группой авторов из Великобритании [21] (см. рисунок).

Безусловным прогрессом на пути решения обсуждаемой проблемы явилась недавняя публикация EULAR совместно с Европейским обществом педиатров-ревматологов (PRES) стандартов и рекомендаций по надлежащему переходу пациентов с ювенильным началом хронических РЗ из детской во взрослую ревматологическую службу [22]. Эти рекомендации призваны не только обозначить актуальность и пути решения проблемы, но и создать основу для ее документального сопровождения, а также последующей разработки нормативной базы.

Всего в рекомендации было включено 12 положений, которые целесообразно представить в данной публикации, не останавливаясь подробно на каждом из них.

1. Молодые люди с ювенильным началом РЗ должны иметь доступ к качественной, скоординированной, своевременной и всесторонней медицинской помощи.
2. Переходный процесс должен начинаться как можно раньше – в раннем подростковом возрасте или непосредственно после диагностики заболевания в случае начала в подростковом возрасте.

3. В переходном процессе должно осуществляться прямое взаимодействие между ключевыми участниками: как минимум самим пациентом, его родителем/опекуном, детским ревматологом и врачом взрослой ревматологической службы.
4. Конкретные этапы переходного процесса должны быть отражены в медицинской документации и спланированы совместно с пациентами и их семьями.
5. Каждая ревматологическая служба (педиатрическая и взрослая) должна иметь письменную, согласованную и регулярно обновляемую политику перехода.
6. Должно быть четкое письменное описание участников мультидисциплинарной команды специалистов, задействованных в осуществлении переходного периода, включая отдельно назначенного координатора.
7. Организация переходного процесса должна быть пациенто-ориентированной и учитывать потребности молодых пациентов.
8. Должно существовать положение о специальном передаточном эпикризе/документе.
9. Мультидисциплинарная медицинская команда, участвующая в процессах перехода подростков и молодых взрослых из детской во взрослую ревматологическую службу, должна иметь в составе специалистов по репродуктивной медицине и ювенильному диабету.
10. Требуют внимания вопросы надежного финансирования для обеспечения непрерывной медицинской помощи и организации процессов перехода во взрослую ревматологическую службу.
11. Подчеркивается необходимость создания и поддержки электронных информационных ресурсов со свободным доступом для размещения рекомендаций, стандартов и других полезных материалов.
12. Для улучшения результативности процесса перехода из детской во взрослую ревматологическую службу необходимо расширять знания и практику, основанную на анализе фактических данных.

Таблица 2 Информационные интернет-ресурсы по проблеме организации системы преемственности между детской и взрослой ревматологической службой

Адрес ссылки	Страна. Описание
http://www.eular.org/edu_online_course_paediatric	Европейский союз. Образовательный курс EULAR
http://www.unil.ch/euteach – European Training in effective adolescent care	Европейский союз. Образовательный курс и тренинги по подростковой медицине
http://www.e-lfh.org.uk	Великобритания. Модули для проведения тренингов для подростков по вопросам здоровья
http://www.bspar.org.uk/	Великобритания
http://www.dreamteam-uk.org	«
http://www.transitioninfonetwork.org.uk	«
http://www.dh.gov.uk/transition	Великобритания. Официальный сайт Британской национальной системы перевода пациентов из детской во взрослую ревматологическую службу
www.jong-en-reuma.nl	Нидерланды
http://www.rch.org.au/transition	Австралия
http://www.sickkids.on.ca/good2go	Канада
http://www.hctransitions.ichp.edu	США, Флорида
http://www.depts.washington.edu/healthtr/index.html	США, Вашингтон

В табл. 2 представлены ссылки на основные информационные интернет-ресурсы, освещающие проблему преемственности между детской и взрослой ревматологической службой.

Таким образом, следует заключить, что проблема перевода пациентов с ЮА из-под опеки педиатров во взрослую ревматологическую службу представляет исключительную актуальность, нуждается в кропотливой разработке, привлечении мультидисциплинарных специалистов и создании последовательной стратегии. По образному выражению J.E. McDonagh [23], «...переход не должен считаться забегом на короткую дистанцию, передачей эстафетной палочки или простым фактом переориентации пациента с педиатра на специалиста взрослой ревматологической службы. В действительности этот переход — марафон, начинающийся в день постановки диагноза ювенильного артрита».

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. Баранов АА, Алексеева ЕИ, редакторы. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров. Союз педиатров России. Москва: ПедиатрЪ; 2016. 144 с. [Baranov AA, Alekseeva EI, editors. *Revmaticheskie bolezni u detei: klinicheskie rekomendatsii dlya pediatrov. Soyuz pediatrov Rossii* [Rheumatic diseases in children: clinical recommendations for pediatricians. Union of Pediatricians of Russia]. Moscow: Pediatr; 2016. 144 p. (In Russ.)].
2. Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2016. 746 p. ISBN: 978-0-323-24145-8
3. Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):107-9 [Minutes of the rheumatology task force meeting, Expert Council, Ministry of Health of Russia, under No. 11 Dated 18 October, 2014. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):107-9 (In Russ.)].
4. Собрания законодательства РФ, 07.05.2012, № 19, ст. 2428 [Collection of legislation of the Russian Federation, 07.05.2012, No. 19, art. 2428].
5. Sawhney S, Aggarwal A. Pediatric Rheumatology. A clinical viewpoint. Springer; 2017. 638 p. ISBN 978-981-10-1749-0. doi: 10.1007/978-981-10-1750-6
6. Poznanski AR, Hernandez RJ, Guire KE, et al. Carpal length in children — a useful measurement in the diagnosis of rheumatoid arthritis and some congenital malformations syndrome. *Radiology*. 1978;129:661-8.
7. EULAR Compendium on Rheumatic diseases. Editor JWJ Bijlsma. MMJ Publishing Group and EULAR; 2009. 1st ed. 824 p.
8. Consolaro A, Ruperto N, Bazco A, et al. Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):658-66. doi: 10.1002/art.24516
9. Nikishina I, Ruperto N, Kuzmina N, et al. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19 Suppl. 23:s-131-5.
10. Brooks A, Smith P, Cohen R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017;66:988-1000. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313000
11. McDonagh JE. Young people first, juvenile idiopathic arthritis second: Transitional care in rheumatology. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1162-70. doi: 10.1002/art.23928
12. Clemente D, Leon L, Foster H, et al. Transitional care for rheumatic conditions in Europe: current clinical practice and available resources. *Ped Rheumatol*. 2017;15:49. doi: 10.1186/s12969-017-0179-8
13. Clemente D, Leon L, Foster H, et al. Systematic review and critical appraisal of transitional care programmes in rheumatology. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):372-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.06.003
14. Chira P, Ronis T, Ardoin S, White P. Transitioning youth with rheumatic conditions: perspectives of pediatric rheumatology providers in the United States and Canada. *J Rheumatol*. 2014;41(4):768-79. doi: 10.3899/jrheum.130615
15. Hilderson D, Moons P, Westhovens R, Wouters C. Attitudes of rheumatology practitioners toward transition and transfer from pediatric to adult healthcare. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3887-96. doi: 10.1007/s00296-011-2273-4
16. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: ready steady go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(6):313-20. doi: 10.1136/archdischild-2014-307423
17. Castrejon I. Transitional Care Programs for Patients With Rheumatic Diseases: Review of the Literature. *Reumatol Clin*. 2012;8(1):20-6.
18. Kelly A, Niddrie F, Tunnicliffe D, et al. Patients' Attitudes and Experiences of Transitional Care in Paediatric Rheumatology: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Arthritis Rheum*. 2017;69 Suppl 10. Available at: <http://acrabstracts.org/>
19. Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: Validation of the TRAQ — Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Psychol*. 2011;36(2):160-71. doi: 10.1093/jpepsy/jsp128
20. Ferris M, Cohen S, Haberman M, et al. Self-Management and Transition Readiness Assessment: Development, Reliability, and Factor Structure of the STARx Questionnaire. *J Pediatr Nurs*. 2015;30(5):691-9.
21. Howland S, Fisher K. Looking through the patient lens — Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springer Plus*. 2015;4:111. doi: 10.1186/s40064-015-0888-8
22. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(4):639-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112
23. McDonagh JE. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child*. 2007;92:802-7. doi: 10.1136/adc.2006.103796

Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза

Торопцова Н.В.

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

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

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова;
torop@iramn.ru

Contact: Natalia Toroptsova;
torop@iramn.ru

Поступила 12.02.18

Глюкокортикоиды (ГК) играют важную роль в лечении многих воспалительных заболеваний благодаря их противовоспалительной и иммуномодулирующей активности и используются во многих областях медицины. Несмотря на наличие клинических преимуществ при применении ГК у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, длительный прием этих препаратов, особенно пероральный, часто вызывает развитие серьезных осложнений, таких как потеря костной массы и переломы. Настоящая статья посвящена обзору последних клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза, которые были опубликованы в 2017 г. Представлены комментарии с учетом российских рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза.

Ключевые слова: клинические рекомендации; остеопороз; глюкокортикоиды; глюкокортикоидный остеопороз; риск перелома; лечение глюкокортикоидного остеопороза.

Для ссылки: Торопцова НВ. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):144-151.

REVIEW OF AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR) CLINICAL GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS Toroptsova N.V.

Glucocorticoids (GCs) play an important role in treating many inflammatory diseases due to their anti-inflammatory and immunomodulatory activities and are used in many fields of medicine. Despite their clinical benefits of GCs used to treat patients with chronic inflammatory diseases, prolonged administration of these medications, especially oral ones, frequently causes serious complications, such as bone loss and fractures. The present paper reviews the latest American College of Rheumatology clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, which were published in 2017. It provides comments, by taking into account the Russian guidelines on the diagnosis, prevention, and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

Keywords: clinical guidelines; osteoporosis; glucocorticoids; glucocorticoid-induced osteoporosis; fracture risk; treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.

For reference: Toroptsova NV. Review of American College of Rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):144-151 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151

В 1949 г. P.S. Hench и соавт. [1] представили данные, касающиеся первого применения глюкокортикоидов (ГК) при ревматоидном артрите (РА). Несмотря на большие достижения в лечении РА, связанные с разработкой новых методов ранней диагностики и внедрением широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов, ГК по-прежнему являются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике. По данным эпидемиологических исследований и национальных регистров, в разные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов с РА [2–4].

Сегодня ГК играют важную роль в лечении многих воспалительных заболеваний благодаря их противовоспалительной и иммуномодулирующей активности и используются во многих областях медицины. При метаанализе проспективных популяционных

исследований, проведенных в разных странах мира, доля лиц, когда-либо в течение жизни принимавших пероральные ГК, в 30 лет составляла 3%, достигая 5,2% к возрасту 80 лет [5]. ГК часто назначаются на длительный срок. Так, по данным L. Fardet и соавт. [6], в популяции США доля таких пациентов составляет 1%. В Великобритании доля лиц, длительно лечившихся ГК, была в 2 раза меньше и составила 0,5%, однако она увеличивалась с возрастом и достигла уровня 1,7% среди женщин старше 55 лет и 2,5% среди лиц в возрасте 70–79 лет [7]. Популяционных данных о применении ГК в России в настоящее время нет. По данным российского многоцентрового исследования ГЛЮКОСТ, в котором приняли участие 3021 человек из 640 населенных пунктов России, наблюдавшихся по поводу различных хронических воспалительных заболеваний у одного из специалистов: ревматолога, пульмонолога, неф-

ролога или гастроэнтеролога – 48,7% пациентов принимали пероральные ГК когда-либо в течение 3 мес и более (медиана 4 года) в суточной дозе от 1,25 до 90 мг (в пересчете на преднизолон) [8].

Несмотря на наличие клинических преимуществ при применении ГК у больных с хроническими воспалительными заболеваниями, длительный прием этих препаратов, особенно пероральный, часто вызывает развитие серьезных неблагоприятных реакций (НР). Одним из осложнений терапии ГК является потеря костной массы и сопутствующие этому переломы [9]. Переломы костей скелета имеют различную локализацию, однако наиболее высокий риск отмечался для переломов позвонков, которые, как правило, протекают бессимптомно [10]. Увеличение риска переломов на фоне длительного приема ГК регистрировалось во всех возрастных группах и было одинаковым у мужчин и женщин [5]. При этом более 10% пациентов имели клинически манифестные переломы позвонков в анамнезе, а еще у 30–40% лиц были выявлены деформации позвонков при рентгенологическом исследовании [11, 12]. Существует взаимосвязь между суточной дозой пероральных ГК и риском переломов: относительный риск (ОР) перелома позвонков по сравнению с контролем при дозе <2,5 мг/сут составил 1,55 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,01], при дозе 2,5–7,5 мг/сут – 2,59 (95% ДИ 2,16–3,10), а при дозе ≥7,5 мг/сут – 5,18 (95% ДИ 4,25–6,31), для перелома проксимального отдела бедра – 0,99 (95% ДИ 0,82–1,2); 1,77 (95% ДИ 1,55–2,02); 2,27 (95% ДИ 1,94–2,66) соответственно [10, 13]. Риск переломов повышается при ежедневном приеме высоких доз, а также при высоких кумулятивных дозах ГК.

Наибольшие потери костной массы наблюдаются в первые 3–6 мес лечения ГК, после чего ее снижение происходит более медленно, но оно продолжается в течение всего периода гормональной терапии [14]. У детей прием ГК приводит к нарушению процессов формирования, роста и прочности кости, что не дает возможности достичь пика костной массы во взрослом возрасте. Увеличение средней ежедневной дозы ГК на каждые 0,5 мг/кг ассоциировалось с двукратным увеличением риска переломов позвонков [15, 16].

Лечение ГК – потенциально обратимый фактор риска (ФР) остеопороза (ОП): при их отмене минеральная плотность кости (МПК) может спонтанно увеличиваться, а риск переломов – снижаться, однако даже после отмены он остается более высоким, чем в популяции [10, 14, 17].

В настоящее время существуют калькуляторы для оценки риска остеопоротических переломов, в которые включен вопрос по приему ГК как одному из наиболее значимых ФР их возникновения. Однако эти калькуляторы могут недооценивать риск переломов у пациентов, получающих ГК длительно и/или в очень высоких дозах. На сегодняшний день отсутствуют инструменты для прогнозирования переломов у детей и взрослых моложе 40 лет. В то же время данные наблюдательных исследований демонстрируют существенный риск клинически манифестных переломов позвонков среди женщин в пременопаузе в возрасте 30 лет и старше, получавших очень высокие дозы ГК [18–20].

Многие врачебные ассоциации считают ОП на фоне лечения ГК значимой проблемой для общества и создают рекомендации по его профилактике и лечению; в то же время многие пациенты, принимающие ГК, никогда не

получали лечение для предотвращения переломов. По данным российского исследования ГЛЮКОСТ, терапия ОП пациентам, получавшим ГК в среднем 5 лет, была назначена лишь в 35,4% случаев, а принимали препараты только 29,1% больных. Из анкетированных лиц, имевших в анамнезе низкоэнергетические переломы, лечение было назначено только 59%, а реально его принимали 43% пациентов [21].

Настоящая статья посвящена обзору последних клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП (ГК-ОП), которые были опубликованы в 2017 г. [22]. Первые рекомендации по ГК-ОП появились в 1996 г., а затем они дополнялись в 2001 и 2010 гг. Настоящие клинические рекомендации ACR разработаны с использованием методологии Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) и включают лекарственные препараты, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) до 2015 г. Рекомендации делятся на настоятельные и условные. Настоятельная рекомендация означает, что группа разработчиков выразила уверенность в том, что положительные последствия рекомендации превышают нежелательные эффекты, поэтому ее будут применять ко всем или почти всем пациентам, и только небольшая доля больных не захотят следовать рекомендации. Условная рекомендация означает, что группа разработчиков полагала, что положительные последствия этих рекомендаций, вероятно, перевешивают нежелательные эффекты, поэтому рекомендации будут применяться к большинству пациентов, но некоторые могут не захотеть следовать им [22].

Данные рекомендации были разработаны для детей и взрослых, принимающих ГК (преднизолон в дозе >2,5 мг/сут в течение ≥3 мес), включая пациентов, перенесших трансплантацию органов, женщин детородного возраста и людей, получающих ГК в очень высокой дозе. Они не предназначены для больных, применяющих ингаляционные ГК, и лиц со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин.

Градации риска переломов у больных, получающих глюкокортикоиды

В рекомендациях сформулированы градации абсолютного риска переломов для пациентов моложе 40 лет и в возрасте 40 лет и старше, которые уже получают или будут длительно получать ГК (табл. 1). Для пациентов 40 лет и старше учитываются МПК, наличие переломов в анамнезе и рассчитывается 10-летняя вероятность как остеопоротических переломов основных локализаций, так и только бедра по алгоритму FRAX® (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>), при этом рекомендуется использовать коэффициенты пересчета в зависимости от дозы ГК. Например, если пациент принимает ГК >7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, то поправочный коэффициент для основных остеопоротических переломов составляет 1,15, а для перелома бедра – 1,2. Дозы ГК от 2,5 до 7,5 мг/сут пересчета не требуют [23].

Для детей и лиц моложе 40 лет в настоящее время нет калькуляторов для оценки абсолютного риска переломов, поэтому только пациентов с низкоэнергетическим переломом в анамнезе принято относить к группе высокого риска. Разработчики данных рекомендаций предложили отно-

Таблица 1 Градации риска переломов в зависимости от возраста у взрослых больных, получающих ГК (адаптировано из [22])

Риск перелома	Взрослые 40 лет и старше	Взрослые моложе 40 лет
Высокий	Предшествующий остеопоротический перелом(ы) Т-критерий <-2,5 СО в позвоночнике или бедре у мужчин 50 лет и старше и женщин в постменопаузе 10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) ≥20% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) ≥3%	Предшествующий остеопоротический перелом(ы)
Умеренный	10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) 10–19% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) >1%, но <3%	МПК в поясничном отделе позвоночника или проксимальном отделе бедра по Z-критерию <-3 СО или быстрая потеря МПК в течение 1 года (≥10%) и терапия ГК ≥7,5 мг/сут в течение ≥6 мес
Низкий	10-летний риск основных остеопоротических переломов (алгоритм FRAX) <10% 10-летний риск перелома бедра (алгоритм FRAX) ≤1%	Нет вышеперечисленных факторов, кроме терапии ГК

силь пациентов моложе 40 лет к группе умеренного риска, если они будут продолжать лечение ГК в дозе >7,5 мг/сут в течение 6 мес и имеют либо снижение МПК в бедре или позвоночнике по Z-критерию <-3 стандартных отклонений (СО), либо быструю потерю МПК (на 10% и более) на фоне приема ГК в течение 1 года.

Рекомендации по исходной и повторной оценке риска переломов

Исходная оценка риска переломов включает в себя получение детальной информации об использовании ГК (доза, продолжительность, форма введения), выявление ФР падений, переломов, немощности и других ФР ОП (недостаточное питание или синдром мальабсорбции, значительная потеря массы тела или низкая масса тела, гипотоназия, вторичный гиперпаратиреоз, заболевание щитовидной железы, семейный анамнез перелома шейки бедра, потребление алкоголя, курение), а также наличия

сопутствующих заболеваний. Кроме того, проводится физикальный осмотр: измерение массы тела и роста, тестирование силы мышц, выявление признаков недиагностированных переломов позвонков (болезненность позвоночника при пальпации, деформации позвоночника, уменьшение расстояния между нижними ребрами и подвздошными костями).

Для лиц 40 лет и старше необходимо оценить абсолютный риск переломов по FRAX с поправкой на дозу ГК и включением данных МПК бедра, если денситометрия доступна, или без показателей МПК при невозможности ее проведения. Оценка 10-летней вероятности перелома должна проводиться в течение первых 6 мес от начала терапии ГК (см. рисунок).

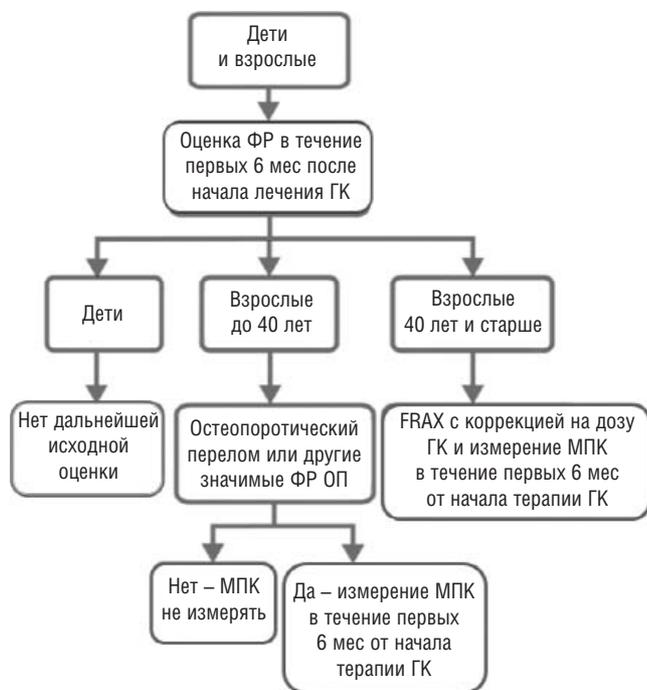
Для лиц моложе 40 лет денситометрия должна быть проведена как можно быстрее, по крайней мере в течение первых 6 мес от начала терапии ГК, если пациент имеет высокий риск перелома (наличие низкоэнергетического перелома в анамнезе или других значимых клинических ФР).

Повторная клиническая оценка риска переломов у детей и взрослых должна проводиться каждые 12 мес, если лечение ГК продолжается.

Взрослые 40 лет и старше. Состояние лиц, которые продолжают глюкокортикоидную терапию, но не получают антиостеопоротического лечения, кроме кальция и витамина D, должно быть оценено с использованием FRAX и денситометрии, если ее проведение возможно, каждые 1–3 года. Наиболее рано в течение этого периода должны обследоваться пациенты с очень высокой дозой ГК (начальный ежедневный прием ≥30 мг/сут, а кумулятивная доза >5 г в течение последнего года) и те лица, у которых в анамнезе есть остеопоротические переломы. Более редко могут оцениваться пациенты, принимающие низкие дозы ГК и не имеющие других ФР ОП.

Пациенты из группы высокого риска, получающие антиостеопоротическую терапию, кроме препаратов кальция и витамина D, должны проходить денситометрическое обследование каждые 2–3 года, если они принимают очень высокую дозу ГК, у них произошел перелом после 18 мес лечения ОП, низкая приверженность лечению или имеются другие значимые ФР ОП.

Пациенты, которые получали антиостеопоротическую терапию в прошлом, а в настоящее время прини-



Исходная оценка риска перелома

мают только кальций и витамин D, также должны проходить денситометрию каждые 2–3 года. Наиболее рано в течение этого периода должны исследоваться пациенты, принимающие очень высокую дозу ГК, у которых в анамнезе есть остеопоротические переломы или низкая МПК. Более редко могут оцениваться пациенты, принимающие низкие дозы ГК и не имеющие других ФР ОП.

Взрослые моложе 40 лет. У всех пациентов, которые продолжают принимать ГК и имеют средний или высокий риск остеопоротических переломов, а также риск низкой приверженности терапии или многочисленные ФР ОП, измерение МПК должно проводиться каждые 2–3 года.

Рекомендации по лечению глюкокортикоидного остеопороза

Оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D [600–800 МЕ/сут, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови должен составлять ≥ 20 нг/мл] и модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя). *Условные рекомендации* всем лицам, принимающим ГК, представлены в табл. 2.

Инициация фармакологического лечения

Взрослые 40 лет и старше: женщины в постменопаузе и мужчины, имеющие средний или высокий риск переломов, должны начать лечение пероральными бисфосфонатами (БФ; *настоятельная рекомендация* для лиц с высоким риском и *условная рекомендация* для пациентов из группы умеренного риска).

При непереносимости пероральных БФ или противопоказаниях к лечению ими, а также при плохой приверженности лечению следует перевести пациента на внутривенные БФ, что предпочтительнее, чем прием только препаратов кальция и витамина D. При невозможности лечения БФ следует рекомендовать пациентам другие препараты в следующей очередности: терипаратид, деносуаб, а для женщин в постменопаузе возможно назначение ралоксифена. Следует помнить, что ралоксифен может увеличивать риск тромбоза глубоких вен и легочной эмболии, а также смерти от инсульта. Кроме того, нет доказательств его эффективности при ГК-ОП, поэтому назначение ралоксифена должно рассматриваться только при наличии противопоказаний для терапии другими препаратами. Очередность назначения лекарственных препаратов основывается на сравнении их эффективности в отношении профилактики переломов, токсичности и стоимости (*условная рекомендация*).

Пациентам моложе 40 лет (женщинам, при отсутствии вероятности деторождения, и мужчинам с переломами в анамнезе или тем, кто продолжает прием ГК > 6 мес в дозе $> 7,5$ мг/сут и имеет Z-критерий < -3 СО или потерю МПК $> 10\%$ в год в позвоночнике или бедре) должны назначаться пероральные БФ. При их непереносимости назначаются другие антиостеопоротические препараты в следующей очередности: внутривенные БФ, терипаратид, деносуаб, как и у лиц старше 40 лет. Ралоксифен у женщин в менопаузе и у мужчин не применяется (*условная рекомендация*).

Особые популяции больных

Женщины детородного возраста, не планирующие забеременеть во время лечения ОП и имеющие средний или высокий риск ОП, могут принимать пероральные БФ. При невозможности их принимать следует перевести пациентку на терипаратид. Лечение внутривенным БФ или деносуабом может применяться только у лиц с высоким риском перелома, у которых не могут быть назначены пероральный БФ или терипаратид. Лечение деносуабом или внутривенным БФ следует начинать только после обсуждения с пациенткой очень низкого качества доказательств отсутствия вреда плоду в случае незапланированной беременности. Женщины должны использовать эффективные средства контрацепции (табл. 3) (*условные рекомендации*).

В настоящее время отсутствует информация о безопасности лечения ОП во время беременности. Поэтому клинические рекомендации касаются только потребления кальция и витамина D, а также изменения образа жизни у беременных женщин.

Пациентам 30 лет и старше, которые получают очень высокие дозы ГК, должны быть назначены пероральные БФ (см. табл. 3). Если лечение ими невозможно, то следует перейти на терапию второй линии (см. табл. 2). Женщины должны использовать эффективные средства контрацепции (*условные рекомендации*).

Пациенты после трансплантации органов, продолжающие прием ГК, могут следовать рекомендациям для соответствующих возрастных групп при скорости клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин и при отсутствии признаков метаболических заболеваний костей. Деносуаб этим больным не рекомендуется, так как нет доказательств его эффективности у лиц, получающих комбинированную терапию иммунодепрессантами (*условные рекомендации*).

Детям 4–17 лет рекомендуется прием кальция 1000 мг/сут и витамина D 600 МЕ/сут. При наличии переломов и продолжении лечения ГК в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут в течение ≥ 3 мес рекомендуются пероральные БФ, а при невозможности их приема или непереносимости – внутривенные БФ (*условные рекомендации*).

Рекомендации по последующему наблюдению за пациентами, принимающими глюкокортикоиды

Неэффективность начатой терапии. Больных 40 лет и старше, которые продолжают получать ГК и у которых произошел перелом через 18 мес и более после начала терапии пероральными БФ или отмечается снижение МПК $\geq 10\%$ за год, рекомендуется перевести на другой класс препаратов (терипаратид, деносуаб) или внутривенные формы БФ (при плохой приверженности или плохой всасываемости в желудочно-кишечном тракте перорального БФ), что является более предпочтительным, чем прием только кальция и витамина D (*условные рекомендации*).

Лечение пациентов после завершения терапии бисфосфонатами, если у них остается риск переломов от умеренного до среднего. Больным 40 лет и старше, которые закончили 5-летний курс приема пероральных БФ и продолжают лечение ГК, следует пролонгировать активную антиостеопоротическую терапию в дополнение к приему кальция и витамина D: пероральные БФ до 7–10 лет либо внутривенный БФ при непереносимости таблетированного БФ или плохой приверженности его приему. Возможен перевод на другой класс антиостеопоротических препаратов

Таблица 2 Рекомендации по инициации лечения для профилактики ГК-ОП у взрослых лиц, начавших длительную терапию ГК

Все пациенты, получающие ГК в дозе $\geq 2,5$ мг/сут в течение ≥ 3 мес:

- Оптимизировать потребление кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (600–800 МЕ/сут).
- Модифицировать стиль жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя).

Условная рекомендация из-за не прямых доказательств влияния модификации образа жизни на риск перелома, низкого качества доказательств воздействия кальция и витамина D на вероятность перелома у лиц, принимающих ГК, а также не прямых доказательств влияния приема кальция и витамина D на снижение риска переломов в общей популяции пациентов с ОП.

Пациенты 40 лет и старше с низким риском перелома:

- Оптимизировать потребление кальция и витамина D и модифицировать стиль жизни предпочтительнее лечения БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.

Условная рекомендация для приема кальция и витамина D по сравнению с пероральными БФ, терипаратидом и деносуабом из-за низкого качества доказательств преимуществ альтернативных методов лечения в группе с низким уровнем риска перелома, с учетом их эффективности, стоимости и потенциального вреда.

Настоятельная рекомендация для кальция и витамина D по сравнению с внутривенными БФ и ралоксифеном из-за низкого качества доказательств преимуществ последних в группе с низким уровнем риска и с учетом их потенциального вреда.

Пациенты 40 лет и старше со средним риском основных остеопоротических переломов:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у лиц, получавших иммунодепрессанты);
 - ралоксифен (для женщин в постменопаузе, у которых ни одно из перечисленных выше лекарств не является подходящим). Отсутствие адекватных данных о преимуществах (воздействие на риск переломов позвонков и бедер у пациентов, принимающих ГК) и потенциальный вред (риск повышения свертывания крови и смертности).

Условные рекомендации из-за низкого качества данных по соотношению преимущества и вреда альтернативных методов лечения у людей с умеренным риском перелома.

Пациенты 40 лет и старше с высоким риском основных остеопоротических переломов:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом или ралоксифеном.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у людей, получавших иммунодепрессанты);
 - ралоксифен (для женщин в постменопаузе, у которых ни одно из перечисленных выше лекарств не является подходящим). Отсутствие адекватных данных о преимуществах (воздействие на риск переломов позвонков и бедер у пациентов с ГК) и потенциальный вред (риск повышения свертывания крови и смертности).

Настоятельная рекомендация для пероральных БФ по сравнению с приемом только кальция и витамина D ввиду сильных не прямых доказательств снижения риска переломов и небольшого вреда. Все остальные рекомендации являются *условными* из-за косвенных и некачественных данных по соотношению преимущества и вреда альтернативных методов лечения у людей с высоким риском перелома.

Пациенты моложе 40 лет с низким риском перелома:

- Оптимизация потребления кальция и витамина D и модифицирование стиля жизни предпочтительнее лечения БФ, терипаратидом, деносуабом.

Условная рекомендация для приема кальция и витамина D по сравнению с таблетированными БФ, терипаратидом и деносуабом из-за низкого качества доказательств о дополнительном преимуществе данных альтернативных препаратов в группе пациентов с низким уровнем риска, с учетом их стоимости и потенциального вреда.

Настоятельная рекомендация по преимуществу приема кальция и витамина D по сравнению с внутривенными БФ из-за низкого качества доказательств целесообразности их применения в группе пациентов с низким уровнем риска с учетом потенциального вреда БФ.

Пациенты моложе 40 лет со средним и высоким риском перелома:

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносуабом.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимуществ других препаратов для профилактики остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - внутривенные БФ (более высокий риск НР по сравнению с пероральными БФ);
 - терипаратид (стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций);
 - деносуаб (отсутствие данных о безопасности у людей, получавших иммунодепрессанты).

Условные рекомендации из-за низкого и очень низкого качества доказательств влияния на абсолютный риск переломов и косвенных и низкого качества доказательств относительного вреда и преимуществ альтернативных препаратов в этой возрастной группе.

(терипаратид или деносуаб). Следует рассматривать вероятность редких осложнений при длительном лечении антирезорбтивными препаратами, которые включают риск остеонекроза челюсти и атипичных переломов (*условные рекомендации*).

Лечение после отмены глюкокортикоидов. У пациентов в возрасте 40 лет и старше, получающих антиостеопоротическое лечение в дополнение к препаратам кальция и витамина D, у которых терапия ГК прекращена, рекомендуется отменить препараты для лечения ОП, если риск

Таблица 3 Рекомендации по инициации лечения для профилактики ГК-ОП у особых популяций больных, начавших длительную терапию ГК

Женщины детородного возраста, имеющие средний или высокий риск переломов (см. табл. 1), которые не планируют беременность в течение периода лечения ОП и используют эффективные средства контрацепции или не имеют половых контактов

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только препаратов кальция и витамина D, терипаратида, внутривенных БФ или деносумаба.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимущества других препаратов для предотвращения остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость или невозможность назначения пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов:
 - терипаратид (безопасность, стоимость и бремя терапии в виде ежедневных инъекций).
- Рассматривать назначение других препаратов только в группах пациентов высокого риска ввиду отсутствия данных о безопасности использования этих агентов во время беременности:
 - внутривенные БФ (потенциальный риск для развития плода при внутривенном введении БФ во время беременности);
 - деносумаб (потенциальный риск для развития плода во время беременности).

Основные рекомендации из-за косвенных и очень низкого качества доказательств преимуществ и вреда этих препаратов для плода во время беременности.

Пациенты 30 лет и старше, которые получают очень высокие дозы ГК (начальная доза преднизона ≥ 30 мг/сут или кумулятивная доза ≥ 5 г в течение года)

- Лечение пероральными БФ предпочтительнее приема только кальция и витамина D.
- Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом или деносумабом.
- Пероральные БФ предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств преимущества других препаратов для предотвращения остеопоротических переломов.
- Если имеется непереносимость или невозможность назначения пероральных БФ, то последовательность назначения других препаратов указана по возрасту (≥ 40 лет и < 40 лет) в табл. 2.

Условные рекомендации из-за низкого качества доказательств влияния на абсолютный риск переломов и вреда этих препаратов в данной популяции больных.

Пациенты с органом трансплантатом, скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин и без признаков метаболических заболеваний костей, которые продолжают терапию ГК

Лечить в соответствии с рекомендациями в зависимости от возраста у взрослых без трансплантации органов (см. табл. 2), с дополнительными рекомендациями:

- Оценка состояния специалистом по метаболическим заболеваниям костей рекомендуется для всех пациентов с трансплантацией почек.
- Рекомендуется не применять деносумаб из-за отсутствия адекватных данных о его безопасности при инфекциях у взрослых, получающих несколько иммунодепрессантов.

Условные рекомендации из-за низкого качества доказательств воздействия на риск переломов у лиц с трансплантацией органов, относительных преимуществ и вреда альтернативных методов лечения в этой популяции.

Дети в возрасте 4–17 лет, получающие ГК ≥ 3 мес

- Оптимизировать потребление кальция (1000 мг/сут) и витамина D (600 МЕ/сут), модифицировать стиль жизни.

Условные рекомендации из-за отсутствия данных о влиянии на риск переломов кальция и витамина D у детей и лимитированный вред от их приема.

Дети в возрасте 4–17 лет с остеопоротическими переломами, получающие ГК ≥ 3 мес в дозе $\geq 0,1$ мг/кг/сут

- Лечение пероральными БФ (внутривенными БФ, если есть противопоказания к лечению пероральными БФ) плюс кальций и витамин D предпочтительнее терапии только кальцием и витамином D.

Условная рекомендация из-за очень низкого качества данных о влиянии на риск переломов у детей, но умеренно качественным доказательствам низкого вреда пероральных БФ у детей и меньшего потенциального вреда пероральных БФ по сравнению с внутривенными БФ.

перелома низкий. Курс лечения должен быть продолжен, если риск перелома остается высоким (*настоятельная рекомендация*). Все остальные *рекомендации условные*.

Применение рекомендаций по лечению

Авторы рекомендаций отмечают, что они были разработаны для типичных пациентов, получающих ГК, и могут быть неподходящими для пациентов, имеющих множественные факторы риска ОП и переломов, а также лиц, имеющих финансовые и социальные барьеры для проведения обследования и лечения.

Комментарии

В данных рекомендациях используется оценка исходного заболевания в виде снижения абсолютного риска переломов, что является более приоритетным, чем динамика МПК. Авторы в большинстве случаев отнесли к первой линии лечения пероральные БФ, что основано на доказанной способности этих препаратов снижать риск возникновения переломов, безопасности и низкой цене при условии отсутствия противопоказаний к их назначению, непереносимости или сомнений врача по поводу приверженности пациента лечению ими.

Рекомендации показывают необходимость оценки риска переломов и его переоценки как для назначения, так и для продолжения антиостеопоротической терапии

во время длительного лечения ГК. Они могут использоваться при решении вопроса о необходимости профилактики ОП не только у лиц пожилого возраста, но и у «особых» групп пациентов (таких как дети старше 4 лет, люди с трансплантацией органов, лица, получающие очень высокие дозы ГК), а также у женщин детородного возраста.

Как и в предыдущих рекомендациях ACR 2010 г. [24], авторы используют алгоритм FRAX для определения абсолютного риска переломов, применяя градации, рекомендованные Национальным фондом ОП [25], и в зависимости от его уровня планируют тактику ведения пациента. И если в предыдущей редакции рекомендаций FRAX рассчитывался только у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, то в рассматриваемой версии авторы предлагают использовать его у женщин и мужчин 40 лет и старше, при этом решение о назначении терапии женщинам следует принимать с учетом наличия или отсутствия у них потенциала деторождения. В то же время расчет 10-летней вероятности остеопоротических переломов по алгоритму FRAX может применяться только у женщин в возрасте 40 лет и старше, находящихся в постменопаузе, что связано со сбором эпидемиологических данных о переломах, лежащих в основе данного метода [26]. Поэтому целесообразнее было бы оставить подсчет риска по FRAX только у вышеописанной категории пациентов, как это было в редак-

ции 2010 г., а риск переломов у женщин в пременопаузе, независимо от потенциала деторождения, оценивать, как предложено для пациентов моложе 40 лет. И не надо забывать, что уровни риска перелома, применяемые в данных рекомендациях, были разработаны на основе экономических расчетов, специфичных исключительно для США.

В России, как и во многих странах Европы, для определения высокого риска переломов используется возраст-зависимая кривая порога терапевтического вмешательства, рассчитанная по алгоритму FRAX, разработанному для нашей страны на основании российских эпидемиологических данных по низкоэнергетическим переломам [27]. Высокий абсолютный риск перелома у конкретного пациента диагностируется при значениях FRAX выше порога вмешательства, соответствующего его возрасту. В результате пациенту может быть назначено антиостеопоротическое лечение без проведения денситометрического обследования. Для лиц, получающих ГК, также предложено использовать поправочные коэффициенты на дозу ГК, пересчитанную на преднизолон [28]. Показаниями для назначения антиостеопоротического лечения женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия ГК, в нашей стране на сегодня являются перелом при минимальной травме в анамнезе, и/или возраст 70 лет и старше, и/или прием высоких доз ГК ($\geq 7,5$ мг/сут). В остальных случаях следует проводить денситометрию — при показателях МПК по Т-критерию $\leq -1,5$ SD в аксиальных отделах скелета ставят диагноз ОП и назначают лечение [28].

Положительной стороной данных рекомендаций является то, что в них сделана попытка сформулировать градации риска переломов у людей моложе 40 лет, длительно принимающих ГК. Кроме того, отдельно выделена группа лиц 30 лет и старше, получающих очень высокие дозы ГК, что не так уж редко среди больных, страдающих ревматическими заболеваниями. Сформулированы показания для назначения антиостеопоротического лечения детям от 4 до 17 лет, получающим терапию ГК в течение 3 мес и более. Однако отсутствие данных об отсроченных результатах лечения ОП у пациентов этих возрастных групп может привести как к недостаточному, так и к чрезмерному использованию антиостеопоротических препаратов. В то же время использование пероральных БФ в дополнение к препаратам кальция и витамина D, возможно, будет полезно для длительного сохранения прочности костей у молодых пациентов, особенно у лиц, уже перенесших низкоэнергетический перелом. В настоящее время существует необходимость в проведении исследований по изучению абсолютного риска переломов в этих возрастных группах как во время гормональной терапии, так и после отмены ГК.

Еще один вопрос, которому сегодня уделяется большое внимание, — это дополнительный прием препаратов кальция и витамина D. Хотя существуют опасения по по-

воду возможного увеличения риска сердечно-сосудистой патологии при назначении добавок кальция, не следует забывать, что экскреция кальция с мочой увеличивается на фоне лечения ГК, поэтому дополнительный прием кальция остается важной составляющей профилактики ГК ОП. В данной редакции клинических рекомендаций уменьшены нормы потребления кальция до 1000–1200 мг/сут (в 2010 г. предлагалось использовать 1200–1500 мг/сут) у взрослых пациентов и даны рекомендации для детей 4–17 лет (1000 мг/сут). Вместе с тем мы видим, что доза витамина D уменьшена с 800–1000 до 600–800 МЕ/сут, хотя ГК снижают его абсорбцию в кишечнике [29]. Согласно российским клиническим рекомендациям, профилактическая доза витамина D должна составлять не менее 800–1000 МЕ, а при наличии выявленного ОП она может достигать 2000 МЕ/сут, особенно на фоне приема антирезорбтивной терапии [30].

Использование пероральных БФ как препаратов «первой линии» оправдано как с позиций доказательной медицины (достоверно снижают риск переломов и повышает МПК), так и с экономической точки зрения, поскольку на сегодняшний день они являются наименее дорогостоящими средствами во всех странах мира. В то же время в американских рекомендациях вообще не рассматривается вопрос о назначении активных метаболитов витамина D, которые способны повышать МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра у пациентов, принимающих ГК. При сравнении эффективности альфакальцидола и алендроната было продемонстрировано преимущество последнего, но прекращение лечения и тем, и другим препаратом приводило к возникновению новых переломов позвонков у 24% пациентов в течение последующих в среднем примерно 3 лет наблюдения [31, 32]. В связи с этим активные метаболиты витамина D рекомендованы Российской ассоциацией по остеопорозу для использования у пациентов с ГК-ОП в качестве препаратов «второй линии» [27, 28].

В заключение следует еще раз отметить, что ГК широко применяются практикующими врачами, особенно ревматологами, поэтому новые рекомендации по ГК-ОП представляют для клиницистов большой интерес. Они позволяют разносторонне оценить состояние больного и выбрать наиболее подходящую тактику ведения в каждом конкретном случае.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставленную окончательной версии рукописи в печать. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis.* 1949 Jun;8 (2):97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97
2. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol.* 2002;29:255-60.
3. Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53:740-7. doi: 10.1002/art.21467
4. Sokka T, Kautiainen N, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491-6. doi: 10.1136/ard.2006.069252

5. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9. doi: 10.1359/jbmr.040134
6. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017
7. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM.* 2000;93(2):105-11. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105
8. Баранова ИА, Ершова ОБ, Авдеева ОС и др. Первые результаты исследования по изучению состояния медицинской помощи с глюкокортикоидным остеопорозом и риском его развития (ГЛЮКОСТ). Материалы V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета. Остеопороз и остеопатия. 2013; Прил.:120-1 [Baranova IA, Ershova OB, Avdeeva OS, et al. The first results of a study on the state of medical care with glucocorticoid osteoporosis and the risk of its development (GLUCOST). Materials of the V Russian Congress on Osteoporosis and Other Metabolic Diseases of the Skeleton. *Osteoporoz i Osteopatiya.* 2013; Suppl:120-1 (In Russ.)].
9. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87. doi: 10.1007/s001980200108
10. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993
11. Curtis J, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006;55:420-6. doi: 10.1002/art.21984
12. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253-9. doi: 10.1016/j.bone.2006.02.005
13. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Dec;39(12):1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/39.12.1383
14. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119:963-8. doi: 10.7326/0003-4819-119-10-199311150-00001
15. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:47-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.02.002
16. LeBlanc CM, Ma J, Tajarard M, et al. Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1667-75. doi: 10.1002/jbmr.2511
17. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1510-6. doi: 10.1002/art.1780361105
18. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gend Med.* 2010;7:218-29. doi: 10.1016/j.genm.2010.06.004
19. Li EK, Tam LS, Griffith JF, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:1646-52. doi: 10.3899/jrheum.081337
20. Borba VZ, Matos PG, da Silva Viana PR, et al. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2005;14:529-33. doi: 10.1191/0961203305lu21540a
21. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ). Терапевтический архив. 2015;(5):58-64 [Baranova IA, Ershova OB, Anev EK, et al. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;(5):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587558-64
22. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2017;69(8):1521-37. doi: 10.1002/art.40137
23. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22:809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7
24. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1515-26. doi: 10.1002/acr.20295
25. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ III, et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;19:449-58. doi: 10.1007/s00198-008-0559-5
26. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010;21 Suppl 2(S2):S407-13. doi: 10.1007/s00198-010-1253-y
27. Баранова ИА, Белая ЖЕ, Гассер РВ и др. Остеопороз: Руководство для врачей. Москва; 2016. 464 с. [Baranova IA, Belaya ZhE, Gasser RV, et al. *Osteoporoz: Rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: A guide for doctors]. Moscow; 2016. 464 p. (In Russ.)].
28. Торопцова НВ, Баранова ИА. Глюкокортикоидный остеопороз: особенности терапии. Современная ревматология. 2013;7(4):33-7 [Toropectsova NV, Baranova IA. Glucocorticoid osteoporosis; osteoporotic fracture; bisphosphonates. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2436
29. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24:1017-29. doi: 10.2165/00002512-200724120-00005
30. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 96 с. [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prophylaxis, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency in the adult population and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 96 p. (In Russ.)].
31. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.* 2004;15(8):589-602. doi: 10.1007/s00198-004-1614-5
32. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):354-9.

Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита

Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Вадим Иванович Мазуров;
maz.nwngmu@yandex.ru

Contact: Vadim Mazurov;
maz.nwngmu@yandex.ru

Поступила 25.12.17

Цель исследования— определить эффективность и безопасность терапии тофацитинибом (ТОФА) в комбинации с метотрексатом (МТ) в реальной клинической практике у больных активным ревматоидным артритом (РА) с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Материал и методы. Всего в исследование было включено 33 пациента с РА, соответствующих критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010). Всем пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5–10 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ; 30 пациентов получали ТОФА по 10 мг/сут, а трое — по 20 мг/сут. Каждые 6 нед пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оценивалась динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI.

Результаты и обсуждение. Результат оценивали через 12, 54 и 114 нед. Достоверное снижение DAS28-СРБ, SDAI, CDAI отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, к 54-й неделе средние значения этих индексов составляли $3,7 \pm 1,0$; $14,9 \pm 8,8$ и $13,4 \pm 9,0$ соответственно. У 27% пациентов произошло значимое снижение содержания ревматоидного фактора, причем более чем у трети из них наблюдалось 60% снижение его уровня, а у четверых была достигнута отрицательная сероконверсия. За время наблюдательного исследования серьезных неблагоприятных реакций (НР) не отмечено, как и НР, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 9 несерьезных НР у 8 (25,0%) пациентов.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ТОФА позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в 49% случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью. Высокая эффективность ТОФА и, в частности, его комбинации с МТ, у пациентов с рефрактерным течением РА дает основание для более широкого использования этого препарата, что и подтверждается нашим исследованием.

Ключевые слова: тофацитиниб; ревматоидный артрит; таргетная терапия; генно-инженерная биологическая терапия.

Для ссылки: Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):152–156.

THE PLACE OF TOFACITINIB IN THE TREATMENT STRATEGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z.

Objective: to determine the efficiency and safety of therapy with tofacitinib (TOFA) in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) after insufficient previous therapy in real clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled a total of 33 patients with RA who met the 1987 American College of Rheumatology (ACR) and/or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria. All the patients received TOFA 5–10 mg administered orally twice daily in combination with MTX; 30 patients took TOFA 10 mg/day and 3 patients had TOFA 20 mg/day. Every 6 weeks, the patients were examined by a rheumatologist and laboratory-instrumental tests. RA activity changes were assessed with DAS28-CRP, SDAI, and CDAI.

Results and discussion. Results were assessed at weeks 12, 54, and 114. A significant decrease in DAS28-CRP, SDAI, and CDAI values was noted just at 12-week follow-up; at week 54, the mean values of these indices were 3.7 ± 1.0 , 14.9 ± 8.8 , and 13.4 ± 9.0 , respectively. There was a substantial decline in the levels of rheumatoid factor in 27% of the patients; while one third of them had a 60% decrease in its level and four patients achieved a negative seroconversion. Neither serious adverse events (AEs) no AEs that had not previously been described in the literature were observed during the follow-up study. Nine non-serious AEs were recorded in 8 (25.0%) patients.

Conclusion. The investigation shows that TOFA makes it possible to control the activity of the inflammatory process and, with its sufficient safety and generally good tolerance, to achieve low RA activity in 49% of cases, including patients with multidrug resistance. The high efficacy of TOFA and, in particular, its combination with MTX used in patients with refractory RA give grounds for wider use of this drug, as confirmed by our investigation.

Keywords: tofacitinib; rheumatoid arthritis; targeted therapy; biological therapy.

For reference: Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):152–156 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-152-156

Ревматоидный артрит (РА) — системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов, а также внесуставными проявлениями. Заболеваемость среди населения составляет около 1% (0,6–1,6% в разных странах). У женщин РА встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Заболевание может начинаться в любом возрасте, но наи-

более часто оно поражает людей трудоспособного возраста [1].

Патогенез РА связан с генетически детерминированной и индуцированной факторами внешней среды активацией иммунного ответа против широкого спектра патогенов, что приводит к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма, развитию воспале-

ния, тканевого повреждения и апоптозу клеток иммунной системы, макрофагов, синовиоцитов и др. Эти процессы сопровождаются неоангиогенезом, повышением продукции матриксных металлопротеиназ, активацией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) с повышением синтеза простагландинов и развитием воспалительной реакции, активацией остеокластов и в результате — деструкцией тканей суставов и возникновением деформаций [2].

Основными лекарственными средствами для лечения РА являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые при отсутствии противопоказаний должны быть назначены каждому пациенту с этим диагнозом. Особенно важно максимально быстрое назначение БПВП (сразу после установления диагноза) на ранней стадии РА, что способствует повышению эффективности лечения и достижению ремиссии. При неэффективности одного БПВП следует назначить другой препарат этой группы. Для каждого пациента БПВП, его доза и длительность приема подбираются индивидуально: в зависимости от возраста, активности и стадии заболевания, наличия системных проявлений, сопутствующих заболеваний, переносимости лечения. Практически для всех препаратов этой группы характерно медленное развитие эффекта — в течение месяцев [2].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привело к изменению стратегической цели терапии РА. В настоящее время целью лечения считается достижение ремиссии и замедление прогрессирования деструктивного процесса в суставах, а не только симптоматическое улучшение течения РА. К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относят препараты класса ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол, — ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), а также блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт. Наряду с ГИБП особое место в лечении РА занимает ингибитор JAK-киназы тофацитиниб (ТОФА) — первый «таргетный» синтетический БПВП для перорального приема [1, 2].

Семейство JAK-киназ (янус-киназ) включает 4 фермента: Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, — которые являются промежуточным звеном между клеточными мембранными рецепторами и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов. Киназы этого семейства имеют два домена: один — для связывания с рецептором, второй — каталитический, который при активации киназы получает способность фосфорилировать тирозиновые аминокислотные остатки, входящие в состав других белков. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK-киназ, с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру. Функция JAK-киназ заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (интерферонов, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеткой-мишеней. При ревматических заболеваниях (РЗ) в настоящее время зарегистрирован только один ингибитор JAK-киназ — ТОФА [1, 2].

ТОФА — низкомолекулярное соединение, обратимый конкурент АТФ-связывающего домена JAK-киназы, структурный аналог аденозинтрифосфата (АТФ). ТОФА обратимо ингибирует Jak1 и Jak3, что прерывает JAK-STAT сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда цитокинов. Ингибирование Jak1 и Jak3 под действием ТОФА блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих γ -цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, ингибирование Jak1 ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6 и интерферон γ (ИФН γ).

Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных РА (применение в монотерапии и у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α — иФНО α) была показана в рамках контролируемых исследований [3–5], в том числе в продленных фазах [6]. Уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в российской практике: описания клинических случаев [7–9] и предварительные результаты исследования РЕМАРКА (включению ТОФА в стратегию Т2Т) [10].

Данная работа представляет собой открытое 114-недельное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА, включенных в регистр СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Цель — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 33 пациента с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [11, 12]. Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5–10 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ (30 пациентов получали ТОФА по 10 мг/сут, а три — по 20 мг/сут). Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [2]. Каждые 6 нед пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оценивалась динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI [13–18].

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Клинические и лабораторные параметры, а также значения индексов соответствовали высокой активности РА. Иммунологические параметры (частота выявления ревматоидного фактора — РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП), а также наличие эрозивного процесса у подавляющего числа больных свидетельствовали о тяжелом течении болезни.

Ревматоидные узелки выявлены у 2 (6%), а диффузный интерстициальный фиброз легких — у 5 (15%) пациентов.

До начала исследования все больные получали БПВП (в среднем два препарата), среди которых наиболее

часто использовался МТ (99%); 26 больных продолжали терапию МТ на момент включения в исследование; средняя доза МТ составила 20 мг/нед. Различные ГИБП (РТМ, ИНФ, абатацепт, тоцилизумаб, адалимумаб) ранее получали 60% пациентов, в том числе 15% – два-три ГИБП. Таким образом, ТОФА был назначен в качестве препарата второго ряда (после терапии БПВП) 80% больных и в качестве препарата третьего ряда (после неэффективной терапии БПВП и ГИБП) – 20% пациентов.

Результаты

При анализе полученных данных выявлено достоверное снижение активности артрита уже с 6-й недели лечения и сохранение положительной динамики в течение всего периода наблюдения. Одним из основных параметров

Таблица 1 Клиническая характеристика больных (n=33)

Показатель	Число больных, n (%)
Женщины	21 (63)
Мужчины	12 (37)
Серопозитивный клинико-иммунологический вариант РА (РФ и АЦЦП)	33 (100)
Высокая степень активности РА (DAS28-СРБ >5,1)	33 (100)
Рентгенологическая стадия РА (по классификации Штейнброекера):	
II	24 (72)
III	9 (28)
Функциональный класс:	
II	25 (75)
III	8 (25)

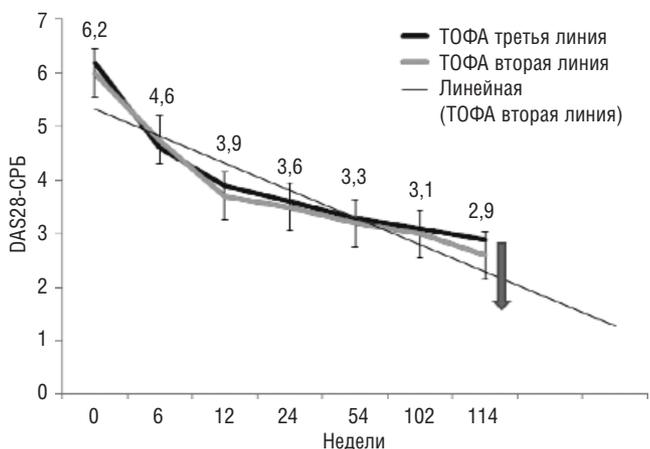


Рис. 1. Динамика активности заболевания по индексу DAS28-СРБ у пациентов с РА, принимавших ТОФА

Таблица 2 Динамика основных показателей активности и функционального статуса на фоне лечения ТОФА

Показатель	Исходно	12 нед	54 нед	114 нед
HAQ	1,645±0,478	1,32±0,78	1,15±0,56*	0,92±0,53*
СРБ, мг/л	31,51±23,1	25,1±11,1	19,5±13,4*	7,2±9,02*
DAS28-СРБ	6,14±1,0	4,4±1,02	3,7±1,0*	3,37±1,29*
SDAI	35,03±9,5	25,3±6,5	14,9±8,8*	11,87±7,34*
CDAI	31,39±11,18	26,9±10,6	13,49±9,034*	10,19±6,92*

Примечание. * – p<0,01 для различий с исходным параметром.

воспаления является уровень С-реактивного белка (СРБ), достоверное снижение данного показателя к 114-й неделе наблюдения подтверждало положительное влияние ТОФА на активность заболевания.

Динамика активности РА согласно индексу DAS28-СРБ представлена на рис. 1.

Данные табл. 2 отражают динамику показателей воспалительной активности и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА. Достоверное снижение этих параметров отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика была высоко достоверна (p<0,01 по сравнению с исходными параметрами).

У 27% пациентов произошло значимое снижение содержания РФ, причем более чем у трети из них наблюдалось 60% снижение его уровня, а у четырех пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Весьма наглядным подтверждением высокой эффективности ингибиторов JAK-киназ в реальной практике явился следующий клинический случай. У пациента П., 29 лет, с длительным анамнезом РА (>8 лет) отмечались непереносимость полных доз МТ, лефлуномида, а также отсутствие эффекта от последовательного применения различных ГИБП (ИНФ, сарилумаб – САР, маврилимумаб – МАВР, РТМ). На фоне лечения ТОФА по 10 мг/сут отмечалось значительное снижение активности заболевания к 6-му месяцу наблюдения (рис. 2).

Результаты сравнительного анализа исходов терапии ТОФА представлены на рис. 3. У 49% пациентов удалось достичь низкой степени активности РА. При этом следует подчеркнуть, что под влиянием лечения ТОФА уже через 6 нед по целому ряду клинических и лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика: имело место уменьшение индексов DAS28, CDAI, SDAI, сочетающееся у ряда пациентов со снижением уровня СРБ и РФ.

За время клинического исследования серьезных неблагоприятных реакций (НР) не отмечено, как и НР, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 9 несерьезных НР у 8 (25,0%) пациентов. Так, рецидивирующая герпес-вирусная инфекция встречалась у 3 (9%), лихорадка (максимально 38,5 °С в течение первых 48 ч от начала приема) – у 2 (6%) пациентов. НР со стороны желудочно-кишечного тракта включали тошноту, изжогу и встречались в 4 случаях (12%). Случаев развития цитопении, туберкулеза и онкологического процесса не выявлено. Все НР купировались симптоматическими препаратами (парацетамол, ингибиторы протонной помпы, ацикловир и др.). У трех пациентов (9%) терапия ТОФА была прекращена из-за НР.

Обсуждение

В настоящее время общепринятой тактикой ведения больных РА является раннее назначение БПВП с целью снижения активности иммуновоспалительного процесса и предупреждения деструкции суставов. Несмотря на большой перечень БПВП, «золотым стандартом» в лечении РА является МТ.

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволило по-новому сформировать стандарты фармакотерапии РА. Установлено, что на фоне комбинированной терапии ТОФА и стандартными БПВП у большего числа пациентов удается достичь со-

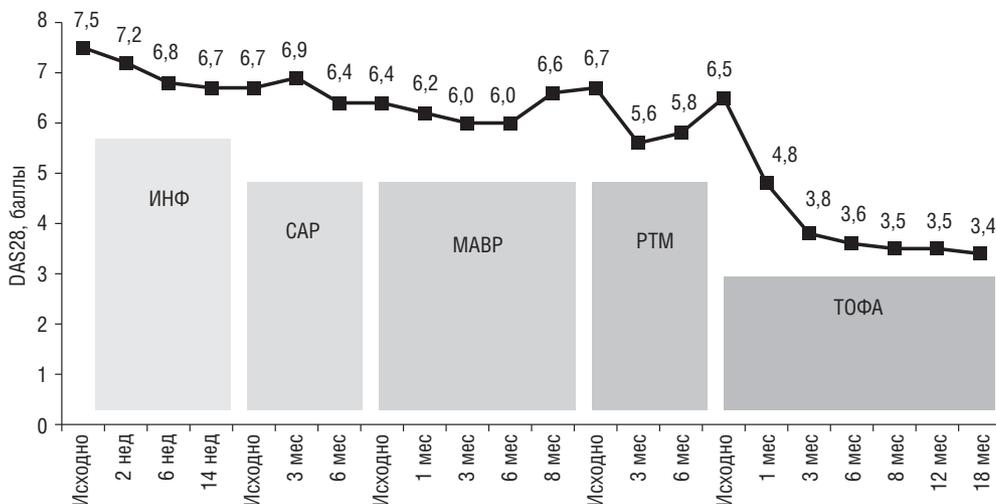


Рис. 2. Динамика активности РА у пациента П., 29 лет, согласно индексу DAS28 на фоне терапии

стояния «ремиссии» и добиться замедления прогрессирования деструкции суставов, по сравнению с монотерапией БПВП.

Наблюдаемая резистентность к ГИБП в сочетании с БПВП у пациентов с РА подтверждает гетерогенность данного заболевания. В этих случаях ингибирование важных провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ1, ИЛ6 и др.) не обеспечивает снижения активности заболевания. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и тем самым обуславливает прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокинами (от ИФН до ИЛ6), не передается в ядро клетки, и их биологические эффекты не реализуются в полной мере.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уже через 6 нед от начала лечения ТОФА подавляющее большинство пациентов отметили улучшение, заключающееся в уменьшении выраженности суставной боли, скованности, уменьшении числа болезненных и припухших суставов. При этом у части пациентов наряду с улучшением клинических показателей активности наблюдалась тенденция к снижению уровня лабораторных маркеров воспаления. После 12 нед терапии ТОФА получена достоверная положительная динамика по всем показателям, отражающим активность РА. Важным кли-

ническим результатом является снижение уровней маркеров системного воспаления, в том числе РФ, у всех серопозитивных пациентов и даже достижение сероконверсии по этому показателю у четырех больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Результаты исследования показывают, что применение ТОФА при РА позволяет достичь ремиссии или низкой активности заболевания у больных, недостаточно отвечающих на терапию БПВП и ГИБП. ТОФА позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в 49% случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

Несмотря на широко обсуждаемую возможность применения ТОФА в качестве монотерапии, мы предпочли применять его в комбинации с МТ, так как данные о способности ТОФА замедлять прогрессирование структурных изменений суставов в режиме монотерапии ограничены, тогда как комбинация МТ и ТОФА показала способность останавливать структурное ремоделирование суставов при достижении пациентами ремиссии [19]. Применение ТОФА во второй и третьей линии фармакотерапии в комбинации со стандартными БПВП позволяет достоверно улучшить результаты лечения больных, резистентных к БПВП, а также к различным ГИБП [20]. Высокая эффективность ТОФА, в том числе его комбинации с МТ, у пациентов с рефрактерным течением РА дает основание для более широкого использования этого препарата, что и подтверждается нашим исследованием.

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.

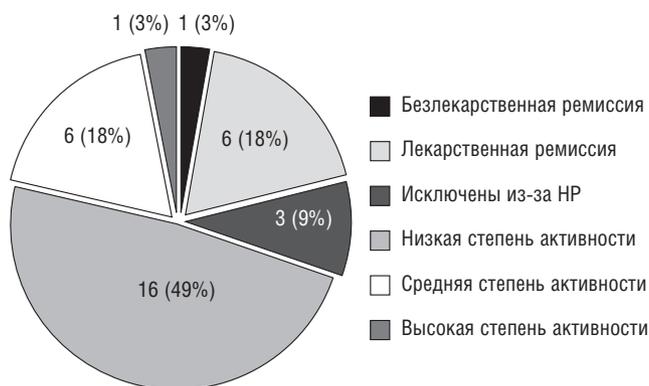


Рис. 3. Результаты применения ТОФА в течение 114 нед у 33 пациентов (ремиссия – DAS28 <2,6; низкая степень активности – 2,6 ≤ DAS28 <3,2; средняя – DAS28 3,2–5,1; высокая – DAS28 >5,1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей. Москва: Е-ното; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: A guide for doctors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
4. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
5. Feist E, Burmester G. Small molecules targeting JAKs – a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1352-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes417. Epub 2013 Feb 1.
6. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5 [Direkseneli Kh. International experience of the use of tofacitinib in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-5
7. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28-32 [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32
8. Мясоутова ЛИ. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8 [Myasoutova LI. Clinical case of tofacitinib. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
9. Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37-40 [Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40
10. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. Современная ревматология. 2016;10(2):17-23 [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
13. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
14. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
15. Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993;20:579-81.
16. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1968;37:393-406.
17. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40. doi: 10.1002/art.1780390105
18. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 1999;26:705-11.
19. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1253-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
20. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.

Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии

Алексеева Л.И.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹, Аникин С.Г.¹, Стребкова Е.А.¹, Короткова Т.А.¹, Раскина Т.А.², Зонова Е.В.³, Оттева Э.Н.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; ³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁴КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²650029 Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ³630091 Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁴680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ³Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁴Institute for Postgraduate Education of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ³52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ⁴9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; braell@mail.ru

Contact: Lyudmila Alekseeva; braell@mail.ru

Поступила 25.12.17

Цель — изучить влияние диацереина (Диафлекс) на некоторые компоненты метаболического синдрома (МС) у больных с остеоартритом (ОА) коленного сустава.

Материал и методы. В многоцентровом открытом проспективном исследовании приняли участие 55 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрену–Лоуренсу и МС, с интенсивностью боли >40 мм по визуальной аналоговой шкале, в возрасте от 45 до 74 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 30 лет. Длительность терапии составила 6 мес: 1 мес — прием препарата Диафлекс в дозе 50 мг/сут, затем 5 мес по 50 мг 2 раза в день, последующие 3 мес — период наблюдения. Во время каждого визита проводилась оценка эффективности и безопасности лечения, кроме того, учитывались показатели биохимических анализов крови в начале и в конце терапии.

Результаты и обсуждение. Статистически значимое улучшение показателей индекса WOMAC (всех его составляющих и суммарного значения), качества жизни по EQ-5D наблюдалось с первого месяца терапии и на протяжении всего периода наблюдения. При анализе по критерию OMERACT-OARSI показан высокий процент ответа на лечение: 92,5% пациентов в конце терапии и 92,2% — через 3 мес после ее окончания. На фоне лечения отмечено достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты. Нежелательные реакции выявлены в небольшом числе случаев (5,5%).

Заключение. Диафлекс является эффективным и безопасным препаратом при лечении ОА коленных суставов у пациентов с МС. На фоне терапии достаточно быстро и значительно уменьшаются болевой синдром и скованность, улучшается функциональное состояние суставов. Кроме того, плеiotропные эффекты препарата позволяют не только эффективно снижать массу тела, но и, возможно, улучшать течение состояний, ассоциированных с МС, за счет наблюдаемых коррекций метаболических нарушений.

Ключевые слова: остеоартрит; метаболический синдром; лечение; диацереин.

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157–163.

KNEE OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME: NEW APPROACHES TO THERAPY

Alekseeva L.I.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹, Anikin S.G.¹, Strebkova E.A.¹, Korotkova T.A.¹, Raskina T.A.², Zonova E.V.³, Otteva E.N.⁴

Objective: to investigate the effect of diacerein (Diaflex) on some components of metabolic syndrome (MS) in patients with knee osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The multicenter open-label prospective study covered 55 patients aged 45 to 74 years with Kellgren–Lawrence Stage II–III knee OA and MS, with a pain intensity of >40 mm on a visual analogue scale, and with a disease duration of 1 to 30 years. The therapy duration was 6 months: Diaflex 50 mg/day for one month, then 50 mg twice daily for 5 months; the patients were followed up for the succeeding 3 months. During each visit, the efficiency and safety of treatment were evaluated; moreover, blood biochemical values were taken into account at the beginning and at the end of therapy.

Results and discussion. There was a statistically significant improvement in WOMAC index (all its components and total value) and quality of life using EQ-5D in the first month of therapy and throughout the follow-up. Analysis based on the OMERACT-OARSI criteria indicated high treatment response rates in 92.5% of the patients at the end of therapy and in 92.2% three months after its completion. The body mass index and levels of low-density lipoproteins, triglycerides, glucose, and uric acid significantly decreased during treatment. Adverse events were detected in a small number (5.5%) of cases.

Conclusion. Diaflex is an effective and safe drug in the treatment of knee OA in patients with MS. During therapy, there is a rapid and considerable reduction in pain and stiffness and an improvement in the functional state. In addition, the pleiotropic effects of the drug make it possible not only to effectively reduce weight, but also perhaps to improve the course of MS-associated conditions by the observed corrections of metabolic disturbances.

Keywords: osteoarthritis; metabolic syndrome; treatment; diacerein.

For reference: Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):157–163 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163

Остеоартрит (ОА) представляет собой наиболее распространенную форму поражения суставов и является самой частой причиной боли и нетрудоспособности [1]. В 2012 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что ОА занимает первое место среди причин развития нетрудоспособности у лиц старше 60 лет практически повсеместно. Симптоматический

ОА вызывал ограничение движений приблизительно у 80% лиц этой группы, а 25% больных были неспособны выполнять большинство необходимых ежедневных двигательных активностей. С другой стороны, эксперты ВОЗ объявили ожирение новой хронической «эпидемией» нашего времени, поскольку почти 2 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела [2].

Само по себе ожирение — это огромная медицинская проблема, представляющая серьезную угрозу для здоровья населения, поскольку оно связано с развитием целого ряда соматических заболеваний (поражение сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, некоторые эндокринологические болезни) [3]. Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется не только с развитием ОА [4, 5], но и с его прогрессированием [6]. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что риск развития ОА коленных суставов возрастал на 35% при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на каждые 5 единиц [7]. Большое проспективное когортное исследование, охватившее 39 023 человека, установило, что риск эндопротезирования коленного сустава при ОА также связан с ожирением [8].

Патогенетические механизмы взаимосвязи ожирения и ОА изучены недостаточно, но биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью, прежде всего адипокины, способны поддерживать хроническое воспаление, усиливая катаболические процессы в хряще, а с другой стороны, посредством синергического взаимодействия с интерлейкином 1 (ИЛ1), могут повышать синтез провоспалительных медиаторов, приводя к усилению процессов дегенерации в тканях сустава [9].

Абдоминальное ожирение является основным звеном метаболического синдрома (МС), при котором наблюдаются не только накопление висцерального жира и гиперинсулинемия, но и нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена. Вследствие этого МС характеризуется частым сочетанием центрального ожирения, гипертонической болезни (ГБ), гиперурикемии, атеросклероза, ночного апноэ и сахарного диабета (СД).

Первыми термин «метаболический синдром» предложили M. Hanefeld и W. Leonhardt в 1973 г. [10], понимая под этим сочетание центрального ожирения, дислипидопроteinемии, СД 2-го типа, ГБ, подагры, сердечно-сосудистых заболеваний, жировой болезни печени и желчнокаменной болезни. Однако до сих пор не существует единого подхода к диагностике МС. В России для диагностики МС чаще всего используются критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [11]. Распространенность МС в популяции старше 18 лет составляет от 10 до 30% случаев, в России она варьирует от 20 до 35%. Появляются данные об увеличении более чем в 2 раза риска развития ОА у больных с МС: отношение шансов (ОШ) = 2,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–3,64 — по сравнению с лицами без МС [12].

Кроме того, МС играет значительную роль в прогрессировании ОА [13, 14], которое ассоциируется и с количеством компонентов МС у больного. В Японии [15] при наблюдении 1690 пациентов в течение 3 лет было установлено, что шанс развития ОА коленных суставов увеличивается в 2,8 раза (95% ДИ 1,05–7,54; $p=0,039$) при наличии двух компонентов МС и в 9,8 раза (95% ДИ 3,6–27,1; $p<0,001$) — трех и более компонентов. Помимо этого, была отмечена [16] обратно пропорциональная связь ширины суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава [$\beta=-0,148$; $R(2)=0,21$; $p<0,001$] и прямо пропорциональная связь остеофитов [$\beta=0,12$; $R(2)=0,11$; $p<0,001$] с числом компонентов МС. Промонстрирована ассоциация [17] увеличенного числа факторов МС с выраженностью боли в коленных суставах (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,5–5,9; $p=0,001$).

Все компоненты МС (избыточная масса тела, гипергликемия, дислипидемия, ГБ, инсулинорезистентность и пр.) участвуют в патофизиологии ОА [18] за счет синтеза различных медиаторов воспаления (ИЛ1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α — ФНО α — и др.), увеличения окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, что в конечном итоге приводит к воспалению и апоптозу хондроцитов [19].

Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС несомненно будут влиять на течение ОА. В связи с этим наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на лечение ОА, но и на коррекцию метаболических нарушений. К таким лекарственным средствам можно отнести диацереин. Основным механизмом действия препарата обусловлен ингибированием выработки ИЛ1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь, киназ — MAPK/ERK) за счет значительного снижения как продукции ICE (ИЛ1 β -превращающий фермент/каспаза-1 — ответственна за превращение предшественника ИЛ1 β в нативную форму), так и числа рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [20]. В результате этого уменьшается выработка не только ИЛ1, но и многих других провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и пр.), оксида азота, металлопротеиназ и т. д., что благотворно влияет как на течение ОА, так и на симптомы МС. Сейчас появляются работы, в которых исследователи показывают, что диацереин снижает экспрессию факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor — PDGF), эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) и фибробластов (FGF2) [21], а также участвует в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей [22]: PI3K-АКТ, Wnt, AMPK, FOXO, p53 и пр.

В литературе накапливается все больше информации о позитивном влиянии препарата на углеводный, липидный обмен, также имеются работы, где показан и гепатопротективный эффект [23]. В ряде исследований подтверждено, что диацереин может участвовать в регуляции деятельности щитовидной железы [24, 25]. В недавнем нашем исследовании [26], посвященном оценке эффективности и безопасности терапии препаратом диацереин (Диафлекс) у 80 пациентов с ОА коленных суставов, мы отметили, что на фоне терапии не только статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), улучшаются качество жизни и функция суставов, но и снижается ИМТ. Кроме того, у 20 больных с МС в начале и в конце терапии анализ некоторых биохимических показателей липидного, углеводного и белкового обмена показал положительную динамику.

В связи с этим, учитывая механизмы действия препарата, собственные результаты и данные литературы, мы решили изучить влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных ОА коленных суставов в многоцентровом открытом проспективном исследовании.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 55 пациентов [90,9% женщин, средний возраст — $59,7\pm 7,3$ года, медиана длительности заболевания — 8 (5–10) лет] из четырех субъектов Российской Федерации (Москва — 30, Кемерово — 10, Хабаровск — 10, Новосибирск — 5).

Критериями включения в исследование были:

- мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет;
- установленный диагноз ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1986 г.;
- МС согласно рекомендациям ВНОК. Наличие у пациента абдоминального ожирения [окружность талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин] и двух из следующих пяти критериев:
 - 1) артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.);
 - 2) повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
 - 3) снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
 - 4) повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л;
 - 5) гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$, но $\leq 11,1$ ммоль/л) [11].
- боль при ходьбе в коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- рентгенологическая стадия II или III по Келлгрону–Лоуренсу;
- прием НПВП в стабильной дозе на протяжении не менее 30 дней за предшествующие 3 мес;
- подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: болевой синдром в коленном суставе <40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии по Келлгрону–Лоуренсу; вторичный ОА коленного сустава; прием симптоматических препаратов замедленного действия и/или внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты, PRP-терапия и пр.) за последние 3 мес до начала исследования; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциноз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 мес, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли повлиять на результаты работы; беременность и период лактации; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия. Пациенты могли во время исследования принимать НПВП, которые получали на момент включения. Не допускалось локальное введение глюкокортикоидов и препаратов гиалуроновой кислоты, проведение физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения – для оценки последствия препарата), число визитов – 6 (визит 0 – скрининг, визит 1 – начало терапии, визит 2 – через 1 мес от начала терапии, визит 3 – через 3 мес от начала терапии, визит 4 – через 6 мес от начала терапии, визит 5 – заключительный, через 9 мес от начала терапии). Всем больным назначался диациerein (препарат Диафлекс): первый месяц по 1 капсуле (50 мг) в день, затем по 2 капсулы (100 мг) – 5 мес.

В исследование вошли пациенты в возрасте от 45 до 74 лет, преимущественно с ожирением (у 36,3% – ожирение 1-й степени, у 20% – 2-й степени, у 11% – 3-й степени,

и у 32,7% выявлялась избыточная масса тела); средний ИМТ составил $33 \pm 5,49$ кг/м². У большинства (87,3%) исследуемых определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрону–Лоуренсу и только у 12,7% – III стадия. Кроме МС, регистрировалось еще от одного до пяти коморбидных состояний, чаще всего ГБ (85,5%), СД 2-го типа (16,4%), патология желудочно-кишечного тракта (14,5%), ишемическая болезнь сердца (10,9%), остеопороз (10,9%) и заболевания щитовидной железы (3,6%).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также отдельных параметров: значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности (ФН); потребности в НПВП на протяжении всего периода наблюдения. Все пациенты до включения в исследование принимали различные НПВП от 1 до 3 мес, преимущественно из групп мелоксикама (38,2%) и нимесулида (27,3%). Дополнительно учитывались время наступления эффекта, динамика индекса EQ-5D и оценка состояния здоровья по ВАШ, общая оценка эффективности лечения врачом и пациентом («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение»), ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI. У всех больных во время 1-го и 5-го визитов оценивались следующие лабораторные показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA1c), холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, мочевая кислота, а также фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер неблагоприятных реакций (НР), в том числе клинически значимые отклонения лабораторных параметров, развившиеся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для проведения статистической обработки было использовано специализированное программное обеспечение – Statistica 7.0 (StatSoft, США). Проведены анализ нормальности распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова, частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-теста Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для сравнения показателя в динамике использован непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция).

Результаты

В ИТТ-популяцию вошло 55 пациентов, в РР – 52 (выбыло три пациента: два – из-за учащения частоты стула и один – в результате низкой эффективности терапии). Результаты для ИТТ- и РР-популяций статистически значимо не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Уже через 4 нед от начала приема диациреина отмечено статистически значимое снижение (на 20,9%) выражен-

Таблица 1 Оценка эффективности лечения пациентов с ОА коленных суставов и МС

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Интенсивность боли в суставах, мм*, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56 [50; 65]	50 [41; 60]*	40 [31; 50]*	40 [21; 50]*	40 [30; 45]*
Боль по WOMAC, мм, М±δ	245±79,8	210±77,3*	166,8±75,6*	149±79*	149,6±73,3*
Скованность по WOMAC, мм, М±δ	99,4±39,8	84,2±35,5*	71,4±36,3*	64,2±33,4*	63,4±35,7*
ФН по WOMAC, мм, М±δ	819,1±306,8	695±272,9*	559,6±272,9*	513,8±291,2*	529,2±290,6*
Суммарный индекс WOMAC, мм, М±δ	1170±420,2	990,1±374,8**	801,1±378,3**	726,7±392,9**	742,1±387,7**
EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,52; 0,59]	0,52 [0,52; 0,62]**	0,59 [0,52; 0,66]**	0,59 [0,52; 0,69]**	0,62 [0,52; 0,71]**

Примечание. М – среднее значение, δ – стандартное отклонение. * – p<0,0001 между всеми визитами; ** – p<0,005 между визитом 1 и всеми остальными визитами.

ности боли в коленных суставах, через 3 мес – на 32,3% и в конце терапии – на 39,1% по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). При отмене препарата (период наблюдения составил 3 мес) болевой синдром не нарастал, что свидетельствует о хорошем эффекте последствия. Аналогичная закономерность отмечалась при оценке индекса WOMAC (боль по WOMAC в среднем снизилась: на 13,2% – во время визита 2; 30,3% – визита 3; 37,6% – визита 4 и 38,2% – визита 5; скованность по WOMAC: 13,2; 26,7; 33,5 и 35,8% соответственно; ФН по WOMAC: 12,7; 29,1; 35,1 и 33,3% соответственно, и суммарный индекс WOMAC: 13,7; 29,5; 35,8 и 34,7% соответственно).

Динамика боли и индекса WOMAC (всех его составляющих и суммарного значения) была статистически значима во время всех визитов. На протяжении всего периода

наблюдения также отмечено достоверное улучшение качества жизни по EQ-5D (см. табл. 1).

Успешное применение диацереина подтверждается также улучшением общей оценки состояния здоровья (по ВАШ): так, в начале исследования медиана составляла 50 [40; 55] мм, в конце – 60 [50; 70] мм (p<0,0001).

Чрезвычайно интересными оказались данные об анальгетическом действии препарата. В начале исследования для купирования боли различные НПВП постоянно или по потребности принимали 90,9% пациентов, через 6 мес – 36%. При отмене диацереина доля больных, нуждающихся в НПВП, практически не изменилась (38,5%), что еще раз подтверждает хороший эффект последствия препарата (рис. 1). Подавляющее большинство пациентов (66,7%) уже в течение первого месяца терапии отметили улучшение клинической картины, причем самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через 7 дней. Уменьшение боли ко второму месяцу лечения регистрировалось у 7 (13%), через 2 мес и более – у 8 (14,8%), и только у 3 (5,5%) лиц не наблюдалось улучшения от проводимой терапии.

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом показала сходные результаты. Так, «значительное улучшение» и «улучшение» через 1 мес терапии отметили 36 (65,4%) больных, через 3 мес – 43 (79,6%), к концу терапии – 49 (92,5%), после периода наблюдения – 47 (90,4%) пациентов. Отсутствие эффекта и ухудшение состояния отмечены в небольшом проценте случаев (рис. 2).

С представленными данными согласовывался анализ по критерию OMERACT-OARSI; так, 92,5% (49 из 53) пациентов во время 4-го визита и 92,2% (47 из 51) – во время 5-го визита были классифицированы как ответившие на терапию.

Таким образом, в 9-месячном многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что диацереин позитивно влияет на все клинические проявления ОА: быстро и эффективно уменьшает болевой синдром, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни. Кроме того, на фоне 6-месячной терапии более чем в 2,5 раза снизилась потребность в НПВП (ОР=2,54; 95% ДИ 1,75–3,67; p<0,0001).

Отмечена хорошая безопасность терапии: в частности, важным фактом можно считать то, что ни у одного пациента клинически значимо не повысился ни один из анализируемых биохимических параметров. НР зарегистрированы в небольшом числе случаев (у трех пациентов – 5,5%) и были связаны с учащением актов дефекации, которые явились причиной выбывания из исследования двух больных. Одна пациентка (1,8%) отказалась от дальнейшего участия во время 4-го визита в связи с низкой эффективностью терапии.

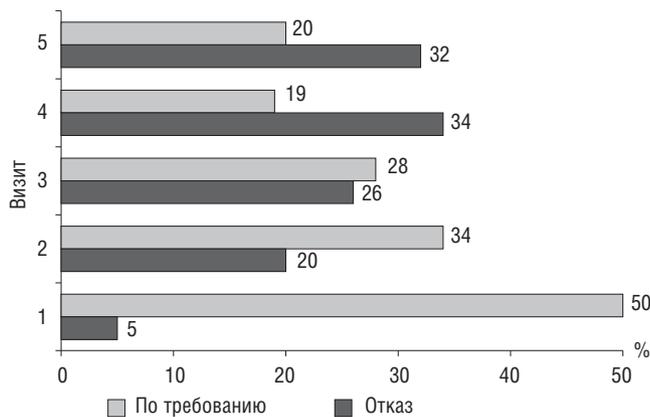


Рис. 1. Потребность в НПВП

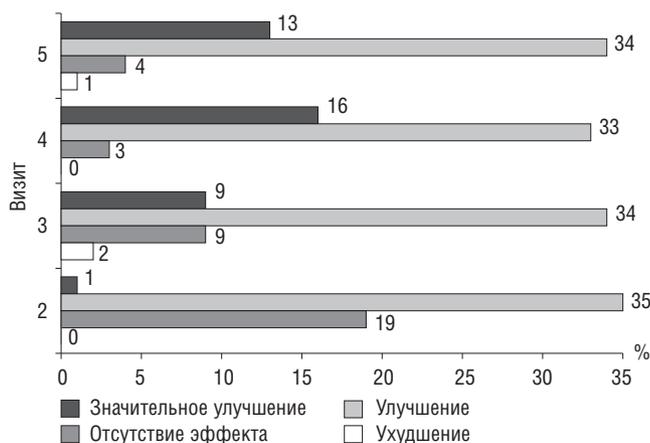


Рис. 2. Оценка эффекта терапии врачом и пациентом

Однако особый интерес представляла оценка действия препарата на некоторые компоненты метаболического синдрома: на углеводный (оценивались глюкоза, инсулин, HbA1c), липидный (холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП) и белковый (мочевая кислота) обмен, а также на антропометрические показатели. Так, через 6 мес терапии достигнуто значимое снижение массы тела, уровней глюкозы, мочевой кислоты, ЛПНП и ТГ по сравнению с исходными значениями. Также отмечалась положительная динамика при анализе печеночных ферментов – АСТ и АЛТ (табл. 2).

Таким образом, мы показали, что препарат обладает не только хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и его стойким последствием, но и на фоне 6-месячной терапии достоверно уменьшается ИМТ, улучшаются показатели липидограммы, углеводного и белкового обмена. Учитывая эти данные, диацереин может быть рекомендован в качестве базисной терапии при сочетании ОА коленного сустава и МС.

Обсуждение

Наличие МС ухудшает течение и прогноз ОА, что, в свою очередь, требует серьезного подхода к выбору терапии. В связи с этим лечебные интервенции должны быть направлены не только на основное заболевание (ОА), но и на снижение массы тела, коррекцию инсулинорезистентности, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии и артериальной гипертензии.

Однако назначение лекарственной терапии при «метаболическом» фенотипе ОА вызывает определенные трудности. Например, большинству больных не рекомендовано назначение НПВП при некомпенсированной ГБ или стеатогепатите, внутрисуставные введения глюкокортикоидов из-за гипергликемии, ГБ и т. д. В этом плане наиболее выигрышно выглядят симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), среди которых наиболее изученным фармакологическим средством для лечения ОА коленных суставов при сочетании с МС является диацереин. На сегодняшний день имеется достаточно работ, подтверждающих не только высокую эффективность и достаточную безопасность препарата [26–29], но и благоприятное его влияние на патологические состояния, ассоциированные с МС.

Результаты нашего многоцентрового исследования еще раз подтвердили, что на фоне 6-месячного приема диацереина статистически значимо снижаются боль, скованность, улучшаются функция суставов и качество жизни, а также уменьшается потребность в НПВП. Почти 55% больных прекратили прием НПВП, что следует рассматривать как дополнительный позитивный момент, который может привести к снижению риска развития патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Также мы отметили стойкий и продолжительный эффект препарата в течение еще как минимум 3 мес после завершения терапии (сохранение положительной динамики состояния пациентов – стабилизация значений боли, индекса WOMAC, качества жизни и потребности в НПВП).

Существенным итогом исследования явилось достоверное снижение ИМТ у больных: в начале терапии – $35,2 \pm 5,3$ кг/м², в конце – $34,9 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,005$). Похудание сопровождалось улучшением и метаболических параметров, включая показатели углеводного, белкового и липидного обмена (глюкоза, мочевая кислота, ЛПНП, ТГ и т. д.).

Отмечалось достоверное уменьшение концентраций ЛПНП (к концу терапии на 12,1%) и ТГ (на 10,9%), что, возможно, приведет как к снижению сердечно-сосудистых рисков, так и к замедлению прогрессирования ОА. В литературе появляется все больше работ, подтверждающих, что повышение общего холестерина, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ОА коленных суставов [30–32]. Метаанализ, опубликованный в 2017 г., показал, что у пациентов с ОА коленных суставов почти в 2,3 раза увеличивается шанс выявления дислипидемии (ОШ=2,27; 95% ДИ 1,33–3,89; $p=0,003$) [33].

Еще одним принципиальным моментом нашей работы представляется позитивное влияние диацереина на показатели углеводного обмена, в частности снижение глюкозы в сыворотке крови на 5,3% за 6 мес лечения ($p<0,04$). Исследования на животных показали, что диацереин способствует увеличению количества и выживаемости β -клеток поджелудочной железы, а также нормализации секреции инсулина [34, 35]. Кроме того, он повышает чувствительность периферических тканей к инсулину (особенно в печени и жировой ткани) [36], улучшает толерантность к глюкозе и снижает уровень гликемии натощак [34–37].

Точные механизмы влияния препарата на углеводный и липидный обмен до сих пор не установлены. Предполагается, что они связаны с уменьшением фосфорилирования JNK (с-Jun N-концевые киназы) и подавлением активации/экспрессии ИКК- β /NF- κ B, что приводит к снижению синтеза провоспалительных медиаторов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6 и пр.) и стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) [36]. Так, стресс в ЭР в β -клетках приводит к глюкозо- и липотоксичности и способен индуцировать развитие резистентности к инсулину [38], а многие провоспалительные цитокины, в том числе адипокины, вовлечены в патогенез СД 2-го типа.

Наши данные о влиянии препарата на липидный и углеводный обмен сопоставимы с результатами, полученными А.В. Наумовым и Н.О. Ховасовой [24]. Так, исследователи в течение 3 мес оценивали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии, перенесенное аортокоронарное шунтирование). В исследование было включено 60 пациентов с сочетанием ОА и различных форм ишемической болезни сердца, которые были рандомизированы на две сопоставимые группы:

Таблица 2 Динамика антропометрических и лабораторных показателей на фоне терапии диацереином

Показатель	Визит 1	Визит 4	p
ИМТ, М \pm д, кг/м ²	35,2 \pm 5,3	34,9 \pm 5,2	0,005
Глюкоза, ммоль/л [†]	5,3 [5,0; 6,1]	5,3 [4,7; 6,0]	0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л [†]	346 [286; 390]	312 [280; 350]	0,02
ЛПНП, ммоль/л [†]	3,3 [3,0; 3,9]	3,04 [2,6; 3,4]	0,001
ТГ, ммоль/л [†]	1,9 [1,3; 2,2]	1,8 [1,1; 2,0]	0,01
АСТ, Ед/л [†]	28 [19; 32,5]	23,9 [20; 30]	0,049
АЛТ, Ед/л [†]	26 [20,7; 35]	23,9 [18; 33]	0,07

Примечание. М – среднее значение, д – стандартное отклонение. [†] – значения представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили].

1-я группа (n=30) принимала диацереин в дозе 100 мг/сут и при необходимости парацетамол 1–4 г/сут, 2-я группа (n=30) – парацетамол в той же дозировке. Авторы выявили не только значимое снижение болевого синдрома у больных 1-й группы (на 80%), но и отметили у них достоверное уменьшение и достижение целевых значений уровня глюкозы и ЛПНП (глюкоза в начале исследования – 6,9 ммоль/л и в конце терапии – 5,7 ммоль/л, $p < 0,05$; в контрольной – соответственно 6,7 и 6,3 ммоль/л, $p > 0,05$; ЛПНП – изначально 3,4 и на 90-й день 2,7 ммоль/л, $p < 0,05$; контрольная – соответственно 3,5 и 3,2 ммоль/л, $p > 0,05$). Кроме того, у больных, принимавших препарат, снизились уровень СРБ на 76,7% ($p = 0,04$) и ИЛ1 β на 30% ($p = 0,04$). Полученные результаты не противоречат данным литературы и связаны с плейотропными эффектами препарата [25].

Существует ряд двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, показавших возможность применения диацереина у больных с СД 2-го типа [39–41]. Так, M.G. Ramos-Zavala и соавт. [39] в 2011 г. при участии 40 пациентов с СД 2-го типа, не получавших гипогликемические препараты, выявили статистически значимое снижение значений глюкозы натощак ($7,9 \pm 1,4$ и $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л; $p < 0,01$), HbA1c ($8,3 \pm 1,0$ и $7,0 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$) и повышение секреции инсулина ($p < 0,01$) через 2 мес терапии. Авторы также отметили уменьшение концентраций ИЛ1 β и ФНО α ($p = 0,005$). Схожие данные были продемонстрированы С. R. L. Cardoso и соавт. [41]: через 6 мес наблюдения достоверно снизился уровень HbA1c только в группе больных, принимавших диацереин в дозе 100 мг/сут [в ИТТ-популяции – максимум на $-0,61\%$ ($p = 0,014$) и в РР-популяции на $-0,78\%$ ($p = 0,005$)]. Мексиканские ученые отметили, что комбинация метформина и диацереина более эффективно снижает концентрации глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и HbA1c по сравнению с монотерапией метформином ($p < 0,05$) [40].

Интересным результатом нашего исследования являлась положительная динамика уровней печеночных трансаминаз – уменьшение их медиан. При этом отмечено, что у пациентов, у которых в начале исследования уровни АЛТ/АСТ выходили за пределы нормы, к концу терапии они

достигли целевых значений. Вопрос о механизмах реализации положительных эффектов диацереина в отношении печеночных ферментов остается открытым; по-видимому, существенная роль принадлежит подавлению секреции провоспалительных цитокинов. В экспериментальных исследованиях на животных было продемонстрировано влияние реина на подавление экспрессии SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins-1c – белок, осуществляющий регуляцию генов, связанных с синтезом жирных кислот) под действием LXR (liver X receptors – рецепторы печени X), что приводит к уменьшению липо- и фиброгенеза *de novo* в печени [42, 43]. В работе M. Z. Guo и соавт. [44] реин также снижал экспрессию трансформирующего ростового фактора β , гладкомышечного α -актина, вследствие чего уменьшалась выраженность фиброзных изменений печени.

Заключение

Таким образом, в многоцентровом российском исследовании подтверждено благоприятное взаимоотношение пользы и риска от применения препарата для лечения симптоматического ОА коленных суставов у пациентов с МС. Диацереин способствует не только эффективному снижению массы тела, но и, возможно, улучшению течения состояний, ассоциированных с МС, за счет наблюдаемой коррекции метаболических нарушений. Продолжительный эффект последствия (как минимум в течение 3 мес) позволяет рекомендовать курсовое лечение препаратом, что является экономически выгодным для больных.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- Allen KD, Choong PF, Davis AM, et al. OA: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Jun;30(3):503-35. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- World Health Organization: Obesity and overweight. Fact Sheet No.311. accessed on November 20, 2012. 2013. Mar. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- World Health Organization. Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic. Geneva: WHO; 1997.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):24-33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010
- Fu Y, Griffin TM. Obesity, osteoarthritis and aging: The biomechanical links. *Mechanobiology of obesity and related diseases*. Springer International Publishing; 2015. P. 181-201.
- Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;7(340):40-5 [Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. The leading factors in the progression of osteoarthritis of knee joints. The effect of symptomatic delayed-action drugs on the course of the disease (a 5-year prospective study). *Farmateka*. 2017;7(340):40-5 (In Russ.)].
- Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
- Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, et al. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R31. doi: 10.1186/ar2636
- McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523-33. doi: 10.3109/03008207.2011.597902
- Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte Und Definition(En) Des Metabolischen Syndroms. *Internist*. 2007;48:117-25. doi: 10.1007/s00108-006-1786-5
- Диагностика и лечение метаболического синдрома. В кн.: Сборник национальных клинических рекомендаций. Москва: Силицея-Полиграф; 2009. С. 106-43 [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. In: *Sbornik natsional'nykh klinicheskikh rekomendatsii* [Collection of National Clinical Recommendations]. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2009. P. 106-43 (In Russ.)].

12. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:7242478. doi: 10.1155/2016/7242478
13. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043
14. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord.* 2010 Aug;8(4):295-305. doi: 10.1089/met.2009.0110
15. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the road study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006
16. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The road study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):921-30. doi: 10.3899/Jrheum.100569
17. Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev.* 2015 May 21. doi: 10.2174/15733971116666150522093337
18. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. *J Orthop.* 2016 Jul 9;13(4):347-51. doi: 10.1016/j.jor.2016.06.029. eCollection 2016 Dec.
19. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasad I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis.* 2017 Feb;20(2):131-40. doi: 10.1111/1756-185X.13061
20. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104
21. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res.* 2017 Jul 1;11:154-60. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006
22. Sun H, Luo G, Chen D, Xiang Z. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rhein, an active anthraquinone ingredient. *Front Pharmacol.* 2016 Aug 17;7:247. doi: 10.3389/fphar.2016.00247. eCollection 2016.
23. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107
24. Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;24(3):197-202 [Naumov AV, Khovasova NO. Recommended osteoarthritis therapy: new solutions to old problems. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2016;24(3):197-202 (In Russ.)].
25. Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundament Clin Pharmacol.* 2009;23(4):465-71. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00685.x
26. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50-7 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):50-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-50-57
27. Шарাপова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1s):84-9 [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii Sovet.* 2017;(1s):84-9 (In Russ.)].
28. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Цурган АВ, Гонтаренко НВ. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диацереина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе). Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016;(2):26-32 [Karateev AE, Alekseeva LI, Tsurgan AV, Gontarenko NV. Evaluation of the efficacy and safety of complex therapy of musculoskeletal pain with the use of Diacerein (according to the ROCADA study – a retrospective evaluation of the clinical aspects of the use of diaphlexa in osteoarthritis). *Nevrologiya i Revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2016;(2):26-32 (In Russ.)].
29. 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;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
30. 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
31. Tootsi K, Martson A, Kals J, et al. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017 Jul 24;1-7. doi: 10.1080/00365513.2017.1354255
32. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R, et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Jul 31. doi: 10.1007/s40520-017-0808-6
33. Baudart P, Louati K, Marcelli C, et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2017;3:e000442. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000442
34. Du H, Shao J, Gu P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:607-12. doi: 10.1007/BF03345796
35. Liu J, Chen Z, Zhang Y, et al. Rhein protects pancreatic B-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia. *Diabetes.* 2013;62:3927-393. doi: 10.2337/db13-0251
36. Tobar N, Oliveira AG, Guadagnini D, et al. Diacerein improves glucose tolerance and insulin sensitivity in mice on a high-fat diet. *Endocrinology.* 2011;152:4080-93. doi: 10.1210/en.2011-0249
37. Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, et al. Diacerein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:782-91. doi: 10.1016/j.intimp.2008.01.020
38. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-7. doi: 10.1038/nature05485
39. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2011 Jul;34(7):1591-4. doi: 10.2337/dc11-0357
40. Villar MM, Martinez-Abundis E, Preciado-Marquez RO, Gonzalez-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Mar-Apr;61(2):188-92. doi: 10.1590/2359-3997000000242
41. Cardoso CRL, Leite NC, Carlos FO, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017 Aug;dc170374. doi: 10.2337/dc17-0374
42. Sheng X, Wang M, Lu M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300:886-93. doi: 10.1152/ajpendo.00332.2010
43. Lin YJ, Hu G, Li KJ, et al. The protection of rhein lysinate to liver in diabetic mice induced by high-fat diet and streptozotocin. *Arch Pharm Res.* 2015;38:885-92. doi: 10.1007/s12272-014-0423-4
44. Guo MZ, Li XS, Xu HR, et al. Rhein inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Acta Pharmacol Sinica.* 2002;23(8):739-44.

Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoI для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой

Асеева Е.А.¹, Воробьева Л.Д.¹, Соловьев С.К.¹, Амирджанова В.Н.¹, Глухова С.И.¹, Койлубаева Г.М.², Летунович М.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова, Бишкек, Киргизская Республика
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²720040 Киргизстан, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Academician M. Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Contact: Elena Aseeva; eaaseeva@mail.ru

Поступила 23.01.18

Цель исследования – оценка надежности, валидности и чувствительности русскоязычной версии опросника LupusQoI.

Материал и методы. В исследование включены 328 больных системной красной волчанкой (СКВ), соответствующие критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше. Для изучения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), использовались два инструмента: SF-36 и LupusQoI, которые заполнялись пациентами самостоятельно. Активность оценивали по индексу SLEDAI-2K, необратимые органические повреждения – по индексу повреждения (ИП) SLICC. Оценка надежности включала изучение воспроизводимости и внутреннего постоянства индекса. Воспроизводимость оценивали методом тест-ретест анализа, внутреннее постоянство – путем вычисления коэффициента Кронбаха α ; чувствительность – по динамике шкал опросника на фоне стандартной терапии СКВ. Конструктивная валидность определялась двумя способами: методом «известных групп» и с помощью факторного анализа, критериальная – методом оценки взаимосвязи с «внешними критериями» (шкалами опросника SF-36).

Результаты и обсуждение. В оценку надежности опросника включено 108 пациентов СКВ. Результаты оценки воспроизводимости опросника LupusQoI методом тест-ретест анализа не показали значимых различий между первоначальной и повторной оценками по всем 8 шкалам LupusQoI ($p > 0,05$). Величина коэффициента Кронбаха α колебалась для каждой из 8 шкал опросника от 0,8 до 0,9.

Среди 128 пациентов, включенных в оценку чувствительности опросника, после 12 мес стандартной терапии отмечено достоверное улучшение КЖСЗ по всем шкалам опросника. Наиболее значимая положительная динамика была достигнута по шкалам боли ($p = 0,002$), интимных отношений (ИО; $p = 0,01$), образа тела ($p = 0,0003$) и усталости ($p = 0,006$).

Оценка валидности проведена у 328 пациентов с СКВ. Конструктивная валидность оценивалась при сравнении шкал опросника LupusQoI со шкалами SF-36. Выявлена корреляционная связь ($r > 0,4$) по всем 8 шкалам опросника LupusQoI со шкалами физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), общего состояния здоровья (ОСЗ), жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ) и ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) опросника SF-36. Факторный анализ опросника LupusQoI выявил удовлетворительное соотношение распределение его вопросов к своим шкалам, а также высокий уровень корреляций шкал со своим фактором. Критериальная валидность оценивалась путем сравнения показателей шкал LupusQoI в 4 группах: первой (SLEDAI-2K < 4) со второй (SLEDAI-2K ≥ 4); третьей (ИП SLICC = 0) с четвертой (ИП SLICC ≥ 1). Выявлены достоверные различия между группой пациентов с активной СКВ (SLEDAI-2K > 4) и с неактивной СКВ (SLEDAI-2K < 4) по шкалам ФЗ, боли, планирования, ИО, зависимости и образа тела ($p = 0,07$, $p = 0,007$, $p = 0,0004$, $p = 0,03$ и $p = 0,007$ соответственно). Достоверно более низкое КЖСЗ наблюдалось у пациентов с наличием необратимых органических повреждений. Таким образом, русскоязычная версия специфического опросника LupusQoI является валидным, надежным и чувствительным инструментом оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ, обладает хорошими психометрическими свойствами.

Ключевые слова: системная красная волчанка; качество жизни, связанное со здоровьем; LupusQoI; SF-36; специфические опросники.

Для ссылки: Асеева ЕА, Воробьева ЛД, Соловьев СК и др. Психометрические свойства русскоязычной версии специфического опросника LupusQoI для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):164–172.

THE PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF A RUSSIAN VERSION OF THE DISEASE-SPECIFIC LUPUSQOL QUESTIONNAIRE ASSESSING THE HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Aseeva E.A.¹, Vorobyeva L.D.¹, Solov'yev S.K.¹, Amirdzhanova V.N.¹, Glukhova S.I.¹, Koilubaeva G.M.², Letunovich M.V.¹

Objective: to assess the reliability, validity, and sensitivity of a Russian version of the LupusQoI questionnaire.

Subjects and methods. The investigation enrolled 328 patients aged 18 years or older with systemic lupus erythematosus (SLE) who met the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) criteria. Two tools, such as the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire and LupusQoI questionnaire filled out by the patients, were used to study their health-related quality of life (HRQOL). Activity was estimated using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K); irreversible organ damages were evaluated by the SLICC damage index (DI). Reliability evaluation included a study of the reproducibility and internal consistency of the index. Reproducibility was evaluated using the test-retest analysis; the internal consistency was measured by calculating Cronbach's alpha; the sensitivity was assessed by the changes in the questionnaire domains during standard therapy for

SLE. Construct validity was determined in two ways: by using the known-groups method and factor analysis; criterion validity was measured by assessing the relationship with the external criteria (SF-36).

Results and discussion. A total of 108 SLE patients were included to assess the reliability of the questionnaire. The results of assessing the reproducibility of the LupusQol questionnaire by the test-retest analysis showed no significant differences between the initial and repeated measures on all 8 LupusQol domains ($p > 0.05$). The value of Cronbach's alpha ranged from 0.8 to 0.9 for each of the 8 questionnaire domains.

After 12 months of standard therapy, 128 patients included in the assessment of questionnaire sensitivity showed a significant improvement in HRQOL for all questionnaire domains. The most significant positive changes were achieved on the domains of pain ($p = 0.002$), intimate relationships (IR; $p=0.01$), body image ($p=0.0003$), and fatigue ($p=0.006$).

Validity was assessed in 328 patients with SLE. Construct validity was assessed by comparing the domains of the LupusQol and SF-36 questionnaires. A correlation ($r > 0.4$) was found on all the 8 LupusQol domains: physical functioning (PF), role-physical functioning (RPF), general health (GH), viability (V), social functioning (SF), and role-emotional functioning (REF) of the SF-36 questionnaire. The factor analysis of the LupusQol questionnaire revealed a satisfactory ratio of the distribution of its questions to its domains and a high correlation between the domains and its factor.

Criterion validity was evaluated by comparing the LupusQol domains in 4 groups: 1) SLEDAI-2K < 4 ; 2) SLEDAI-2K ≥ 4 ; 3) SLICC DI = 0; 4) SLICC DI ≥ 1 . Significant differences were found between the active SLE (SLEDAI-2K > 4) group and inactive SLE (SLEDAI-2K < 4) group on the domains of PF, pain, planning, IR, dependence, and body image ($p=0.07$, $p=0.007$, $p=0.0004$, $p=0.03$, and $p=0.007$, respectively). Significantly lower HRQOL scores were observed in patients with irreversible organ damages.

Conclusion. The Russian version of the disease-specific LupusQol questionnaire is a valid, reliable, and sensitive tool assessing HRQOL in SLE patients, which has good psychometric properties.

Keywords: systemic lupus erythematosus; health-related quality of life; LupusQol; SF-36; specific questionnaires.

For reference: Aseeva EA, Vorobyeva LD, Solovyev SK, et al. The psychometric properties of a Russian version of the disease-specific LupusQol questionnaire assessing the health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):164-172 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-164-172

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее любые органы и системы, характеризующееся широким спектром разнообразных клинических проявлений, часто непредсказуемым, в 60% случаев — рецидивирующе-ремиттирующим течением [1]. СКВ преимущественно развивается у молодых женщин репродуктивного возраста, тем самым негативно влияя на многие аспекты их повседневной жизни. Постоянные усталость, боль и депрессия, изменение внешности, невозможность планирования жизни, нарушения в сексуальной сфере и потеря работы — вот далеко не весь список проблем, с которыми сталкиваются такие больные [2, 3]. Несмотря на то что в последние десятилетия их выживаемость значительно возросла, у них наблюдается прогрессирование необратимых органических повреждений: катаракты (30%), изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (22%), остеопороза с переломами (6%), асептических некрозов (11%), когнитивных нарушений (10%), сахарного диабета (3,4%), нарушений менструального цикла (4%) [4, 5]. Все это отрицательно сказывается на качестве жизни, связанном со здоровьем (КЖСЗ). S. Shumaker и M. Naughton [6] определили КЖСЗ как «субъективную оценку индивидом влияния состояния его здоровья, медицинской помощи и действий, направленных на поддержание здоровья, на его способность сохранять уровень функционирования, позволяющий достигать значимых жизненных целей».

Согласно последним нормативам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, Организации по оценке исходов ревматических заболеваний (OMERACT IV), рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), а также концепции «лечение до достижения цели» (Treat to target, T2T) при СКВ, помимо контроля активности заболевания и необратимых органических повреждений, необходимо пристальное внимание уделять оценке КЖСЗ [7–10].

«Золотым стандартом» для оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ считается опросник Short form Medical Outcomes Study (SF-36) [11, 12], который относится к общим опросникам, т. е. может использоваться при различных нозологиях, но недостаточно чувствителен для исследований из-

менения состояния здоровья в рамках конкретного заболевания. Практически все исследования, проводимые с использованием SF-36 при СКВ, показали худшее КЖСЗ у пациентов по сравнению с популяционной нормой [13, 14]. Однако он не отражает 12 важных для пациентов с СКВ моментов: неопределенность / непредсказуемость волчанки, симптомы усталости/боли; степень социальной поддержки, недопонимания пациента другими людьми, страха, чувства неполноценности / потери себя, ограничение деятельности / личного самоуправления, лечение, эмоциональный стресс и финансовые вопросы. Поэтому существует необходимость в создании специфических опросников, которые более чувствительны при оценке изменения состояния больного в ходе заболевания или на фоне терапии. В 2007 г. К. McElhone и соавт. [15] в Великобритании создан специфический опросник LupusQol, в котором более широко отражены проблемы пациента с СКВ. Специфические опросники разрабатываются с учетом проблем, возникающих у данного индивида в связи с конкретным заболеванием.

Целью данного исследования явилось определение психометрических свойств русскоязычной версии специфического опросника LupusQol.

Материал и методы

В исследование включены 328 больных СКВ (табл. 1), соответствующих критериям SLICC 2012 г., в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано локальным комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №03 заседания комитета по этике от 02.02.2017 г.); протокол и документы одобрены ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Всем поступившим в клинику пациентам проводили стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: общий и биохимический анализ крови; анализы мочи; иммунологическое обследование, включающее определение АНФ и а-ДНК, оценивалась текущая активность заболевания по индексу SLEDAI-2K, по следующей

градации: нет активности (SLEDAI = 0 баллов), низкая (SLEDAI = 1–5 баллов), средняя (SLEDAI = 6–10 баллов), высокая (SLEDAI = 11–19 баллов) и очень высокая активность (SLEDAI >20 баллов). Оценку потенциально необратимых повреждений различных органов проводили при помощи ИП SLICC, который включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам органов составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от числа оцениваемых параметров. Общий максимальный возможный счет составляет 47 баллов. При определении ИП учитывались только повреждения, зарегистрированные после начала заболевания (обусловленные непосредственно СКВ или развившиеся вследствие проводимой терапии) и сохраняющиеся ≥6 мес.

Таблица 1 Характеристика 328 больных СКВ, включенных в исследование

Параметры	Показатели
Мужчины/женщины, n (%)	30/298 (8,8/99,6)
Возраст, годы, M±SD	34,4±11,5
Длительность заболевания, мес, M±SD	106,3±97,9
SLEDAI-2K, общий счет, M±SD	9,6±8,0
SLEDAI-2K ≥4, n (%)	215 (65,3)
SLEDAI-2K <4, n (%)	113 (34,3)
ИП SLICC, общий счет, M±SD	1,2±1,6
ИП SLICC ≥1, n (%)	186 (56,5)
ИП SLICC = 0, n (%)	142 (43,1)
Клиническая картина, n (%):	
Лихорадка	44 (13)
Высыпания	98 (30)
Язвы слизистых оболочек	49 (15)
Алопеция	48 (15)
Васкулит	7 (2)
Капилляриты	52 (16)
Поражение нервной системы	54 (17)
Поражение суставов	142 (60)
Эндокардит/миокардит	13 (4)
Поражение почек	95 (29)
Нефротический синдром	22 (7)
Суточная протеинурия ≥0,5 г/л	30 (9)
Снижение СКФ ≤80 мл/мин	61 (19)
Лейкопения ≤3•10 ⁹	31 (9)
Тромбоцитопения ≤100•10 ⁹	10 (3)
Иммунологические нарушения, n (%):	
АНФ 1/320 h, her 2	257 (78)
а-ДНК 20 Ед/мл	227 (69)
Проводимая во время текущего визита терапия:	
Суточная доза ГК, мг, M±SD	18,12±12,68
Гидроксихлорохин, n (%)	219 (66,5)
Микофенолата мофетил, n (%)	58 (17,6)
Циклофосфан, n (%)	72 (21,8)
Азатиоприн, n (%)	44 (13,3)
Ритуксимаб, n (%)	95 (28,8)
Белимумаб, n (%)	13 (3,9)

Примечание. M – средняя, SD – стандартное отклонение, ИП – индекс повреждения, АНФ – антинуклеарный фактор, а-ДНК – антитела к ДНК, ГК – глюкокортикоиды.

Для изучения КЖСЗ использовалось два инструмента: SF-36 и LupusQoL, которые заполнялись пациентами самостоятельно. Время заполнения каждого из опросников в среднем составляло 5–7 мин. Обязательным условием самостоятельного заполнения опросников респондентом было хорошее знание русского языка и понимание сути вопросов. Предварительно разъяснялась цель проводимого опроса, объяснялись правила заполнения опросников.

Инструменты оценки качества жизни, связанного со здоровьем

Опросник SF-36 относится к общим опросникам оценки КЖСЗ. Он включает 36 вопросов, которые объединены в 8 шкал и отражают физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль, общее состояние здоровья (ОСЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой шкале. Методика ручного подсчета шкал SF-36 представлена в Клинических рекомендациях по ревматологии [16, 17].

Опросник Lupus Quality of life (LupusQoL). Перевод опросника на русский язык, его культурная и языковая адаптация (создание эквивалентного англоязычной версии опросника оригинала на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции) была проведена агентством Corporate Translation, Inc. по всем правилам надлежащей клинической практики (GCP) [18]. В 2013 г. получено разрешение автора на использование в Российской Федерации. LupusQoL представляет собой анкету, включающую 34 вопроса, объединенных по 2–8 вопросов в отдельные шкалы. Он оценивает: физическое здоровье (ФЗ); эмоциональное здоровье (ЭЗ); образ тела (ОТ); оценка пациентом своего тела и восприятия его другими); боль; планирование; усталость, интимные отношения (ИО); зависимость от других людей (зависимость). Ответы на вопросы смоделированы по пятибалльной шкале Лайкерта (0 – постоянно; 1 – почти всегда; 2 – достаточно часто; 3 – изредка; 4 – никогда). Подсчет баллов осуществляется отдельно для каждой из шкал, как представлено на рисунке,

Шкала	Число вопросов	Номера вопросов
ФЗ	8	1–8
Боль	3	9–11
Планирование	3	12–14
ИО	2	15, 16
Зависимость	3	17–19
ЭЗ	6	20–25
ОТ	5	26–30
Усталость	4	31–34

Ответ на вопрос	Постоянно	Почти всегда	Достаточно часто	Изредка	Никогда	Не применимо
Балл	0	1	2	3	4	Не считается

Каждая шкала подсчитывается отдельно по следующему принципу:

$$ФЗ = \frac{4+3+2+4+4+3+3+1}{8} \cdot 100\%$$

Подсчет баллов по каждой из шкал опросника LupusQoL

путем суммирования балльной нагрузки каждого из вопросов, входящих в шкалу, с последующим делением на число вопросов шкалы.

Средняя оценка преобразуется в баллы от 0 (наихудшее КЖСЗ) до 100 (наилучшее КЖСЗ) путем деления на 4, а затем умножением на 100. На сайте www.lupusqol.com можно ознакомиться со всеми материалами по опроснику оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ LupusQol (контактные данные автора: Lee-Suan Teh, MD, FRCP, Department of Rheumatology, Level 1 Room S1615, Royal Blackburn Hospital, Haslingden Road, Blackburn BB2 3HH, UK. e-mail: lsteh@btinternet.com).

Этапы валидации опросника LupusQol

Валидация опросника LupusQol проводилась в соответствии с методологией исследования КЖСЗ, соответствующей международным стандартам [18–20], и состояла из нескольких этапов.

1. Для оценки надежности опросника исследовались его воспроизводимость методом тест-ретест анализа и внутреннее постоянство – с помощью вычисления коэффициента Кронбаха α для каждой шкалы.

2. Чувствительность (способность опросника отражать изменения в состоянии здоровья пациента с течением определенного времени) оценивалась в динамике после 12 мес стандартной терапии СКВ.

3. Проводилась оценка валидности (способности достоверно измерять характеристику, которая в нем заложена).

- *Критериальная валидность* оценивалась методом оценки взаимосвязи с «внешним критерием» – шкалами опросника SF-36.
- *Конструктивная валидность* оценивалась методом «известных групп» и путем проведения факторного анализа. Пациенты были разделены на 4 группы. В первую группу вошли пациенты без активности СКВ (SLEDAI-2K <4), во вторую – с активной СКВ (SLEDAI-2K \geq 4), третью группу составили пациенты с отсутствием (ИП SLICC = 0) и четвертую – с наличием (ИП SLICC \geq 1) необратимых органных повреждений. Факторный анализ осуществлялся для оценки структуры опросника методом главных компонент, вращения Varimax.

Статистическая обработка материала

Данные интегрировались в электронную базу SILVER BLIPS. Статистическая обработка проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (M) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, – медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов при нормальном распределении перемен-

ных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. При сравнении групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента и критерий Шеффе множественных сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для описания связи между показателями использовался корреляционный анализ. Корреляционная связь рассматривалась как слабая при $r \leq 0,4$; умеренная – при $0,4 < r < 0,7$; сильная – при $r \geq 0,7$. При анализе структуры опросника использовали факторный анализ по методу главных компонент. С целью группировки признаков в независимые факторы проведено математическое ортогональное вращение факторов по методу варимакс (с нормированием факторных нагрузок). Надежность оценивалась путем вычисления коэффициента Кронбаха α для каждой шкалы. Все тесты были двусторонними, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

1. Оценка надежности опросника LupusQol

Надежность – это способность индекса давать постоянные и точные результаты при неизменности исходных параметров. В исследование надежности опросника LupusQol включено 108 пациентов с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г., которые заполняли опросник при поступлении в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Повторное тестирование через 3–4 дня было проведено у 101 из 108 пациентов, у которых к тому времени состояние здоровья не изменилось (учитывалось мнение пациента). Трое из 108 отметили ухудшение состояния здоровья, а у четверых оно улучшилось, в связи с этим повторное тестирование им не проводилось.

Характеристика пациентов с СКВ, включенных в оценку надежности опросника LupusQol, представлена в табл. 2. Среди включенных 108 пациентов преобладали женщины (98%) молодого возраста (средний возраст – $36 \pm 11,47$ года, длительность заболевания – $111 \pm 93,6$ мес), с достаточно высоким уровнем среднего по группе индекса SLEDAI-2K ($9,5 \pm 8,1$) и медианой ИП 1,34 [0; 2] балла. Повторное тестирование проведено 101 пациенту. Эти больные по всем основным характеристикам были сравни-

Таблица 2 Характеристика пациентов, включенных в оценку надежности опросника LupusQol

Параметры	Первичное тестирование (n=108)	Повторное тестирование через 3-4 дня (n=101)	p
Число больных	108	101	–
Пол: мужчины/женщины, n (%)	10/98 (9,3/90,7)	9/92 (8,9/91,1)	–
Возраст, годы, M \pm SD	$36 \pm 11,47$	$36 \pm 10,76$	0,5
Длительность заболевания, мес, M \pm SD	$111 \pm 93,6$	116 ± 94	0,9
SLEDAI-2K, общий счет, M \pm SD	$9,5 \pm 8,1$	$9,5 \pm 7,9$	0,8
ИП SLICC, общий счет, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,34 [0; 2]	1,35 [0; 2]	0,7

мы с группой первоначального тестирования ($p>0,05$). Результаты оценки воспроизводимости опросника LupusQoL методом тест-ретест анализа представлены в табл. 3, из которой видно, что статистически значимые различия между первоначальной и повторной оценками по всем 8 шкалам LupusQoL отсутствовали ($p>0,05$). Следовательно, вопросы были большим понятны и повторная оценка КЖСЗ через 3–4 дня произведена точно. Результат тест-ретест анализа доказывает удовлетворительную воспроизводимость опросника LupusQoL.

Для оценки внутреннего постоянства был рассчитан коэффициент Кронбаха α для каждой и 8 шкал опросника. Величина этого коэффициента колебалась от 0,8 до 0,9 и была достаточно высокой. Следовательно, уровень надежности опросника по коэффициенту Кронбаха α можно считать удовлетворительным.

Таблица 3 Динамика показателей шкал опросника LupusQoL при первичном и повторном тестированиях (оценка надежности), M \pm SD

Шкалы	Первичное тестирование (n=108)	Повторное тестирование через 3–4 дня (n=101)	p	Коэффициент Кронбаха α
ФЗ	69,43 \pm 21,18	67,88 \pm 22,58	0,1	0,8
Боль	72,68 \pm 25,7	73,67 \pm 24,89	0,3	0,8
Планирование	65,93 \pm 28,7	67,87 \pm 28,1	0,4	0,8
ИО	59,95 \pm 41,29	57,76 \pm 42,95	0,5	0,9
Зависимость	58,96 \pm 27,4	59,25 \pm 28,78	0,5	0,8
ЭЗ	68,23 \pm 24,25	68,84 \pm 24,05	0,6	0,9
ОТ	61,25 \pm 34,01	65,18 \pm 32,01	0,2	0,8
Усталость	63,69 \pm 25,19	67,58 \pm 24,86	0,8	0,9

Таблица 4 Динамика шкал LupusQoL у 128 пациентов с СКВ на фоне стандартной терапии (оценка чувствительности)

Показатель	Значение		
Мужчины/женщины n, (%)	10/118 (7,8/92,1)		
Возраст, годы, M \pm SD	33,02 \pm 11,04		
Длительность заболевания, мес, M \pm SD	100 \pm 84,3		
Проводимая стандартная терапия СКВ, n (%):			
Гидроксихлорохин	75 (58,5)		
Микофенолата мофетил	25 (19,5)		
Циклофосфан	28 (21,2)		
Азатиоприн	14 (10,9)		
Ритуксимаб	52 (40,6)		
Белимумаб	11 (8,5)		
	Визит 1 (1-й день)	Визит 2 (12 мес)	p
SLEDAI-2K, общий счет, M \pm SD	11,2 \pm 8,5	6,94 \pm 6,93	0,000029
ИП SLICC, общий счет, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,03 [0; 2]	1,7 [0; 3]	0,04
Суточная доза ГК, M \pm SD	16,8 \pm 10,9	12,2 \pm 7,3	0,04
ФЗ, M \pm SD	63,54 \pm 24,03	66,77 \pm 23,09	0,004
Боль, M \pm SD	67,42 \pm 25,10	73,62 \pm 24,27	0,002
Планирование, M \pm SD	61,28 \pm 28,70	67,35 \pm 27,11	0,008
ИО, M \pm SD	64,96 \pm 35,60	72,53 \pm 29,58	0,01
Зависимость, M \pm SD	53,03 \pm 27,78	57,35 \pm 29,62	0,04
ЭЗ, M \pm SD	63,16 \pm 22,02	67,65 \pm 19,99	0,01
ОТ, M \pm SD	58,32 \pm 29,45	69,49 \pm 23,01	0,0003
Усталость, M \pm SD	59,88 \pm 24,6	65,68 \pm 22,95	0,006

Таким образом, высокое значение коэффициента внутреннего постоянства и результаты воспроизводимости опросника LupusQoL подтверждают надежность его русскоязычной версии.

2. Оценка чувствительности опросника LupusQoL

Чувствительность – это способность опросника определять изменения состояния здоровья респондента (на пример, в процессе лечения).

В оценку чувствительности опросника LupusQoL включено 128 пациентов с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. Эти пациенты заполняли опросник при поступлении в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и при повторной госпитализации через 12 мес на фоне проводимой стандартной терапии СКВ, которая назначалась согласно активности заболевания

и с учетом преобладания тех или иных клинических проявлений СКВ. Клиническая характеристика этих больных представлена в табл. 4. Среди включенных 128 пациентов преобладали женщины (92,1%) молодого возраста (средний возраст – 33,02 \pm 11,04 года, длительность заболевания – 100 \pm 84,3 мес), с высоким уровнем среднего по группе индекса SLEDAI-2K (11,2 \pm 8,5) и медианой ИП 1,03 [0; 2] балла. Все пациенты получали ГК в средней суточной дозе 16,8 \pm 10,9 мг в пересчете на преднизолон. Тестирование проводилось при включении и в динамике через 12 мес. Использовалась стандартная терапия: ГК получали в 100% случаев, гидроксихлорохин – в 58,5%, микофенолата мофетил – в 19,5%, циклофосфан – в 21,2% случаев, терапия ГИБП проводилась 49,1% больных СКВ. Предполагалось, что состояние здоровья 128 пациентов с СКВ изменится на фоне лечения. Действительно, как видно из табл. 4, через 12 мес высоко достоверно ($p=0,000029$) снизилась активность СКВ по SLEDAI-2K с 11,2 \pm 8,5 до 6,94 \pm 6,93 балла, достоверно ($p=0,04$) уменьшилась доза ГК с 16,8 \pm 10,9 до 12,2 \pm 7,3 мг/сут, отмечалось достоверное ($p=0,04$) нарастание ИП SLICC с 1,03 [0; 2] до 1,7 [0; 3] балла.

Одновременно с этим отмечено достоверное улучшение КЖСЗ по всем шкалам (см. табл. 4). Наиболее значимые улучшения были достигнуты по шкалам Боль ($p=0,002$), ИО ($p=0,01$), ОТ ($p=0,0003$) и Усталость ($p=0,006$).

Следовательно, LupusQoL является достаточно чувствительным инструментом для оценки КЖСЗ пациентов с СКВ и может выявлять изменения в состоянии их здоровья в динамике на фоне стандартной терапии.

3. Оценка валидности опросника LupusQoL

Валидность – это способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена. Для опросника LupusQoL это доказательство того, что он способен отражать активность заболевания и нарушения функционального состояния пациентов с СКВ из-за нарастания необратимых органических повреждений.

В оценку валидности опросника LupusQoL включено 328 пациентов с достоверной СКВ, соответствующих критериям SLICC 2012 г. (см. табл.1). Среди них преобладали женщины (99,6%) молодого возраста (средний возраст – 34,4±11,5 года, длительность заболевания – 106,3±97,9 мес), с достаточно высоким уровнем среднего по группе индекса SLEDAI-2K (9,6±8,0) и средним ИП 1,2±1,6 балла. Как видно из табл. 1, среди клинических проявлений преобладали суставной (60%) и кожно-слизистый синдромы (45%), отмечалась высокая иммунологическая активность (69%). Люпус-нефрит выявлен у 29%, нефротический синдром – у 7%, поражение нервной системы – у 17% пациентов. В табл. 2 представлена терапия, которую они получали в момент тестирования. Все пациенты во время визита заполняли опросники LupusQoL и SF-36.

- **Критериальная валидность** опросника LupusQoL изучалась путем оценки взаимосвязей его шкал со шкалами другого опросника, «золотым стандартом» (SF-36), имеющим уже доказанные хорошие психометрические свойства. В качестве «внешних критериев» использовались шкалы опросника SF-36 (табл. 5). Тесная корреляционная связь ($r > 0,4$) прослеживается по всем 8 шкалам опросника LupusQoL со следующими шкалами опросника SF-36: ФФ, РФФ, ОСЗ, Ж, СФ, РЭФ. Более слабые корреляционные взаимосвязи выявлены со шкалой опросника SF-36 ($r < 0,3$).

Таким образом, наличие статистически значимых разной выраженности корреляций шкал опросника LupusQoL со шкалами опросника SF-36 позволяет сделать вывод о достаточной критериальной валидности опросника.

- **Оценка конструктивной валидности** проводилась двумя способами: методом «известных групп» и путем проведения факторного анализа

Анализ конструктивной валидности LupusQoL методом «известных групп». Высказывалось наиболее вероятное, «известное» предположение о том, что КЖСЗ пациентов с СКВ будет хуже при наличии активного заболевания (SLEDAI-2K ≥ 4), нежели у пациентов без СКВ или с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K < 4), а также КЖСЗ будет хуже при наличии необратимых органических повреждений (ИП SLICC ≥ 1), нежели без них (ИП SLICC = 0). Триста двадцать восемь пациентов с СКВ были разде-

лены на 4 группы. В первую группу вошли 113 пациентов без активности СКВ (SLEDAI-2K < 4), во вторую – 215 больных с активной СКВ (SLEDAI-2K ≥ 4); третью группу составили 142 пациента с отсутствием (ИП SLICC = 0) и четвертую – 186 больных с наличием (ИП SLICC ≥ 1) необратимых органических повреждений.

Данные, касающиеся конструктивной валидности, представлены в табл. 6. При сравнении показателей шкал LupusQoL КЖСЗ в первой группе с активной СКВ (SLEDAI-2K ≥ 4) по шкалам ФЗ, боли, планирования, ИО, зависимости и ОТ было достоверно хуже ($p = 0,07$, $p = 0,007$, $p = 0,0004$, $p = 0,03$ и $p = 0,007$ соответственно), чем во второй группе с неактивной СКВ (SLEDAI-2K < 4).

В третьей группе при наличии необратимых органических повреждений (ИП SLICC ≥ 1) отмечено достоверно более низкое КЖСЗ по шкалам ФЗ ($p = 0,002$), планирования ($p = 0,003$) и усталости ($p = 0,03$), нежели у пациентов четвертой группы – без повреждений (ИП SLICC = 0).

Полученные данные свидетельствуют о способности опросника устанавливать различия определенных составляющих КЖСЗ у пациентов, различающихся по активности заболевания и ИП, что свидетельствует о достаточной конструктивной валидности опросника.

- **Факторный анализ** – многомерный метод, применяемый для изучения взаимосвязей между значениями переменных. Данный метод обеспечивает статистическую проверку структуры опросника и выявляет отдельные факторы-компоненты в пределах его структуры. В результате факторного анализа выявляют распределение вопросов опросника

Таблица 5 Корреляции шкал опросника LupusQoL со шкалами SF-36 (критериальная валидность), r

Шкалы LupusQoL	Шкалы SF-36							
	ФФ	РФФ	Боль	ОСЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
ФЗ	0,79*	0,58*	-0,28*	0,47*	-0,71*	0,59*	0,46*	0,11
Боль	0,74*	0,43*	-0,33*	0,41*	-0,71*	0,55*	0,44*	0,053
Планирование	0,66*	0,46*	-0,25*	0,45*	-0,64*	0,60*	0,43*	0,14
ИО	0,60*	0,45*	-0,22*	0,33*	-0,54*	0,53*	0,46*	0,03
Зависимость	0,43*	0,29*	-0,21*	0,45*	-0,50*	0,49*	0,29*	0,18*
ЭЗ	0,46*	0,31*	-0,12	0,53*	-0,66*	0,53*	0,35*	0,31*
ОТ	0,36*	0,24*	-0,15	0,38*	-0,39*	0,49*	0,29*	0,19*
Усталость	0,55*	0,41	-0,17*	0,46*	-0,68*	0,50*	0,45*	0,12

Примечание. Ранговые корреляции Спирмена, * – $p < 0,05$.

Таблица 6 Зависимость показателей шкал опросника LupusQoL от активности заболевания и наличия необратимых органических повреждений (конструктивная валидность), M±SD (n=328)

Шкалы	SLEDAI-2K < 4 (n=113)	SLEDAI-2K ≥ 4 (n=215)	p	ИП SLICC=0 (n=142)	ИП SLICC ≥ 1 (n=186)	p
ФЗ	70,1±22,0	64,9±23,6	0,07	71,01±22,5	63,3±23,1	0,002
Боль	74,7±23,6	67,5±24,8	0,007	72,3±24,2	68,2±24,8	0,1
Планирование	71,1±27,9	60,1±28,0	0,0004	67,7±27,3	60,9±29,0	0,03
ИО	78,3±28,7	69,9±31,7	0,003	76,06±28,4	70,6±32,5	0,22
Зависимость	61,2±26,8	54,2±28,0	0,03	55,7±28,4	57,4±27,3	0,68
ЭЗ	67,3±24,8	63,2±24,6	0,13	66,2±25,2	63,3±24,3	0,24
ОТ	71,1±24,7	62,02±28,5	0,007	66,6±27,9	64,03±27,3	0,33
Усталость	65,0±24,5	65,09±24,8	0,22	65,7±25,3	60,35±24,0	0,03

внутри каждого фактора, а также степень корреляции вопросов с выделенным фактором. Факторный анализ проводился на когорте из 328 пациентов с СКВ, характеристика которой представлена выше. В ходе факторного анализа ($n=328$) было выявлено шесть интерпретируемых факторов, описывающих до 70% дисперсии (табл. 7). Данная модель была получена методом главных компонент с вращением Varimax. В анализ включены все 34 вопроса. В табл. 8 представлены факторные нагрузки для каждого вопроса, включенного в факторный анализ. Вопросы с 15-го по 34-й четко группируются по 5 шкалам, предложенным автором опросника: ОТ, ЭЗ, зависимость, ИО, усталость. В пределах структуры опросника LupusQoI был выделен лишь один фактор, который мы условно назвали шкалой комплексного физического здоровья (47% общей дисперсии), ответственный за физическое состояние пациента, в состав которого вошли вопросы с 1-й по 14-ю шкалу LupusQoI: ФЗ, боли и планирование. Это свидетельствовало о высокой гармоничности и взаимосвязи шкал, используемых для подсчета опросника LupusQoI.

Таким образом, проведенный факторный анализ опросника LupusQoI выявил хорошее соотношение распределения вопросов к своим шкалам, а также высокий уровень корреляций шкал со своим фактором.

Обсуждение

Опросник Lupus QoI был разработан в Великобритании на английском языке в 2007 г. К. McElhone и соавт. [15]. За 11 лет, прошедших с момента создания опросника, опубликованы 33 работы, посвященные оценке КЖСЗ больных СКВ и антифосфолипидным синдромом. С 2007 по 2016 г. опросник прошел валидацию в 7 странах: США [21], Франции [22], Китае [23], Италии [24], Турции [25], Аргентине [26] и Иране [27]. Во всех исследованиях опросник Lupus QoI показал хорошие психометрические свойства. Для оценки надежности опросника большинство исследователей использовали метод тест-ретест анализа и проводили подсчет коэффициента Кронбаха α . Наши данные полностью сопоставимы с данными зарубежных авторов. Так, в среднем коэффициента Кронбаха α в указанных выше работах колебался от 0,8 до 0,9. В нашем исследовании он также варьировал от 0,8 до 0,9 по каждой из шкал.

При валидации опросника LupusQoI особое внимание в зарубежных исследованиях уделялось изучению валидности и факторному анализу. Критериальная валидность оценивалась во всех случаях путем сравнения с «внешними критериями». Внешним критерием для боль-

шинства работ был опросник SF 36 [15, 21, 22, 24, 25, 27]. Исследователи из Китая и Аргентины изучали критериальную валидность LupusQoI, сравнивая его с опросником EQ-5D [23, 26]. Высокая корреляционная связь шкал опросника SF-36 и Lupus QoI выявлена в работах английских, турецких и иранских исследователей ($r=0,71-0,79$; $r=0,66-0,74$; $r=0,82-0,93$ соответственно). Наши данные сопоставимы с данными итальянских ($r=0,29-0,71$) и французских авторов ($r=0,29-0,71$) и показывают разные степени корреляционных связей по шкалам опросников от низкой до высокой.

Оценка конструктивной валидности во всех упомянутых исследованиях проводилась методом «известных групп». Для этого когорты пациентов СКВ разделялась, как и в нашем случае, на 4 группы: первая – без активности (SLEDAI-2K <4); вторая – с активной СКВ (SLEDAI-2K ≥ 4); третья – с отсутствием (ИП SLICC = 0) и четвертая – с наличием (ИП SLICC ≥ 1) необратимых органических повреждений.

Единственными исследователями, которые оценивали активность СКВ по индексу BILAG, были авторы опросника, все остальные использовали индекс активности SLEDAI-2K. Во всех исследованиях, в том числе и нашем, КЖСЗ по всем шкалам LupusQoI ($p < 0,05$) достоверно различалось в зависимости от активности СКВ: при высокой активности КЖСЗ оказывалось ниже. В единственном исследовании аргентинских ученых [26] не выявлено различий по шкалам опросника у пациентов с активной и неактивной СКВ. В работах итальянских, французских и китайских исследователей не наблюдалось достоверных различий по шкалам LupusQoI при разных значениях ИП. В остальных работах чаще всего с ИП коррелировали ФЗ, боль, планирование, усталость ($p < 0,05$).

Интересным представляется факторный анализ, который был проведен в большинстве исследований, кроме работ из Ирана и Аргентины. Восемифакторную структуру опросника-оригинала повторила лишь турецкая версия опросника. О шестифакторной структуре опросника сообщили американские и китайские исследователи. Эти версии были самыми логичными и сопоставимыми с оригиналом. Остальные версии имели двух- [22] или пятифакторную структуру [21, 24].

По нашему мнению, при оценке КЖСЗ по опроснику LupusQoI необходимо учитывать этнические особенности когорты пациентов и число включенных больных СКВ. Данные нашего исследования по выборке пациентов с СКВ ($n=328$) были практически сопоставимы с выборкой пациентов авторов опросника ($n=398$). В остальные исследования включалось от 78 до 208 пациентов СКВ, что могло значительно повлиять на качество результатов. Ни в одном из этих исследований не проводилась оценка чувствительности опросника Lupus QoI.

Выводы

1. Русскоязычная версия специфического опросника LupusQoI является валидным, надежным и чувствительным инструментом оценки КЖСЗ у пациентов с СКВ, обладает хорошими психометрическими свойствами.

2. Специфический опросник LupusQoI можно использовать в клинической практике и клинических исследованиях у пациентов с СКВ, наряду с индексами активности и повреждения, для оценки эффективности проводимой терапии.

Таблица 7 Объясненная дисперсия шести факторов

Факторы	Собственные значения	Кумулятивный процент	Процент общей дисперсии
Комплексное ФЗ	15,9	47	47
ОТ	2,5	55	8
ЭЗ	1,7	60	5
Зависимость	1,4	64	4
ИО	1,1	67	3
Усталость	1,0	70	3

Таблица 8 Факторные нагрузки утверждений, включенных в факторный анализ

Шкалы	Вопросы	Факторы				
		комплексное ФЗ	ОТ	ЗЗ	зависимость	ИО усталость
ФЗ	1. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении тяжелой физической работы, например при вскапывании огорода, покраске и/или косметическом ремонте, перестановке мебели	0,662				
	2. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении умеренно тяжелой физической работы, например при пользовании пылесосом, глажке, совершении покупок, уборке ванной комнаты	0,807				
	3. Из-за заболевания волчанкой мне нужна помощь в выполнении легкой физической работы, например при готовке/приготовлении пищи, открывании банок, вытирании пыли, причесывании или соблюдении личной гигиены	0,679				
	4. Из-за заболевания волчанкой я не могу выполнять повседневные дела, например работать, ухаживать за детьми, выполнять обязанности по дому, настолько хорошо, как мне бы этого хотелось	0,723				
	5. Из-за заболевания волчанкой мне трудно подниматься по лестнице	0,660				
	6. Из-за заболевания волчанкой я в какой-то степени потерял(-а) свою самостоятельность и завишу от других людей	0,725				
	7. Из-за заболевания волчанкой я все делаю медленнее	0,658				
	8. Из-за заболевания волчанкой у меня нарушен характер сна					
Боль	9. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, мне не удается выполнять свои дела так, как мне бы этого хотелось	0,648				
	10. Из-за заболевания волчанкой боль мешает мне хорошо спать	0,454				
	11. Боль, вызванная заболеванием волчанкой, настолько сильна, что ограничивает мою подвижность	0,601				
Планирование	12. Из-за заболевания волчанкой я избегаю планировать посещение мероприятий	0,666				
	13. Из-за непредсказуемости течения заболевания волчанкой я не могу эффективно организовать свою жизнь	0,551				
	14. Заболевание волчанкой в разные дни проявляется у меня по-разному, в связи с чем мне трудно планировать участие в общественной жизни.	0,584				
ИО	15. Из-за болей, вызванных заболеванием волчанкой, я проявляю меньше интереса к сексуальным отношениям					0,761
	16. Из-за заболевания волчанкой я не интересуюсь сексом					0,727
Зависимость	17. Меня беспокоит то, что мое заболевание волчанкой является источником стресса для близких мне людей				0,875	
	18. Из-за заболевания волчанкой меня беспокоит то, что я заставляю волноваться близких мне людей				0,842	
	19. Из-за заболевания волчанкой я чувствую себя обузой для друзей и/или семьи				0,490	
ЗЗ	На протяжении последних 4 нед я заметил(-а), что заболевание волчанкой делает меня:					
	20. Обидчивым(-ой)			0,678		
	21. Насколько раздраженным(-ой), что меня ничто не радует			0,743		
	22. Печальным(-ой)			0,811		
	23. Беспоконным(-ой)			0,772		
	24. Озабоченным(-ой)			0,761		
25. Неуверенным(-ой) в себе			0,486			
ОТ	26. Мой физический внешний вид мешает мне радоваться жизни	0,701				
	27. Из-за заболевания волчанкой мой внешний вид (например, сыпь, прибавка или потеря веса) заставляет меня избегать общения с другими людьми	0,793				
	28. Из-за сыпи, связанной с заболеванием волчанкой, я чувствую себя менее привлекательным(-ой)		0,843			
	29. Из-за того что в связи с заболеванием волчанкой у меня выпадают волосы, я чувствую себя менее привлекательным(-ой)		0,766			
	30. Из-за того что в связи с заболеванием волчанкой я прибавил(-а) в весе, я чувствую себя менее привлекательным(-ой)		0,752			
Усталость	31. Из-за заболевания волчанкой я не могу долго сохранять концентрацию внимания					0,673
	32. Из-за заболевания волчанкой я чувствую себя измотанным(-ой) и вялым(-ой)					0,620
	33. Из-за заболевания волчанкой мне надо рано ложиться спать					0,652
	34. Из-за заболевания волчанкой я часто чувствую себя изнуренным(-ой) по утрам					0,678

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

- Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2017 Feb 8;4(1):e000192. doi: 10.1136/lupus-2016-000192. eCollection 2017.
- Асеева ЕА, Амирджанова ВН, Лисицына ТА, Завальская МВ. Качество жизни у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):324-31 [Aseeva EA, Amirdzhanova VN, Lisitsyna TA, Zavalskaya MV. Quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):324-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1508
- Воробьева ЛД, Асеева ЕА. Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки. Современная ревматология. 2017;11(4):62-72 [Vorobyeva LD, Aseeva EA. Importance of health-related quality of life and its current assessment tools in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):62-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-62-72.
- Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64:132-7. doi: 10.1002/acr.20648
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):404-11 [Aseeva EA, Solovyev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411
- Shumaker S, Naughton M. The International Assessment of Health Related Quality of Life: A theoretical perspective. In: *The International Assessment of Health Related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis*. Oxford; 1995. P. 34-42.
- Guidance for Industry, Systemic Lupus Erythematosus – Developing Medical Products for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Devices and Radiological Health (CDRH); 2010.
- Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome Measures in Rheumatology. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Lupus*. 2000;9:322-7. doi: 10.1191/096120300678828424
- Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
- Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9-16 [Soloviev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-target SLE recommendations from the International Task Force and Russian experts' commentaries. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
- Schiffenbauer J, Simon LS. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? *Lupus*. 2004;13:398-405. doi: 10.1191/0961203303lu1033oa
- Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:1608-14.
- Benitha R, Tikly M. Functional disability and health-related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26:24-9. doi: 10.1007/s10067-006-0215-4
- Leong KP, Kong KO, Thong BYH, et al. Development and preliminary validation of a Systemic Lupus Erythematosus-specific Quality-Of-Life instrument (SLEQOL). *Rheumatology*. 2005;44:1267-76. doi: 10.1093/rheumatology/keh605
- McElhone K, Abbott J, Shelmardine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:972-9. doi: 10.1002/art.22881
- Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):36-48 [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices OBJECTIVE. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):36-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
- Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 713-25 [Klinicheskie rekomendatsii. *Revmatologiya* [Clinical recommendations. *Rheumatology*]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 713-25 (In Russ.)].
- Wild D, Grove A, Martin M. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for Patient-Reported Outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8:94-104. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
- Новик АА, Ионова ТИ; Шевченко ЮЛ, редактор. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Москва: ОЛМА Медиа Групп; 2007. С. 14-20 [Novik AA, Ionova TI; Shevchenko YuL, editor. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. 2nd ed. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. P. 14-20 (In Russ.)].
- Cella D, Tulsky D. Measuring quality of life today: methodological aspects. *J Oncol*. 1990;4:29-38.
- Jolly M, Pickard A, Wilke R, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL – US version. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):29-33. doi: 10.1136/ard.2008.094763
- Devilliers H, Amoura Z, Besancenot J, et al. LupusQoL-FR is valid to assess quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1906-15. doi: 10.1093/rheumatology/kes165. Epub 2012 Jul 22.
- Wang S, Wu B, Leng L, et al. Validity of LupusQoL-China for the Assessment of Health Related Quality of Life in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2013 May 23;8(5):e63795. doi: 10.1371/journal.pone.0063795. Print 2013.
- Conti F, Perricone C, Reboldi G, et al. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT. *Lupus*. 2014 Jul;23(8):743-51. doi: 10.1177/0961203314524466. Epub 2014 Feb 25.
- Pamuk O, Onat A, Donmez S, et al. Validity and reliability of the Lupus QoL index in Turkish systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2015 Jul;24(8):816-21. doi: 10.1177/0961203314565412. Epub 2014 Dec 26.
- Machado Escobar M, Yacuzzi M, Martinez R, et al. Validation of an Argentine version of Lupus Quality of Life questionnaire. *Lupus*. 2016 Dec;25(14):1615-22. doi: 10.1177/0961203316660202. Epub 2016 Jul 20.
- Hosseini N, Bonakdar Z, Gholamrezaei A, Mirbagher L. Linguistic Validation of the LupusQoL for the Assessment of Quality of Life in Iranian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:151530. doi: 10.1155/2014/151530. Epub 2014 Sep 9.

Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом

Абрамкин А.А.¹, Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.²,
Серавина О.Ф.², Ковалевская О.Б.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; *107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; *119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia 134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; *3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; *8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Антон Анатольевич Абрамкин; 79096237832@ya.ru

Contact: Anton Abramkin; 79096237832@ya.ru

Поступила 20.11.17

Психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) существенно ухудшают течение и эффективность терапии ревматоидного артрита (РА). Влияние психофармакотерапии (ПФТ) ПР на эффективность стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) практически не изучено.

Цель исследования – изучить влияние адекватной ПФТ РТДС на эффективность БПВП и ГИБП у больных РА.

Материал и методы. В исследование включено 128 пациентов с достоверным РА, согласно критериям ACR 1987 г. (13% мужчин и 87% женщин). Средний возраст пациентов – 47,4±0,9 года, медиана длительности РА – 96 [48; 228] мес. Среднее значение DAS28 – 5,34±0,17. БПВП получали 75,1% больных. ПР диагностированы по МКБ-10 с использованием полуструктурированного интервью и госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Динамика структуры и выраженности РТДС оценивалась с применением шкалы тревоги Гамильтона и шкалы депрессии Монгмери–Асберг. Для диагностики КН использованы клинико-психологические методики. РТДС при включении в исследование выявлены у 123 (96,1%) пациентов: у 41 (32,1%) – большая депрессия, у 53 (41,4%) – малая депрессия, у 29 (22,6%) – тревожные расстройства. КН диагностированы у 88 (68,7%). ПФТ была предложена всем пациентам с ПР, согласившимся на лечение 52, отказался – 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – БПВП (n=39), 2-я – БПВП+ПФТ (n=43), 3-я – БПВП+ГИБП (n=32), 4-я – БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9). Динамику ПР и исходы РА оценивали через год у 112 из 123 (91,0%) пациентов, через 5 лет – у 83 (67,5%). Эффективность терапии РА оценивали по динамике индексов DAS28 и SDAI.

Результаты и обсуждение. Больные, прошедшие полноценный курс ПФТ и принимавшие БПВП, через год в 2 раза чаще достигали удовлетворительного эффекта [соответственно 58,1 и 32,3%, относительный риск (ОР) = 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–1,39; p=0,024] и в 3 раза реже не отвечали на терапию (соответственно 21,0 и 58,1%; ОР=2,41; 95% ДИ 0,87–6,71; p=0,001) по критериям EULAR, чем пациенты, отказавшиеся от ПФТ. Пациенты с ПР, получавшие БПВП+ПФТ в течение года, достоверно реже не отвечали на терапию, чем те, кто получал БПВП и ГИБП без ПФТ (соответственно 21 и 44,8%; ОР=0,6; 95% ДИ 0,21–1,7; p=0,029). После 5 лет наблюдения у пациентов с ПР, получавших только БПВП, вероятность отсутствия ответа на терапию РА была в 3,6 раза выше, чем у тех, кому проводилась ПФТ (66,7 и 10,4% соответственно; ОР=3,58; 95% ДИ 0,82–15,5; p<0,001). На фоне лечения БПВП+ГИБП хорошие и удовлетворительные результаты по DAS28 среди больных, адекватно пролечивших ПР, наблюдались в 1,3 раза чаще (соответственно 100 и 76,2%; p=0,14), чем среди отказавшихся от ПФТ, однако данные различия были статистически не значимы в связи с малочисленностью группы БПВП+ГИБП+ПФТ. После 5 лет наблюдения в группе БПВП+ПФТ ремиссия по DAS28 наблюдалась чаще, чем у тех, кто получал БПВП без ПФТ (34,5 и 8,3% соответственно; ОР=1,79; 95% ДИ 0,34–9,24; p=0,024). Среди получавших БПВП+ГИБП+ПФТ ремиссия по DAS28 отмечалась несколько чаще, чем при назначении БПВП+ГИБП (соответственно 33,3% против 19,0%; ОР=1,64; 95% ДИ 0,28–9,57; p=0,34), но эти различия не достоверны. Ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. достигли только пациенты, получавшие БПВП+ПФТ (6,9% – через год и 13,8% – через 5 лет).

Таким образом, адекватное лечение ПР у больных РА приводит к значимому повышению эффективности противоревматической терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; психические расстройства; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; эффективность терапии; ремиссия; психофармакотерапия; приверженность лечению.

Для ссылки: Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):173–183.

THE IMPACT OF ADEQUATE PSYCHOPHARMACOTHERAPY ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abramkin A.A.¹, Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.², Seravina O.F.², Kovalevskaya O.B.², Nasonov E.L.^{1,3}

Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) substantially deteriorate the course and efficiency of therapy for rheumatoid arthritis (RA). There have been practically no studies on the impact of psychopharmacotherapy (PPT) for MDs on the efficacy of standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs).

Objective: to investigate the impact of adequate PPT for MDs of ADS on the efficacy of DMARDs and BAs in patients with RA.

Subjects and methods. The investigation included 128 patients (13% men and 87% women) with documented RA in accordance with the 1987 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The patients' mean age was 47.4±0.9 years; the median duration of RA was 96 [48; 228] months. DAS28 averaged 5.34±0.17. 75.1% of the patients received

DMARDs. The diagnosis of MDs was based on the ICD-10 codes, by applying a semi-structured interview and the Hospital Anxiety and Depression Scale. Changes in the pattern and severity of ADS were evaluated using the Hamilton Anxiety Scale and the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale. Clinical and psychological procedures were used to diagnose CI. At baseline, ADS was detected in 123 (96.1%) patients: major depression in 41 (32.1%), minor depression in 53 (41.4%), and anxiety disorders in 29 (22.6%). CI was diagnosed in 88 (68.7%). PPT was offered to all the patients with MDs; 52 agreed to treatment and 71 refused. The following therapeutic groups were identified according to the performed therapy: 1) DMARDs (n = 39); 2) DMARDs + PPT (n = 43); 3) DMARDs + BAs (n = 32); 4) DMARDs + BAs + PPT (n = 9). The dynamics of MDs and the outcomes of RA were estimated in 112 (91.0%) and in 83 (67.5%) of the 123 patients at one- and five-year follow-ups, respectively. The efficiency of RA therapy was evaluated from the changes in DAS28 and SDAI.

Results and discussion. One year later, the patients who had received the complete cycle of PPT and took DMARDs achieved a satisfactory effect twice more frequently (58.1 and 32.3%, respectively; relative risk (RR) = 0.53; 95% confidence interval (CI), 0.2–1.39; p = 0.024) and did not respond to therapy 3 times less often (21.0 and 58.1%, respectively; RR = 2.41; 95% CI, 0.87–6.71; p = 0.001) according to the EULAR criteria than those who had refused PPT. The patients with MDs who received DMARDs + PPT during one year were unresponsive to therapy significantly less frequently than those who received DMARDs and BAs without PPT (21 and 44.8%, respectively; RR = 0.6; 95% CI, 0.21–1.7; p = 0.029). After 5 years of follow-up, the probability of no response to RA therapy in MD patients who received only DMARDs was 3.6 times higher than in those who had PPT (66.7% and 10.4%, respectively; RR = 3.58; 95% CI 0.82–15.5; p < 0.001). The patients adequately treated with DMARDs and BAs for MDs according to the DAS28 showed 1.3-fold more frequently good and satisfactory results (100 and 76.2%, respectively; p = 0.14) than those who refused PPT, but these differences were not statistically significant because the DMARD+BA+PPT group was small. Five-year follow-up indicated that DAS28 remission was more common in the patients receiving DMARDs and PPT than in those who had DMARDs and no PPT (34.5 and 8.3%, respectively; RR = 1.79; 95% CI, 0.34–9.24; p = 0.024). DAS28 remission was somewhat more frequently observed among the patients receiving DMARDs, BAs, and PPT than among those taking DMARDs and BAs (33.3 and 19.0%, respectively; RR = 1.64; 95% CI, 0.28–9.57; p = 0.34), but these differences were insignificant. Remissions according to the 2011 ACR/EULAR criteria were achieved by only the patients having DMARDs and PPT (6.9% and 13.8% after 1 and 5 years, respectively).

Conclusion. Adequate treatment of MDs in RA patients results in a significant increase in the efficiency of antirheumatic therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; mental disorders; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents; remission; efficiency of therapy; psychopharmacotherapy; therapy adherence.

For reference: Abramkin AA., Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. The impact of adequate psychopharmacotherapy on the efficiency of treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):173-183 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-173-183

Несмотря на совершенствование методов терапии ревматоидного артрита (РА), ее эффективность по-прежнему далека от 100%. Согласно данным Британского регистра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии, в среднем 50% пациентов прекращают лечение первым ГИБП в течение 5 лет после его назначения из-за недостаточной эффективности или неблагоприятных реакций [1]. Ремиссии через 6 мес от начала терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), достигают лишь 1,6–2,6% больных РА и 7,2–16% пациентов в группах, получающих помимо БПВП тофацитиниб [2]. По данным РКИ C-EARLY [3], после 10–13 мес приема метотрексата (МТ) ремиссия по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) была достигнута у 15%, а в группе получающих наряду с МТ цертолизумаба пэгол – у 29% больных РА. Известно, что 30–40% пациентов с РА, у которых отмечена неэффективность МТ, не отвечают на ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) [4]. Повышение эффективности терапии РА является важной социально и экономически значимой задачей. Ведется активный поиск предикторов плохого ответа на терапию. К их числу относят женский пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, курение, ряд молекулярных биомаркеров, антитела к применяемому ГИБП и некоторые другие [4]. Интересно, что сопутствующие РА расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН) в последние годы также рассматривают в качестве предикторов недостаточного ответа на терапию БПВП и ГИБП [5–7]. Как отмечено в систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [8], и предшествующая, и персистирующая депрессия снижает эффективность терапии РА, частоту ремиссий на фоне терапии как БПВП, так и ГИБП, а также приверженность больных лечению. РТДС и КН могут рассматриваться в качестве

значимой причины недостаточной эффективности терапии РА в связи с их высокой встречаемостью. По последним данным, РТДС выявляют у 13–92%, КН – у 30–71% больных РА [9–12].

Можно предположить, что лечение психических расстройств (ПР) у больных РА окажет благоприятное воздействие на эффективность терапии БПВП и ГИБП. Между тем ни в одной из доступных нам работ исследователи не ставили себе задачу провести полноценный курс лечения ПР и оценить влияние их регресса на эффективность терапии РА. Подавляющее большинство исследований, включенных в метаанализ 2017 г. К.М. Fiest и соавт. [13], представляют собой РКИ, основной целью которых является сравнение одного антидепрессанта с другим или с плацебо по эффективности в отношении депрессии и отдельных характеристик РА. Более того, в некоторых работах оценивалось лишь влияние антидепрессантов на боль, без скринингового обследования на наличие депрессии. Для большинства работ характерна небольшая численность когорты испытуемых, а длительность исследований не превышает 24 нед. Тем не менее в этих публикациях показано, что психофармакотерапия (ПФТ) эффективно снижает выраженность депрессии у больных РА. К.М. Fiest и соавт. [13], так же как и другие ученые, продемонстрировавшие в своих работах негативное влияние РТДС на активность и исходы РА [7, 14], указывают на необходимость проведения исследований для уточнения степени влияния адекватной ПФТ РТДС на эффективность терапии РА по примеру работ, с успехом выполненных на группе больных сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС) и депрессией [15].

Целью настоящей работы было изучение ближайших (через год) и отдаленных (через 5 лет) результатов терапии РА БПВП в сочетании с ГИБП или без них у больных с ПР, прошедших или не прошедших адекватный курс ПФТ со снижением выраженности депрессии и тревоги по шкалам на 50% и более.

Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [16], диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из них 111 женщин (86,7%) и 17 мужчин (13,3%), подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Средний возраст больных составил $47,4 \pm 0,9$ года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 и SDAI [17]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА по DAS28 была умеренная ($n=56$; 43,7%) или высокая ($n=48$; 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило $5,34 \pm 0,17$. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил $1,42 \pm 0,07$ [18]. Общая оценка состояния здоровья больным (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале – $52,8 \pm 1,94$ мм. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были 79% больных ($n=101$). Среднее значение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену составило $28,0 \pm 1,68$ мм/ч, медиана уровня С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы Dade Behring (Германия), – $14,4$ [5,7; 30,1] мг/л.

На момент включения в исследование 75,1% больных получали БПВП, в том числе: МТ – 43,9%, лефлуномид (ЛЕФ) – 21,1%, МТ+ЛЕФ – 2,4%, сульфасалазин – 4,9%, хлорбутин – 2,4% больных. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 62,6% больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 9 [5; 10] мг/сут, медиана длительности приема – 36 [6; 72] мес, медиана суммарной дозы – 8 [1,75; 22] г. ГИБП были назначены 41 пациенту (32%): ритуксимаб – 16 (12,5%), инфликсимаб – 10 (7,8%), тоцилизумаб – 8 (6,2%), абатацепт – 3 (2,3%), адалимумаб – 2 (1,6%), этанерцепт – 2 (1,6%). Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 6 лет. Эффективность терапии РА оценивали по динамике индексов DAS28 и SDAI, достижение ремиссии – по DAS28 [19] и по критериям ACR/EULAR 2011 г. (SDAI <3,3) [20].

Все пациенты, включенные в исследование, обследованы психологом и психиатром. Контрольное обследование проводилось в момент включения, а затем повторно через 1 год и 5 лет. В случае выявления ПР и назначения ПФТ пациенты осматривались еженедельно в первый месяц терапии, а при необходимости более длительного приема препаратов – ежемесячно. Длительность ПФТ была индивидуальной, зависела от варианта и тяжести ПР и колебалась от 6 до 96 нед.

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводили при помощи скрининговых и диагностических шкал – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [21], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [22], шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS)

[23] и проективных тестов (проективная психопатологическая методика «Пиктограммы») [24, 25] в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью [26]. Для диагностики и определения выраженности КН использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [27–29].

На момент включения в исследование РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов, умеренные и выраженные КН – у 88 (68,7%), шизотипическое расстройство – у 13 (10,2%). Структура РТДС в соответствии с МКБ-10 выглядела следующим образом: у 40 (31,2%) больных было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство, у 41 (32,0%) – дистимия (хроническая умеренно выраженная депрессия), у 19 (14,8%) – расстройство адаптации, у 12 (9,4%) – единичный депрессивный эпизод, у 10 (7,8%) – генерализованное тревожное расстройство (ГТР), у одной пациентки (0,8%) диагностировано биполярное аффективное расстройство. По классификации ПР DSM-IV [30] у 41 больного (32,1%) ПР относилось к группе больших депрессивных расстройств (депрессивный эпизод умеренный и выраженный), у 53 (41,4%) – к малым депрессивным расстройствам (легкий депрессивный эпизод, дистимия), у 29 (22,6%) – к тревожным (ГТР, расстройство адаптации с тревожными симптомами). Психической патологии не выявлено лишь у 5 (3,9%) больных.

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена ПФТ преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейролептики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Согласились на ПФТ 52 из 123 пациентов; 71 больной не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. Пациенты с ПР были распределены на четыре группы. Больные в 1-й группе ($n=39$) получали БПВП, во 2-й ($n=43$) – БПВП+ПФТ, в 3-й ($n=32$) – БПВП+ГИБП, в 4-й ($n=9$) – БПВП+ГИБП+ПФТ. При включении в исследование в 1-й группе было достоверно больше мужчин, чем во 2-й ($p=0,03$). Больные всех групп были сопоставимы по возрасту, длительности РА, рентгенологической стадии РА, серопозитивности по РФ/АЦЦП, индексу HAQ, числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, индексу Ричи [17]. Индекс DAS28 был значимо выше в 4-й группе при сравнении с 1-й. Наиболее высокие значения DAS28, СОЭ, уровня СРБ, а также функционального класса (ФК) при включении в исследование были в 3-й и 4-й группах, т. е. у тех пациентов, которым в последующем были назначены ГИБП. ГК внутрь в малых дозах значимо чаще, чем в 1-й и 2-й группах, получали пациенты 4-й группы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и БПВП получали практически все пациенты (табл. 1).

Средняя выраженность депрессии, согласно шкале MADRS, при включении в исследование была значимо выше в 4-й группе по сравнению с 1-й; тревога, согласно шкале HAM-A, была более значительной во 2-й и 4-й

Таблица 1 Общая характеристика больных РА с ПР при включении в исследование

Показатели	БВП (n=39)	БВП+ПФТ (n=43)	БВП+ГИБП (n=32)	БВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	p
	1	2	3	4	
Пол, М/Ж, n (%)	8/31 (21/79)	2/41 (5/95)	3/29 (9/91)	0/9 (0/100)	p ₁₋₂ =0,030
Возраст, годы, M±m	50,2±1,23	45,3±2,37	45,4±2,40	43,9±2,94	н/д
Длительность РА, мес, M±m	143,5±16,1	125,6±24,6	139,8±20,6	184,8±30,9	н/д
ЧПС, M±m	8,19±0,82	7,04±1,18	9,41±1,23	10,0±1,09	н/д
ЧБС, M±m	11,9±0,91	12,0±1,24	14,0±1,36	13,0±1,65	н/д
Индекс Ричи, M±m	13,1±0,96	16,0±1,58	12,9±1,21	15,1±2,35	н/д
Индекс DAS28, M±m	4,95±0,24	5,37±0,35	5,65±0,30	6,74±0,65	p ₁₋₄ =0,009
Индекс SDAI, M±m	31,2±2	32,2±3,3	37,1±2,9	38,6±2,7	н/д
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	25 (64,1)	23 (53,5)	19 (59,4)	6 (66,7)	н/д
Функциональный класс, n (%):					
I	11 (28,2)	18 (41,9)	6 (18,7)	2 (22,2)	p ₂₋₃ =0,029
II	17 (43,6)	16 (37,2)	22 (68,7)	3 (33,3)	p ₂₋₃ =0,006
III	10 (25,6)	9 (20,9)	4 (12,5)	4 (44,4)	p ₁₋₃ =0,029
IV	1 (2,6)	0	0	0	
Серопозитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	31/27 (79,5/69,2)	29/24 (67,4/55,8)	22/21 (68,7/65,6)	8/8 (88,8/88,8)	н/д
ВАШ ООСЗ, мм, M±m	48,4±2,78	58,4±4,35	54,2±3,83	66,3±6,69	p ₁₋₂ =0,048 p ₁₋₄ =0,024
Индекс HAQ, M±m	1,38±0,09	1,42±0,19	1,58±0,14	1,37±0,27	н/д
СОЭ, мм/ч, M±m	23,7±1,95	22,6±3,86	37,5±4,22	35,3±4,43	p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,036 p ₂₋₃ =0,027
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	10,2 [3,13; 26,0]	15,0 [5,9; 21,7]	20,9 [9,5; 42,0]	16,7 [10,8; 44,1]	p ₁₋₃ =0,014
РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	68,3 [9,5; 202,1]	53,1 [9,5; 127,3]	46,1 [9,5; 297]	132,1 [23,3; 238]	н/д
НПВП, n (%)	36 (92,3)	43 (100)	28 (87,5)	9 (100)	н/д
ГК, n (%)	25 (64,1)	27 (62,8)	26 (81,2)	9 (100)	p ₁₋₄ =0,031 p ₂₋₄ =0,025
БВП, n (%)	32 (82)	35 (81,3)	27 (84,4)	8 (89,8)	н/д
MADRS, M±m	19,9±0,71	21,2±1,27	19,3±1,30	24,3±2,57	p ₁₋₄ =0,042
НАМ-А, M±m	20,1±0,45	22,9±1,17	20,1±0,62	23,0±0,76	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₄ =0,021 p ₂₋₃ =0,028 p ₃₋₄ =0,029

Примечание. н/д – различия не достоверны (здесь и далее).

группах при сравнении с 1-й и 3-й (см. табл. 1). Большая депрессия чаще выявлялась у пациентов 2-й (43%) и 4-й (67%) групп, которым в последующем назначалась ПФТ, реже – в 1-й (25,4%) и 3-й (31,5%) группах; малая депрессия, напротив, чаще встречалась у больных 1-й группы (50,8%), с одинаковой частотой во 2-й (38%)

и 3-й (37,2%), реже – в 4-й (11%) группе; тревожные расстройства во всех группах выявлялись с сопоставимой частотой (19–25%; рис. 1). КН несколько чаще (статистически не значимо) выявлялись во 2-й (80,9%) и 3-й (75%), реже – в 4-й (66,7%) и 1-й (63,5%) группах. Из 13 пациентов с шизотипическим расстройством 6 (46,1%) находились в 1-й группе, 4 (30,8%) – во 2-й и 3 (23,1%) – в 3-й.

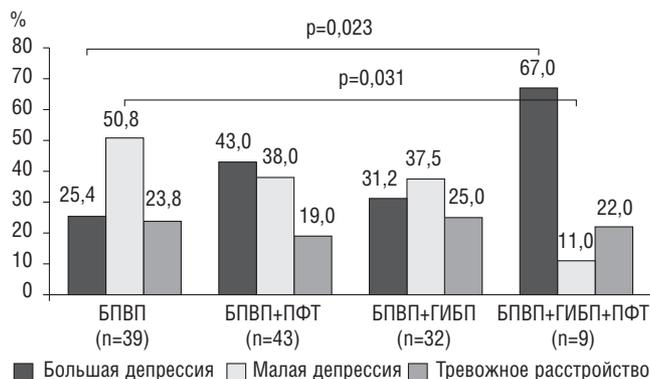


Рис. 1. Частота ПР в группах больных РА при включении в исследование

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS. Результаты представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность его определения (стандартная ошибка среднего по группе), а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. Если оно отличалось от нормального, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна–Уитни. Достоверность различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты

На повторное обследование из 123 человек через год явились 112 (91,0%), через 5 лет – 83 (67,5%). В 1-й группе (БПВП) динамика через год оценивалась у 31 пациента (79,5%), через 5 лет – у 24 (61,5%), во 2-й (БПВП+ПФТ) – у 43 (100%) и 29 (67,4%), в 3-й (БПВП+ГИБП) – у 29 (91%) и 21 (66%), в 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ) – у всех 9 пациентов. БПВП, преимущественно (75–88%) МТ и ЛЕФ, через год продолжали принимать большинство пациентов: 95% – в 1-й, 100% – во 2-й, 96% – в 3-й, 89% – в 4-й группе; через 5 лет наблюдения – 88; 100; 95 и 67% соответственно. Некоторое уменьшение к 5-му году числа пациентов, принимающих БПВП, в 4-й группе связано с возможностью отмены БПВП на фоне стойкого снижения активности РА.

Динамика выраженности депрессии и тревоги по шкалам MADRS и HAM-A

В 1-й и 3-й группах, где ПФТ не проводилась, средняя выраженность депрессии по шкале MADRS за все 5 лет наблюдения практически не изменилась. Во 2-й и 4-й группах на фоне ПФТ, напротив, прослеживается устойчивая тенденция к снижению выраженности депрессии. Уже через год средние значения MADRS в обеих группах достигли пределов нормы (от 0 до 15 баллов). В отличие от MADRS, положительная динамика значений HAM-A оказалась статистически значимой во всех группах. При этом разность между исходным значением и значением через 5 лет оказалась наименьшей в 1-й группе и наибольшей – во 2-й. В 4-й группе снижение среднего счета по HAM-A было существенным, но несколько меньшим, чем во 2-й, а в 3-й – чуть большим, чем в 1-й (табл. 2). Таким образом, выраженность депрессии не уменьшается на фоне стандартной терапии РА БПВП и ГИБП, в то время как выраженность тревоги снижается, но значимо меньше, чем на фоне ПФТ. Подробный анализ динамики ПР представлен в нашей предыдущей статье [31].

Динамика показателей активности ревматоидного артрита

Снижение показателей активности РА было отмечено при всех вариантах терапии. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение ЧПС во всех группах (через 1 год и 5 лет;

рис. 2, а). ЧБС значимо ($p < 0,05$) снизилось в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет), в 1-й группе достоверное снижение ($p = 0,004$) ЧБС отмечено только через год (рис. 2, б). Индекс DAS28 значимо ($p < 0,05$) уменьшился в 4-й, 3-й и 2-й группах (через 1 год и 5 лет). В 1-й группе снижение DAS28 было статистически не значимым (рис. 2, в). Индекс SDAI достоверно ($p < 0,05$) снизился на фоне всех вариантов терапии через 1 год, а во 2-й, 3-й и 4-й группах – и через 5 лет (рис. 2, г). ООСЗ больным достоверно снизилась через 1 год и 5 лет после начала терапии в группах с ПФТ (2-й и 4-й), в группе БПВП+ГИБП (3-й) – только через 5 лет, в группе БПВП (1-й) снижение данного показателя через 1 год было не значимым, а через 5 лет он даже увеличился (рис. 2, д). Достоверное уменьшение СОЭ отмечалось лишь в группе БПВП+ГИБП (3-й) к 5-му году наблюдения (рис. 2, е), уровень СРБ к 5-му году наблюдения снизился во всех группах, но значимое снижение отмечалось во 2-й (БПВП+ПФТ) и 3-й (БПВП+ГИБП) группах (рис. 2, ж). При этом положительная динамика объективных показателей индексов активности РА (ЧПС, СОЭ, СРБ) была отмечена во всех группах, в то время как субъективные компоненты индексов DAS28 и SDAI (ЧБС, ООСЗ) более значимо снижались при проведении ПФТ, что подчеркивает негативное влияние РТДС на оценку исходов РА.

Учитывая преимущественно положительную динамику по оцениваемым показателям активности РА во всех группах, было выполнено сравнение разностей значений этих показателей между группами через 1 год и 5 лет после начала наблюдения. Через 1 год отмечено достоверно более значимое уменьшение ООСЗ в группах пациентов, получавших ПФТ (2-й и 4-й), и SDAI в 4-й группе по сравнению с 1-й. Достоверных различий по динамике других показателей через год не было. Через 5 лет достоверно большее снижение ЧБС отмечалось в 3-й и 4-й группах, по сравнению с 1-й, ЧПС – в 4-й группе, по сравнению с 1-й и 2-й. Статистически значимо более выраженное снижение DAS28 было выявлено во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й, а в 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ) – по сравнению со 2-й (БПВП+ПФТ). Индекс SDAI более значимо снижался в 3-й и 4-й группах (БПВП+ГИБП и БПВП+ГИБП+ПФТ) по сравнению с 1-й (БПВП; табл. 3). ООСЗ после 5 лет терапии более значимо улучши-

Таблица 2 Динамика выраженности депрессии по MADRS и тревоги по HAM-A в зависимости от проводимой терапии, $M \pm m$

Показатель	БПВП (n=39)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=32)	БПВП+ГИБП+ПФТ (n=9)	p
	1	2	3	4	
MADRS:					
исходно	19,9±0,71	21,2±1,27	19,2±1,30	24,3±2,57	
через 1 год	20,7±1,13	15,0±1,60*	20,8±1,16	15,1±2,93*	
через 5 лет	19,8±1,44	7,43±1,25*	20,8±1,15	11,1±2,40*	$p_{1-2} < 0,001$
Δ_{5-1} MADRS	-0,69±0,99	-11,1±1,91	0,57±1,34	-12,6±2,77	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-3} < 0,001$
					$p_{3-4} < 0,001$
HAM-A:					
исходно	20,0±0,45	22,9±1,17	20,1±0,62	23,0±0,76	
через 1 год	17,2±0,74*	13,4±1,10*	16,4±0,81*	13,4±1,78*	
через 5 лет	17,6±0,94*	10,0±0,94*	14,6±0,97*	11,5±1,59*	$p_{1-2} = 0,001$
Δ_{5-1} HAM-A	-4,76±1,20	-11,5±1,61	-6,0±1,43	-10,3±1,96	$p_{1-4} = 0,035$
					$p_{2-3} = 0,014$

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

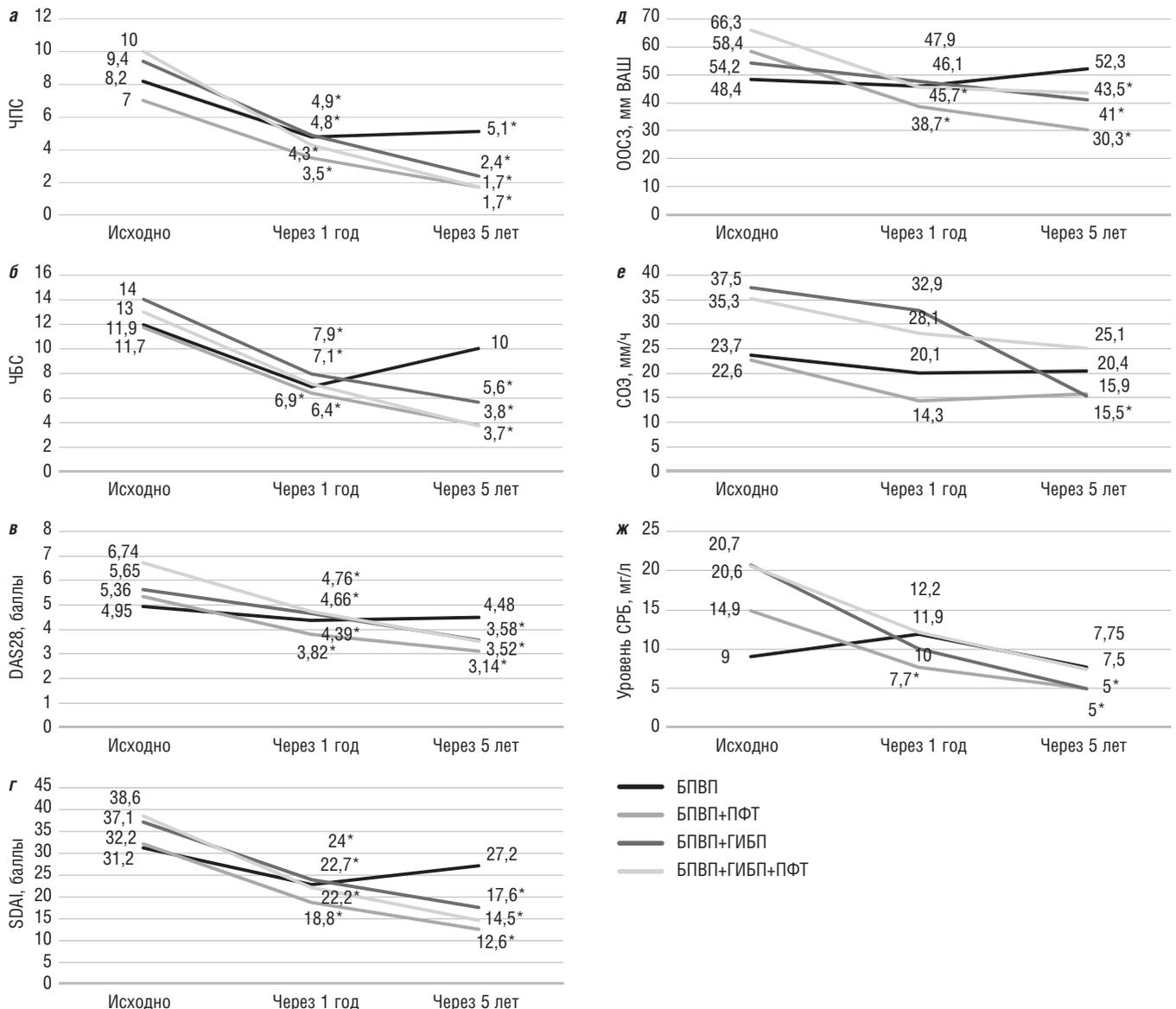


Рис. 2. Динамика показателей воспалительной активности в зависимости от проводимой терапии. *а* – ЧПС, *б* – ЧЭС, *в* – DAS28, *г* – SDAI, *д* – ООСЗ, *е* – СОЭ, *ж* – уровень СРБ. * – $p < 0,05$

лась во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й. СОЭ через 5 лет более значимо уменьшилась в группе БПВП+ГИБП (3-я) по сравнению с группами БПВП и БПВП+ПФТ (1-я и 2-я). В группе БПВП+ГИБП+ПФТ СОЭ также снизилась, но в связи с малой численностью группы статистически значимых различий не было. Уровень СРБ через год больше снизился в группах, получавших ПФТ, а через 5 лет – в 1-й, 3-й и 4-й группах, однако статистически значимых различий по данному показателю достигнуто не было.

Таким образом, назначение БПВП в сочетании с ГИБП или ПФТ обеспечивало более значительное снижение активности РА, чем применение БПВП без ГИБП и ПФТ.

Оценка эффективности терапии ревматоидного артрита

Эффективность терапии РА в группах была оценена через 1 год и 5 лет после начала наблюдения по динамике DAS28 и SDAI [17, 19].

Через 1 год хороший ответ по критериям EULAR наблюдался во всех группах со сходной частотой. Удовлетворительный ответ во 2-й группе (БПВП+ПФТ) отмечался почти вдвое чаще, чем в 1-й (БПВП). При этом неудовлетворительный ответ на терапию в 1-й (БПВП) и 3-й (БПВП+ГИБП) группах встречался значимо чаще, чем во 2-й (БПВП+ПФТ). **Через 5 лет** доля больных, у которых был получен хороший ответ, во 2-й и 3-й группах существенно возросла, в 4-й осталась прежней, а в 1-й, наоборот, снизилась. В 4-й группе (БПВП+ГИБП+ПФТ) все пациенты ответили на терапию хорошо или удовлетворительно. В 1-й группе неудовлетворительный ответ на терапию наблюдался достоверно чаще, чем во 2-й, 3-й и 4-й (табл. 4).

Ремиссии по DAS28 через год достигли 12 больных из 112 (10,7%), а через 5 лет – 19 из 83 (22,9%). В группе БПВП доля больных, достигших ремиссии, через 5 лет была в 3 раза меньше, чем через 1 год, в то время как в остальных группах она существенно возросла. Наибольший процент больных, достигших ремиссии через 5 лет, был в груп-

Таблица 3 Динамика показателей активности РА в зависимости от терапии за время наблюдения

Показатели	Через 1 год				p	Через 5 лет				p
	БПВП (n=31)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=29)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)		БПВП (n=24)	БПВП+ПФТ (n=29)	БПВП+ГИБП (n=21)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	
	1	2	3	4		1	2	3	4	
ЧБС, М±m	-3,2±1,2	-5,7±1,6	-7,0±1,9	-5,0±1,4	н/д	-2,7±1,5	-6,5±1,5	-8,2±1,8	-10,4±1,7	p ₁₋₃ =0,022 p ₁₋₄ =0,016
ЧПС, М±m	-1,9±0,8	-3,7±1,6	-5,5±1,7	-5,3±2,0	н/д	-3,4±1,5	-3,9±1,2	-6,6±1,3	-8,9±1,6	p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₄ =0,03
ООСЗ, мм, М±m	0,2±4,2	-17,3±3,9	-7,6±4,8	-24,7±12,9	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₄ =0,023	5,5±3,9	-25,8±4,4	-13,6±4,8	-24,1±10,7	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₄ =0,003
DAS28, М±m	-0,9±0,4	-1,7±0,4	-1,1±0,43	-1,7±0,7	н/д	-0,5±0,3	-1,6±0,3	-1,9±0,4	-2,9±0,6	p ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,021
SDAI, М±m	-6,3±2,0	-13,7±3,6	-15,2±4,3	-16,0±5,	p ₁₋₄ =0,046	-4,8±3,9	-15,2±3,7	-20,5±3,6	-25,2±3,9	p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ =0,006
СОЭ, мм/ч, М±m	-5,4±2,6	-4,8±2,4	-6,1±4,6	-8,7±6,7	н/д	-3,7±2,9	-7,1±6,0	-17,0±3,9	-10,0±10,3	p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,001
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-0,63 [-16,6; 7,55]	-6,0 [-15,5; -1,7]	-4,3 [-17,0; 1,3]	-11,6 [-37,8; -2,71]	н/д	-16,8 [-31,9; 2,4]	-3,3 [-18,6; 3,07]	-14,9 [-25,3; -0,3]	-8,36 [-38,8; 5,5]	н/д

пах БПВП+ПФТ (34,5%) и БПВП+ГИБП+ПФТ (33,3%), а наименьший – в группе БПВП (8,3%; см. табл. 4). Критериям ремиссии по ACR/EULAR 2011 г. (SDAI <3,3) после 1 года наблюдения удовлетворяли всего трое больных (2,7%), а после 5 лет – четверо (4,8%); все они относились к группе БПВП+ПФТ. Таким образом, эффективность терапии РА была значимо выше в группах, получающих БПВП и ГИБП в сочетании с ПФТ.

Необходимо отметить, что доля больных РА, получающих БПВП, в 1-й группе через год возросла на 13% (с 82 до 95%), но через 5 лет снизилась на 7% (до 88%). Во 2-й группе, т. е. на фоне успешной терапии РТДС, доля таких пациентов через год увеличилась на 18,7% (с 81,3 до 100%) и через 5 лет не изменилась. В 3-й группе, на фоне терапии ГИБП, доля пациентов, получающих БПВП, возросла на 11,6% (с 84,4 до 96%) через год и практически не изменилась (95%) через 5 лет. В 4-й группе, при сочетании ГИБП и ПФТ, БПВП принимали 89% больных при включении и через год, и 67% – через 5 лет (в данном случае снижение приема БПВП было обусловлено низкой активностью РА на фоне лечения ГИБП), т. е. ПФТ положительно влияла на приверженность больных лечению БПВП.

Обсуждение

РА является хроническим прогрессирующим заболеванием. Сохраняющаяся высокая активность РА сопряжена с ухудшением качества жизни больного, более высоким риском инвалидизации, худшим отдаленным прогнозом и более высокой стоимостью лечения. Наступление эры ГИБП дало возможность добиваться более высоких показателей эффективности терапии РА и замедлять его прогрессирование. Несмотря на это около трети пациентов с РА не отвечают на ГИБП [4]. Среди прочих предикторов плохого ответа на лечение РА в последние годы особое внимание уделяется ПР. В систематическом обзоре А.М. Rathbun и соавт. [8] обобщили имеющиеся к 2012 г. данные, касающиеся влияния депрессии на активность РА, приверженность лечению

и ответ на него. В качестве недостатков обзора авторы отметили малое количество (всего семь) публикаций на данную тему, которые они смогли включить в метаанализ. Во всех этих работах депрессия усугубляла как субъективные (ЧБС, ООСЗ), так и объективные (ЧПС) показатели, входящие в индексы активности РА, снижала приверженность терапии БПВП и ГИБП, тем самым ухудшая динамику активности РА и эффективность терапии. В недавней работе 2016 г. F. Matcham и соавт. [7] сделали те же выводы, а также показали, что депрессия снижает ответ на ГК у больных РА. Проведенное нами исследование также демонстрирует, что персистирующие ПР при отсутствии ПФТ способствуют менее значимому снижению индексов воспалительной активности РА, преимущественно за счет ЧБС и ООСЗ, а также уменьшают эффективность БПВП и ГИБП, которая оценивалась по критериям EULAR и динамике индекса SDAI. Негативное влияние ПР на эффективность лечения РА было зафиксировано и в работе Ch. Leblanc-Trudeau и соавт. [14], показавших, что пациенты с РА и персистирующей депрессией реже достигают ремиссии по SDAI после 12 мес терапии БПВП и/или ГИБП, чем больные без депрессии (соответственно 11,4 и 22,4%; p<0,05). При этом время достижения ремиссии у пациентов с депрессией увеличивается в среднем с 22,9 до 33,8 мес [14]. В нашем исследовании после 12 мес наблюдения пациенты с персистирующей депрессией ремиссии по SDAI не достигли вовсе, в то время как среди больных с успешно пролеченным ПР ремиссия была достигнута в 6,9% случаев. M. Fusama и соавт. [32] показали, что пациентам с РТДС не удается достичь ремиссии по SDAI даже при ЧБС, ЧПС и СРБ ≤1 за счет высоких значений ООСЗ больным (данный показатель также входит в SDAI).

Необходимо отметить, что публикаций, в которых динамика ПР и их влияние на исходы РА прослеживались бы более 2 лет, крайне мало. Наше исследование отличается от большинства работ, в частности тем, что длительность его составила 5 лет.

Таблица 4 Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 1 год и 5 лет после начала терапии, n (%)

Ответ на терапию	Через 1 год					Через 5 лет				
	БПВП (n=31)	БПВП+ПФТ (n=43)	БПВП+ГИБП (n=29)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	р	БПВП (n=24)	БПВП+ПФТ (n=29)	БПВП+ГИБП (n=21)	БПВП+ГИБП +ПФТ (n=9)	р
	1	2	3	4		1	2	3	4	
Хороший:										
по DAS28	3 (9,7)	9 (20,9)	5 (17,2)	3 (33,3)	н/д	1 (4,2)	12 (41,4)	6 (28,6)	3 (33,3)	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$
по SDAI	3 (9,7)	9 (20,9)	16 (55,2)	5 (55,6)	$p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$	6 (25,0)	7 (24,1)	11 (52,4)	8 (88,8)	$p_{1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$
Удовлетворительный:										
по DAS28	10 (32,3)	25 (58,1)	11 (37,9)	4 (44,4)	$p_{1-2} < 0,05$	7 (29,2)	14 (48,3)	10 (47,6)	6 (66,7)	н/д
по SDAI	8 (25,8)	25 (58,1)	4 (13,8)	2 (22,2)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$	4 (17,0)	19 (65,5)	5 (23,8)	1 (11,2)	$p_{1-2, 2-3, 2-4} < 0,01$
Отсутствует:										
по DAS28	18 (58,1)	9 (21,0)	13 (44,8)	2 (22,2)	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$	16 (66,7)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,01$
по SDAI	20 (64,5)	9 (21,0)	9 (31,0)	2 (22,2)	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$	14 (58,0)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,05$
Ремиссия:										
DAS28 <2,6	7 (22,6)	3 (6,9)	2 (6,8)	0	н/д	2 (8,3)	10 (34,5)	4 (19,0)	3 (33,3)	$p_{1-2} = 0,024$
SDAI <3,3	0	3 (6,9)	0	0	н/д	0	4 (13,8)	0	0	н/д

Несмотря на большой интерес и значимость проблемы ПР при РА, попыток провести исследование, направленное на изучение влияния их адекватной ПФТ на эффективность стандартной терапии РА, как ни парадоксально, не предпринималось, хотя большинство авторов отмечают необходимость проведения таких работ. Это особенно актуально, так как ПР, особенно РТДС, относятся к потенциально хорошо отвечающим на терапию состояниям. Известно, что около 70% пациентов с большим депрессивным расстройством отвечают на терапию антидепрессантами первой линии, у остальных, как правило, эффективен второй назначенный антидепрессант [33]. Известны два систематических обзора, посвященных анализу работ по применению антидепрессантов при РА [13, 34], в которых приводятся данные имеющихся к настоящему времени 13 исследований, проведенных с 1977 по 2008 г. Максимальное число больных РА в представленных работах – 94, длительность наблюдения варьировала от 1 нед до 6 мес. Как правило, в этих публикациях сравнивалось влияние разных антидепрессантов на выраженность депрессии и боли, показатели активности РА приводились только на момент включения и их динамика не оценивалась. Примечательно, что в некоторых работах пациенты не получали адекватную терапию РА БПВП, ни в одном из исследований не назначались ГИБП, а боль и активность РА оценивались разными методами. В связи с этим, а также принимая во внимание высокую вариабельность результатов и риск ошибки, авторы обоих обзоров не смогли определить, какой антидепрессант наиболее эффективен при РА. Между тем было отмечено положительное влияние антидепрессантов на выраженность депрессии и боли, и, более того, интенсивность боли уменьшалась только при снижении выраженности депрессии.

В нашем исследовании едва ли не впервые предпринята попытка оценить ближайшие (через 1 год) и отдаленные (через 5 лет) результаты стандартной терапии РА у больных с коморбидными ПР, получивших ПФТ или отказавшихся от ее назначения. Как показали результаты нашей работы, опубликованные ранее [31], и депрессивные,

и тревожные расстройства могут быть купированы при назначении индивидуально подобранных антидепрессантов и анксиолитиков и полностью регрессируют к концу первого года лечения. Без применения ПФТ депрессивные расстройства не регрессируют, что отмечено и в работах других авторов [13, 34], а выраженность тревожных расстройств уменьшается на фоне лечения БПВП и ГИБП. В настоящей работе мы оценивали влияние адекватного лечения ПР на исходы РА, что позволило нам уточнить вклад ПР в результат оценки активности и эффективности терапии РА БПВП и ГИБП.

Больные, прошедшие полноценный курс ПФТ и принимавшие БПВП, через год в 2 раза чаще достигали удовлетворительного ответа [58,1 и 32,3%, относительный риск (ОР) составлял 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,2–1,39; $p=0,024$] и в три раза реже не отвечали на терапию (21,0 и 58,1%, ОР=2,41; 95% ДИ 0,87–6,71; $p=0,001$) по критериям EULAR, чем пациенты, сравнимые по активности РА и получавшие БПВП, но отказавшиеся от ПФТ. Кроме того, пациенты с ПР, получавшие БПВП и ГИБП в течение года, вдвое чаще не отвечали на терапию, чем больные, получавшие только БПВП без ГИБП, но адекватно пролечившие ПР (44,8% против 21%; ОР=0,6; 95% ДИ 0,21–1,7; $p=0,029$). При назначении ПФТ пациентам, получавшим БПВП в сочетании с ГИБП, также отмечалось снижение доли больных, не ответивших на терапию, но величина этих различий не достигла уровня статистической значимости. После 5 лет наблюдения у пациентов с ПР, получавших только БПВП, вероятность отсутствия ответа на проводимую терапию РА была в 3,6 раза выше, по сравнению с больными, которым проводилась ПФТ (соответственно 66,7 и 10,4%; ОР=3,58; 95% ДИ 0,82–15,5; $p < 0,001$). Среди больных, получавших БПВП+ГИБП, хороший и удовлетворительный ответ на терапию РА при адекватном лечении ПР наблюдался в 1,3 раза чаще (100 и 76,2% соответственно; $p=0,14$), чем среди отказавшихся от ПФТ, однако различия были статистически не значимы в связи с малым количеством больных в группе

БПВП+ГИБП+ПФТ. Терапия БПВП+ГИБП была ожидаемо более эффективна, чем назначение БПВП без ГИБП – вероятность отсутствия ответа на лечение в группе БПВП+ГИБП была в 2,2 раза меньше (соответственно 23,8 и 66,7%; $OR=2,28$; 95% ДИ 0,61–8,51; $p=0,004$). Необходимо отметить, что улучшение ответа на лечение РА при адекватной терапии сопутствующих РТДС в нашем исследовании стало возможным преимущественно за счет более значимой положительной динамики субъективных компонентов индексов активности РА – ЧБС и ВАШ ООСЗ, – хотя нельзя не отметить схожую тенденцию и для ЧПС (см. табл. 3).

После первого года наблюдения частота ремиссии по DAS28 у пациентов, получавших и не получавших ПФТ, существенно не различалась. Через 5 лет в группе БПВП+ПФТ ремиссия наблюдалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП без ПФТ (соответственно 34,5 и 8,3%; $OR=1,79$; 95% ДИ 0,34–9,24; $p=0,024$). На фоне сочетанной терапии БПВП+ГИБП ремиссия у больных, получавших ПФТ, встречалась несколько чаще, чем без ПФТ (соответственно 33,3 и 19,0%; $OR=1,64$; 95%ДИ 0,28–9,57; $p=0,34$), но различия были статистически не значимы. Ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. достигли только пациенты, получавшие БПВП+ПФТ (6,9% – через год и 13,8% – через 5 лет). Таким образом, сочетание ПФТ и БПВП по эффективности значимо превосходит терапию БПВП без ПФТ и, по-видимому, может повысить эффективность терапии ГИБП. Однако малочисленность группы БПВП+ГИБП+ПФТ лимитирует нас в отношении возможности получения статистически значимых различий и доказательности преимущества именно такой комбинации.

В нашей работе показано положительное влияние успешной терапии ПР на приверженность больных лечению РА: если за первый год наблюдения доля больных, принимавших БПВП во всех группах, за исключением 4-й (БПВП+ГИБП+ПФТ), увеличилась примерно в равной степени (соответственно на 13% – в 1-й, на 18,7% – во 2-й и на 11,6% – в 3-й группе), то за последующие 4 года доля больных, принимающих БПВП, в 1-й группе уменьшилась на 7% (с 95 до 88%), в то время как в группе БПВП+ПФТ – осталась прежней (100%), что могло повлиять на динамику индексов активности и оценку эффективности лечения. В группах, где больные наряду с БПВП получали ГИБП, такой закономерности не было – в группе БПВП+ГИБП процент больных, принимавших БПВП через 5 лет, остался практически тем же, как и после первого года (95 и 96% соответственно), а в группе БПВП+ГИБП+ПФТ – снизился с 89 до 67%, что было обусловлено не плохой приверженностью лечению, а возможностью отмены БПВП за счет снижения активности РА.

Хотя в доступных источниках нам не удалось найти работ, оценивающих влияние адекватной терапии РТДС на исходы РА, внимания заслуживает многоцентровое РКИ, проведенное в США М.Ж. Катон и соавт. [15] на 214 больных с тяжелым СД и/или ИБС и сопутствующей депрессией. Испытуемые были распределены на две группы: 1) активной фармакотерапии соматической патологии и депрессии, 2) обычной терапии соматической патологии без лечения депрессии. Группу активной терапии постоянно мониторировали специально обученные медсестры под наблюдением мультидисциплинарной команды врачей (эндокринолога, семейного врача, нефро-

лога, психиатра и психолога), длительность исследования составила 12 мес. Авторы, сравнивая свои результаты с подобными работами, в которых не проводилась активная терапия депрессии, показали, что именно успешная ПФТ депрессии в сочетании с психотерапией позволяет статистически значимо улучшить исходы СД и ИБС. Это особенно важно в условиях страховой медицины, когда затраты на лечение пациентов с тремя хроническими заболеваниями и более (около 43% от общего числа больных) составляют свыше 80% бюджета страховых компаний. Интересно, что стоимость ведения каждого пациента в группе активной терапии в работе М.Ж. Катон и соавт. [15] составила 1224 доллара США в год.

Таким образом, результаты нашей работы в целом продемонстрировали положительное влияние адекватной терапии ПР на эффективность лечения РА. По всей вероятности, выявленная нами закономерность может объясняться несколькими факторами, в частности, патогенетической общностью между РА и депрессией. ПФТ, вероятно, может оказывать влияние на центральные механизмы регуляции воспалительного ответа (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему) и на продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкина 6), в том числе и за счет ингибирования Toll-like рецепторов 3, 7, 8 и 9 в синовиоцитах [35–37]. В свою очередь, эти изменения могут способствовать снижению активности воспаления и уменьшению боли [38]. Кроме того, на фоне регресса ПР улучшается качество жизни, повышается приверженность больных лечению. Не исключены и другие, еще не выясненные механизмы, объясняющие выявленную закономерность. Очевидно, необходимо дальнейшее, более детальное изучение этой проблемы с расширением группы и назначением ПФТ пациентам с РА, получающим ГИБП.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это небольшие размеры групп, особенно 4-й группы, вследствие чего велика вероятность статистической ошибки второго рода. Во-вторых, определенные ограничения накладывает отсутствие промежуточных контрольных точек между 1-м и 5-м годами наблюдения, поскольку к 5-му году большинство больных уже завершили курс лечения ГИБП и ПФТ. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала рандомизация пациентов по виду ГИБП и ПФТ, что было связано с рядом объективных причин, в том числе с местными особенностями фармобеспечения.

У нашего исследования есть также и ряд сильных сторон. В первую очередь, это наличие групп сравнения (отказавшихся от ПФТ) у пациентов, получающих стандартную терапию РА (БПВП и БПВП+ГИБП) в сочетании с ПФТ. Значительным преимуществом также является комплексный подход к диагностике ПР с применением полуструктурированного интервью, диагностических шкал и клинико-психологических методик, персонализированное назначение ПФТ, а также партнерский подход к ведению больных и длительный период наблюдения.

Заключение

Таким образом, при динамическом обследовании больных РА с выявленными при включении в исследование ПР через 1 год и 5 лет удовлетворительный и хороший ответ на терапию РА, а также ремиссия чаще встречались среди пациентов, которые помимо БПВП и ГИБП получали с хорошим эффектом антидепрессанты и нейрорепле-

ки. Эффективность проводимой терапии была сопоставима у пациентов, получавших ГИБП и БПВП в сочетании с ПФТ, что может быть обусловлено как улучшением комплаентности пациентов с адекватно пролеченными ПР, так и непосредственно противовоспалительным эффектом антидепрессантов.

Персонализированный подход к назначению антидепрессантов, учитывающий диапазон РТДС, не только позволил достичь стойкого регресса симптомов РТДС, но и помог избежать неблагоприятных реакций на фоне ПФТ и позитивно повлиять на течение РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich K. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
- Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1102-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210711
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Wijbrandts CA. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*. July 2017;92(7):1129-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.05.00
- Kekow J, Moos R, Khandker R, et al. Improvements in patients reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate to severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50:401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
- Cabrera-Marroquin R, Contreras-Yanez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):904-13.
- Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):268-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
- Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:2136-48. doi: 10.1093/rheumatology/ket169
- Watađ A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from real-life data. *J Affect Disord*. 2017;213:30-4. doi: 10.1016/j.jad.2017.02.007
- Hanly JG, Omissade A, Su Li, et al. Cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis assessed by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1478-86. doi: 10.1002/art.27404
- Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar 28. doi: 10.1002/acr.23243
- Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein ChN, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. J Clin Rheumatol*. 2017;23(8):425-34. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489
- Leblanc-Trudeau C, Dobkin PL, Carrier N, et al. Depressive symptoms predict future simple disease activity index scores and simple disease activity index remission in a prospective cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2205-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev272
- Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 2010 Dec 30;363(27):2611-20. doi: 10.1056/NEJMoa1003955
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ)].
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-65 [Amirdzhanova VN, Kojlubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the Russian version HAQ. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-65 (In Russ)].
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40. doi: 10.1002/art.1780390105
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573-86. doi: 10.1002/art.30129
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Montgomery SA, Asberg MA. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
- Лурья АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Lurija AP. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962 (In Russ)].

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

25. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonskii BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevanii* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev; 1988. (In Russ)].
26. ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 1983. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349.6544
27. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962 [Zeigarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962 (In Russ)].
28. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. Москва; 1995. С.127-30 [Prostye analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. Moscow; 1995. P. 127–30 (In Russ)].
29. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshtein SYa. *Ekspperimental'nye metodiki patopsikologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinical practice]. Moscow; 2004. (In Russ)].
30. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
31. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Влияние синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и психофармакологической терапии на динамику психических расстройств у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):393-402 [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Effects of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents, and psychopharmacotherapy on the mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):393-402 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-393-402
32. Fusama M, Miura Y, Yukioka K, et al. Psychological state is related to the remission of the Boolean-based definition of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep;25(5):679-82. doi: 10.3109/14397595.2015.1008955
33. Depression Guideline Panel. Depression in primary care: volume 2. Treatment of major depression. Clinical practice guideline, number 5. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 1993.
34. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2012 Sep;90 Suppl:21-7. doi: 10.3899/jrheum.120338
35. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. Клиническая медицина. 2014;(1):12-21 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Krasnov VN, Nasonov EL. Clinical and pathogenetic associations between immuno-inflammatory rheumatic diseases and mental disorders. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(1):12-21 (In Russ.)].
36. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):261-6 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DJ, Seravina OF, et al. Proinflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-14986
37. Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, et al. Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):683-93. doi: 10.1002/art.27304
38. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Герасимов АН и др. Факторы, влияющие на восприятие боли при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2013;(3):54-61 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, Gerasimov AN, et al. Factors affecting the perception of pain in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013;(3):54-61 (In Russ.)].

Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА)

Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Кириллова И.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, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгения Иннокентьевна Маркелова; evgenia.i.m@yandex.ru

Contact: Evgenia Markelova; evgenia.i.m@yandex.ru

Поступила 22.09.17

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются одной из самых распространенных причин смерти пациентов с псориатическим артритом (ПсА). Увеличение риска ССО при ПсА обусловлено сочетанием традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и едиными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе ПсА и атеросклероза.

Цель исследования – оценить распространенность ТФР ССЗ, субклинического атеросклероза, коронарного кальциноза у молодых больных ранним периферическим ПсА.

Материал и методы. В исследование включено 25 больных ранним ПсА (13 мужчин, 12 женщин), принимавших участие в исследовании РЕМАРКА. Медиана возраста – 36 [27; 46] лет, длительности ПсА – 5 [3; 7] мес, длительности ПС – 13 [9; 84] мес, DAS – 3,8 [3,4; 5,4].

Всем больным проведена оценка ТФР ССЗ, выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий (СА), оценка кальциноза коронарных артерий (ККА) с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), эхокардиографии (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Результаты и обсуждение. У больных ранним ПсА выявлены следующие ТФР ССЗ: артериальная гипертензия – у 11 (44%), абдоминальное ожирение – у 14 (56%), курение – у 16 (64%), отягощенная наследственность по ССЗ – у 6 (24%), менопауза – у 5 (20%), дислипидемия – у 14 (56%) человек. Один ТФР у выявлен у 7 (28%), два – у 6 (24%), три – у 2 (8%), четыре – у 4 (16%), пять – у 6 (24%) человек. Сочетание трех и более ТФР ССЗ обнаружено у 12 (48%) пациентов.

По результатам расчета десятилетнего суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) к группе низкого риска отнесено 17 (68%), умеренного – 6 (24%), высокого – 1 (4%), очень высокого – 1 (4%) человек с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. Анализ связи между активностью ПсА и уровнем суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) не выявил достоверных различий. Так, у пациентов с умеренной активностью ПсА низкий коронарный риск встречался в 7 (70%), умеренный – в 2 (20%), высокий – в 1 (10%) случае. У пациентов с высокой активностью ПсА низкий коронарный риск встречался в 10 (66,7%), умеренный – в 4 (26,6%), очень высокий риск – в 1 (6,7%) случае.

При проведении УЗДГ СА атеросклеротические бляшки (АТБ) выявлены у 8 (32%), увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) >0,9 мм – также у 8 (32%) больных. По данным МСКТ, признаки ККА были у 4 (16%) пациентов.

Обнаружена корреляция значений ТКИМ с уровнями липопротеидов низкой плотности ($R=0,48$; $p=0,03$), общего холестерина ($R=0,53$; $p=0,01$), систолическим артериальным давлением ($R=0,59$; $p=0,02$), наличием абдоминального ожирения ($R=0,64$; $p=0,001$); обратная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности и С-реактивного белка ($R=-0,52$; $p=0,03$).

Заключение. У молодых больных ПсА уже на ранней стадии заболевания отмечаются высокая распространенность ТФР ССЗ, атеросклеротические изменения СА и признаки ККА при относительно низких значениях суммарного коронарного риска по шкале SCORE, что может косвенно указывать на участие хронического воспаления в развитии атеросклероза.

Ключевые слова: псориатический артрит; традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний; толщина комплекса интима–медиа; кальциноз коронарных артерий.

Для ссылки: Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ и др. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):184–188.

THE PREVALENCE OF TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, SUBCLINICAL CAROTID ATHEROSCLEROSIS, CORONARY ARTERY CALCIFICATION IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (A REMARCA STUDY)

Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu., Kirillova I.G.

Cardiovascular events (CVEs) are one of the most common causes of death in patients with psoriatic arthritis (PsA). The increased risk of CVEs in PsA is due to a combination of traditional cardiovascular risk factors (TCVRFs) and common inflammatory mechanisms underlying PsA and atherosclerosis.

Objective: to estimate the prevalence of TCVRFs, subclinical atherosclerosis, and coronary artery calcification in young patients with early peripheral PsA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 25 patients (13 men, 12 women) with early PsA, who had participated in the REMARCA study. Their median age was 36 [27; 46] years; the duration of PsA and psoriasis was 5 [3; 7] and 13 [9; 84] months, respectively; DAS was 3.8 [3.4; 5.4].

All the patients underwent assessment of TCVRFs, Doppler ultrasound (DUS) of the carotid arteries (CA), evaluation of CA calcification (CAC) using multislice computed tomography (MSCT) and echocardiography, as well as 24-hour blood pressure monitoring.

Results and discussion. The patients with early PsA were found to have the following TCVRFs: hypertension in 11 (44%), abdominal obesity in 14 (56%), smoking in 16 (64%), a family history of cardiovascular disease in 6 (24%), menopause in 5 (20%), and dyslipidemia in 14 (56%). There was one TCVRF in 7 (28%), two TCVRFs in 6 (24%), three TCVRFs in 2 (8%), four TCVRFs in 4 (16%), and five TCVRFs in 6 (24%). A combination of three or more TCVRFs was found in 12 (48%) patients.

Calculation of ten-year total coronary risk scores identified low [17 (68%)], moderate [6 (24%)], high [1 (4%)], and very high [1 (4%)] risk groups among the patients with a history of acute cerebrovascular accident. Analysis of the relationship between PsA activity and total coronary risk scores revealed no significant differences. Thus, the patients with moderate PsA activity showed low, moderate, and high coronary risks in 7 (70%), 2 (20%), and 1 (10%) cases, respectively. Those with high PsA activity had low, moderate, high, and very high risks in 10 (66.7%), 4 (26.6%), and 1 (6.7%) cases, respectively. CA DUS revealed atherosclerotic plaques (ASPs) in 8 (32%) patients and increased CA intima-media thickness (IMT) values of >0.9 mm in 8 (32%). MSCT showed signs of CAC in 4 (16%) patients.

There was a correlation of IMT values with low-density lipoprotein ($r = 0.48$; $p = 0.03$), total cholesterol ($r = 0.53$; $p = 0.01$), systolic blood pressure levels ($r = 0.59$; $p = 0.02$), and abdominal obesity ($r = 0.64$; $p = 0.001$) and an inverse correlation between high-density lipoproteins and C-reactive protein levels ($r = -0.52$; $p = 0.03$).

Young patients with PsA with early-stage disease have a high prevalence of TCVRFs, CA atherosclerotic changes, and CAC signs with relatively low total coronary risk scores, which may indirectly suggest that chronic inflammation is involved in the development of atherosclerosis.

Keywords: psoriatic arthritis; traditional cardiovascular risk factors; intima-media thickness; coronary artery calcification.

For reference: Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, et al. The prevalence of traditional cardiovascular risk factors, subclinical carotid atherosclerosis, coronary artery calcification in patients with early psoriatic arthritis (a REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):184-188 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-184-188

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает ведущее место в структуре общей смертности в мире [1]. В то же время известно, что больные псориатическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии в сравнении с общей популяцией [2]. По данным метаанализа, выполненного на основании 11 крупных исследований, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная заболеваемость была выше соответственно на 43 и 22% у пациентов с ПсА в сравнении с контрольной группой [3]. О. Ahlehoff и соавт. [4] показали: сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность повышены у больных псориазом (Пс) и ПсА и сопоставимы с таковыми при сахарном диабете (СД). Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у данной категории больных обусловлены высокой встречаемостью традиционных факторов риска (ТФР), таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, СД, гиподинамия, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез, метаболический синдром [5–7].

В то же время существуют исследования, продемонстрировавшие, что у лиц с ПсА без сердечно-сосудистых ТФР и клинически очевидных ССЗ имела место высокая распространенность субклинического атеросклероза в виде увеличения толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) [8, 9]. В настоящее время признается, что атеросклероз – основной процесс, приводящий к сердечно-сосудистым событиям, – связан с хроническим сосудистым воспалением, которое обусловлено взаимодействием между иммунными механизмами и метаболическими нарушениями в пределах сосудистой стенки [10, 11]. Системное воспаление при ПсА способствует развитию инсулинорезистентности, оксидативного стресса с образованием активных форм кислорода, эндотелиальной дисфункции и, следовательно, возникновению атеросклероза [8, 12, 13].

Эти данные позволяют предположить, что пациенты с высоким уровнем маркеров воспаления, которые встречаются при тяжелых формах Пс и ПсА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [3]. В настоящее время мало работ посвящено проблеме оценки кардиоваскулярного риска у пациентов с ранним ПсА. В частности, F.C. Egnste и соавт. [6] показали, что у молодых больных с ранним ПсА распространенность сердечно-сосудистых ТФР была выше, чем у лиц без ПсА.

Целью нашего исследования являлась оценка распространенности ТФР ССЗ, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним периферическим ПсА.

Материал и методы

В исследование включено 25 больных ранним периферическим ПсА (13 мужчин, 12 женщин), в период с октября 2013 г. по февраль 2014 г., принимавших участие в исследовании РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологической терапии при Ранних активных Артритах). Включались пациенты с длительностью ПсА до 2 лет, возраст – от 18 до 60 лет. Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста составляли 36 [27; 46] лет, длительности ПсА – 5 [3; 7] мес, длительности Пс – 13 [9; 84] мес, DAS – 3,8 [3,4; 5,4]. Диагноз ПсА устанавливался на основании критериев CASPAR [14]. Активность ПсА оценивалась по индексу DAS. Подсчет производили по формуле:

$$DAS = 0,54 \cdot \sqrt{(IP) + 0,065 \cdot (ЧПС) + 0,330 \cdot \ln(COЭ) + 0,0072 \cdot (OЗП)},$$

где IP – индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, COЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), OЗП – оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале в миллиметрах.

Пороговые значения DAS для определения активности ПсА: высокая активность – $DAS > 3,7$, умеренная – $3,7 \geq DAS > 2,4$, низкая – $DAS \leq 2,4$ [15].

У пациентов определялись следующие антропометрические параметры: рост, массу тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле [отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$)]. Диагностика ожирения и определение его степени осуществлялись по ИМТ в соответствии с рекомендациями: ИМТ от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ расценивался как нормальный, от 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ соответствовал избыточной массе тела, $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожирению [16]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [17].

Проводилась оценка ТФР развития ССЗ, таких как АГ, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, СД, гиподинамия, дислипидемия [повышение уровня общего холестерина (ОХС) $>5,0$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л, триглицеридов (ТГ) $>1,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) <1,2 ммоль/л у женщин и <1,0 ммоль/л у мужчин], и рассчитывался десятилетний суммарный коронарный риск по шкале SCORE, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013) [17].

С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сонных артерий (СА). Исследование проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали ТКИМ >0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АТБ) в СА являлось локальное увеличение ТКИМ СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или увеличения ТКИМ СА >1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [18].

Для выявления кальциноза коронарных артерий (ККА) всем больным проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий на 32-спиральном компьютерном томографе (GE LightSpeed VST Pro 32, США). Расчет кальциевого индекса (КИ) проводился по стандартной методике Агатстона. Минимальному кальцинозу соответствуют значения КИ 1–10 единиц, незначительному – 11–100 единиц, умеренному – 101–400 единиц, выраженному – >400 единиц, при отсутствии кальциноза КИ – 0 единиц [19].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено с помощью портативной системы BPLab (Россия).

Всем больным выполнялись клинические, биохимические анализы крови с оценкой липидного профиля стандартными методами. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе BNProSpec.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции (R) и значением p. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Умеренная активность ПсА выявлена у 10 (40%) и высокая – у 15 (60%) пациентов, медиана DAS – 3,8 [3,4; 5,4]. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице.

Оценка ТФР развития ССЗ показала, что у всех больных ранним ПсА встречалось от одного до пяти ТФР: один выявлен у 7 (28%), два – у 6 (24%), три – у 2 (8%), четыре – у 4 (16%), пять – у 6 (24%) человек. Чаще встречались: курение – у 16 (64%), АО – у 14 (56%), дислипидемия – у 14 (56%), АГ – у 11 (44%) человек; реже менопауза – у 5 (20%) и отягощенный семейный анамнез по ССЗ – у 6 (24%) человек (рис. 1).

По результатам расчета десятилетнего суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) к группе низкого риска отнесено 17 (68%), умеренного – 6 (24%), высокого – 1 (4%), очень высокого – 1 (4%) больного с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Анализ связи между активностью ПсА и уровнем суммарного коронарного риска (по шкале SCORE) не выявил достоверных различий. Так, при умеренной активности ПсА низкий коронарный риск встречался у 7 (70%), умеренный – у 2 (20%), высокий – у 1 (10%) больного. При высокой активности ПсА низкий коронарный риск встречался у 10 (66,7%), умеренный – у 4 (26,6%), очень высокий риск – у 1 (6,7%) пациента.

При проведении УЗДГ СА увеличение ТКИМ >0,9 мм обнаружено у 8 (32%), АТБ – также у 8 (32%) пациентов. У 6 (24%) больных увеличение ТКИМ сопровождалось наличием АТБ, у 2 (8%) было только увеличение ТКИМ без АТБ (рис. 2).

По данным МСКТ коронарных артерий ККА выявлен у 4 (16%) пациентов. У одного из них отмечались минимальные признаки ККА, еще у одного – незначительные и у двух – умеренные (рис. 3).

Частота увеличения ТКИМ >0,9 мм и АТБ у пациентов с высокой и умеренной активностью ПсА существенно не различалась и составляла соответственно: 33,3% (n=5) и 30% (n=3), 33,3% (n=5) и 30% (n=3).

Клинико-лабораторная характеристика больных ПсА

Показатели	Значения
Длительность ПсА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 7]
Длительность Пс, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	13 [9; 84]
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 15]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 13]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [17; 30]
ИР, Me [25-й; 75-й перцентили]	15 [11; 29]
DAS, Me [25-й; 75-й перцентили]	
Активность ПсА, n (%):	3,8 [3,4; 5,4]
умеренная	10 (40)
высокая	15 (60)
Нарушение липидного профиля, n (%)	14 (56)

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов.

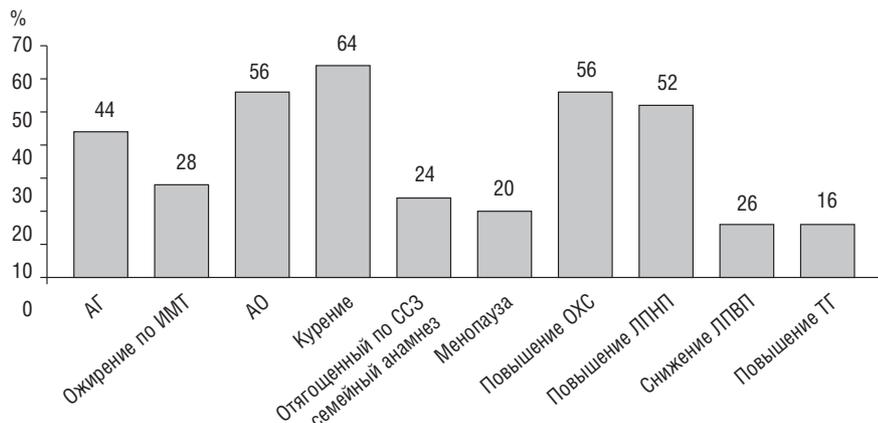


Рис. 1. Частота ТФР ССЗ у больных ранним ПсА

ТКИМ коррелировала с уровнем ЛПВП ($R=0,48$; $p=0,03$), ОХ ($R=0,53$; $p=0,01$), систолического артериального давления ($R=0,59$; $p=0,02$), наличием АО ($R=0,64$; $p=0,001$). Также обнаружена обратная связь между уровнями ЛПВП и СРБ ($R=-0,52$; $p=0,03$; рис. 4).

У одной пациентки, 56 лет, включенной в наше исследование, в анамнезе было ОНМК в возрасте 43 лет, на фоне АГ; эти заболевания были диагностированы до дебюта Пс и ПсА. На момент обследования активность ПсА была высокая ($DAS=6,09$), выявлялись увеличение ТКИМ и АТБ в СА, что позволяет ее отнести к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Обсуждение

По результатам нашего исследования у всех больных ранним ПсА выявлены ТФР ССЗ, при этом почти у половины зарегистрировано сочетание трех и более ТФР ССЗ.

У пациентов с длительным анамнезом ПсА отмечается высокая распространенность ТФР ССЗ, которые рассматриваются как причина развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у данной категории больных [5–7].

Однако в нашем исследовании, после расчета десятилетнего суммарного коронарного риска по шкале SCORE, к группе низкого и умеренного риска отнесено 68 и 24% пациентов соответственно, высокого – только 4% обследованных. Одна больная, с наличием в анамнезе ОНМК, отнесена к группе очень высокого риска. В настоящее время опубликованы работы, в которых показано, что шкалы, используемые для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, могут недооценить его степень у пациентов с хроническими артритами, в том числе ПсА [6, 20]. Это обусловлено тем, что хроническое системное воспаление может приводить к эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу и другим неблагоприятным эффектам, что не учитывается при подсчете по шкале SCORE [20, 21].

Отмечается высокая распространенность субклинического атеросклероза у больных ПсА без ТФР [8]. По нашим данным, увеличение ТКИМ выявлено у 32% и АТБ также у 32% пациентов. У 4 (16%) пациентов выявлен ККА по данным МСКТ коронарных артерий. В то же время у большинства наших больных Пс предшествовал развитию артрита. Считается, что Пс может быть независимым фактором риска угрожающих жизни осложнений атеросклероза, включая инфаркт миокарда, ОНМК и внезапную сердечно-сосудистую смерть [22]. Недавние исследования показали, что у больных Пс, по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, выявляются признаки сосудистого воспаления, которое не ассоциировалось с ТФР, но было связано с тяжестью Пс [23]. Обнаруженные у наших больных признаки атеросклероза СА и ККА по данным МСКТ могут косвенно указывать на участие хронического воспаления и Пс в развитии и прогрессировании атеросклероза.

Однако нельзя исключать и влияние ТФР ССЗ, которые расцениваются как очевидная и доказанная причина развития атеросклероза [1]. Нами выявлена ассоциация между ТФР ССЗ, такими как повышенный уровень ОХ, ЛПНП, систолического артериального давления, АО и увеличением ТКИМ, а также между снижением уровня ЛПВП и повышением содержания маркера воспаления – СРБ.

Самый мощный ТФР при оценке 5- или 10-летнего риска ССЗ – возраст. Как следствие, все стандартные калькуляторы сердечно-сосудистого риска показывают, что лица моложе 50 имеют низкий риск, независимо от основных факторов. Однако некоторые молодые люди, при очень высоком относительном риске по сравнению с лицами подобного возраста, могут иметь высокий риск, и у них с большей вероятностью разовьются ССЗ в раннем возрасте.

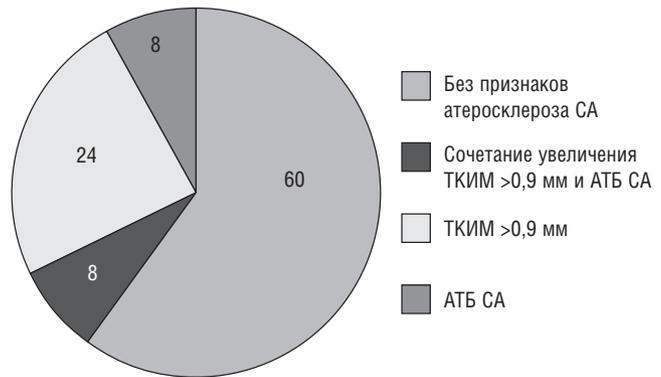


Рис. 2. Частота АТБ и увеличения ТКИМ у больных ранним ПсА по данным УЗИ СА, %

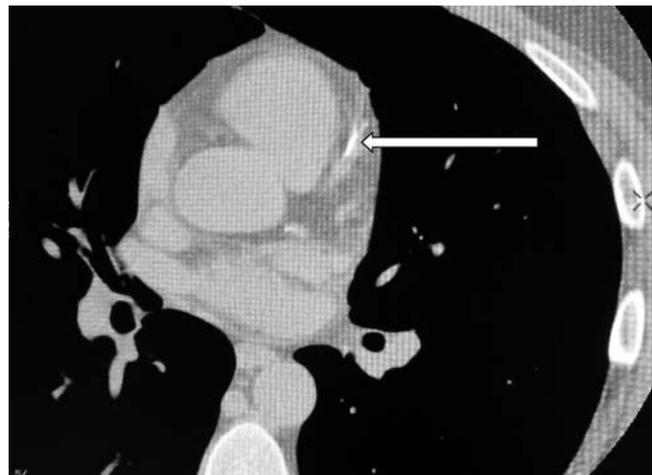


Рис. 3. Умеренный ККА по данным МСКТ у больного ПсА 38 лет с низким риском по шкале SCORE ($SCORE=0,55$). Кальциноз передней нисходящей артерии (указан стрелкой; кальциевый индекс составляет 177 единиц)

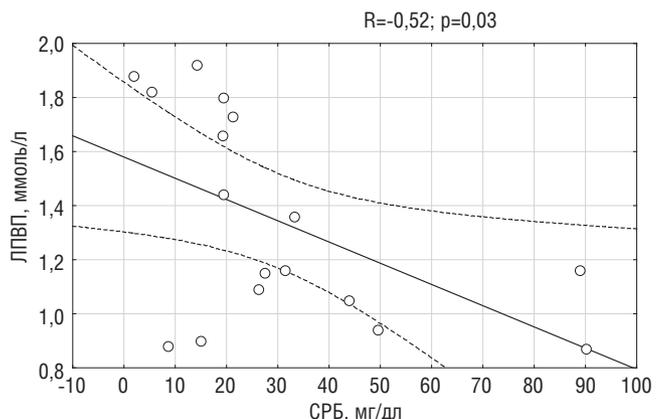


Рис. 4. Корреляция между уровнями ЛПВП и СРБ

те и могут преждевременно произойти фатальные сердечно-сосудистые события [1]. В наше исследование включена одна пациентка, перенесшая ОНМК в молодом возрасте (43 года), на фоне АГ, за 6 лет до дебюта Пс и за 11 лет до дебюта ПсА. Таким образом, можно предположить, что свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных ПсА вносят как ТФР ССЗ, так и воспаление.

Большинство исследований указывает на высокий сердечно-сосудистый риск у больных ПсА, сопоставимый с уровнем риска при ревматоидном артрите, подчеркивая необходимость серьезной его оценки в обоих случаях [24]. Целесообразны дальнейшие исследования, чтобы оценить, как повлияют подавление воспаления и модификация

ТФР на частоту развития ССЗ. Необходима также разработка специализированных шкал оценки сердечно-сосудистого риска для больных ПсА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.010
3. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):67-74. doi: 10.1002/acr.22926
4. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-57. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x
5. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology*. 2008;47:718-23. doi: 10.1093/rheumatology/ken090
6. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):1015-21. doi: 10.1002/acr.22536
7. Маркелова ЕИ, Коротаева ТВ, Новикова ДС и др. Распространенность метаболического синдрома у больных псориазическим артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):20-5 [Markelova EI, Korotaeva TV, Novikova DS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: Its association with inflammation and subclinical atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):20-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-20-24
8. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Care Res*. 2007;57(6):1074-80. doi: 10.1002/art.22884
9. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:203-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.09.001
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
11. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. doi: 10.1038/nm.2538
12. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):287-93. doi: 10.1002/art.22530
13. 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;16(4):R161. doi: 10.1186/ar4676
14. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2069-70.
15. Coates LC, Franssen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: aproposed objecti vetarget for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
16. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894(i-xii):1-253.
17. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
18. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 Прил. 2):1-64 [National recommendations for cardiovascular prophylaxis. Committee of experts of the Russian Cardiological Society. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6 Suppl 2):1-64 (In Russ.)].
19. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JACC*. 1990;15:827-32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T
20. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:171-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2fd
21. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
22. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009;160:1048-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09020.x
23. Naik HB, Natarajan B, Ahlman MA, et al. Severity of Psoriasis Associates With Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2667-76. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306460
24. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):211-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201194

Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом

Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева;
oxi-69@mail.ru

Contact: Oksana Rumyantseva;
oxi-69@mail.ru

Поступила 05.12.17

Этанерцепт (ЭТЦ) – растворимый рецептор фактора некроза опухоли α (ФНО α), зарегистрирован в Российской Федерации для лечения спондилоартритов в 2009 г. К настоящему времени получены результаты длительного лечения этим препаратом у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость длительной терапии ЭТЦ у больных АС.

Материал и методы. В наблюдение включены 60 пациентов с достоверным диагнозом АС (Нью-Йоркские критерии 1984 г.) и/или аксиальным спондилоартритом (критерии ASAS 2009 г.), высокой активностью (BASDAI >4), которые получали длительную (не менее года) регулярную терапию ЭТЦ в дозе 50 мг в неделю подкожно. Оценка эффекта проводилась по критериям ASAS.

Результаты и обсуждение. ЭТЦ был первым ингибитором ФНО α у 29 (48%) больных; у 22 (76%) из них достигнута частичная ремиссия, у 7 (24%) – улучшение по критериям ASAS40. У одного больного наблюдалась гепатотоксичность (повышение уровня аланинаминотрансферазы до 72 ед/л), в связи с чем препарат был отменен. У 31 больного (52%) было переключение на ЭТЦ после инфликсимаба (n=24) или адалимумаба (n=7) в связи с их плохой переносимостью и/или потерей эффекта. При этом ЭТЦ стал вторым анти-ФНО-препаратом у 21 больного (35%) и третьим – у 10 (17%) больных. На фоне терапии у 21 больного (68%), переключенного на ЭТЦ, отмечено улучшение по ASAS40, у 9 (29%) – частичная ремиссия. Недостаточный эффект препарата отмечался только у одного больного (3%), у которого ЭТЦ был третьим ингибитором ФНО α . Переносимость ЭТЦ после переключения с моноклональных антител (мАТ) к ФНО α была в целом удовлетворительной. У трех больных развился псориаз *de novo*, потребовавший отмены терапии у одного больного; у одного пациента впервые развился увеит. У одной больной АС, ассоциированной с болезнью Крона с потерей эффекта мАТ, ЭТЦ стал третьим анти-ФНО-препаратом, на фоне терапии которым обострения болезни Крона не наблюдалось. У 8 больных, у которых лечение ЭТЦ начато в возрасте 60 лет и старше, препарат был высокоэффективен: у 6 (75%) – достигнута частичная ремиссия, у 2 (25%) – улучшение по ASAS40 – и хорошо переносился. У 9 больных с туберкулезом в анамнезе и/или латентным туберкулезом на фоне терапии ЭТЦ обострений туберкулеза не наблюдалось.

Выводы. На фоне регулярной терапии ЭТЦ более чем у половины больных (52%) достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с мАТ (29%). Отмена ЭТЦ из-за нежелательных явлений потребовалась только у 2 (3%) больных. ЭТЦ может быть препаратом выбора у пожилых больных и у пациентов с отягощенным анамнезом по туберкулезу.

Ключевые слова: этанерцепт; анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; ремиссия.

Для ссылки: Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):189-195.

CLINICAL EXPERIENCE WITH ETANERCEPT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Rumyantseva O.A., Bochkova A.G., Urumova M.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Etanercept (ETC), a soluble tumor necrosis factor- α (TNF- α) receptor, was registered for the treatment of spondyloarthritis in the Russian Federation in 2009. By now, results of prolonged treatment with this drug have been obtained in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Objective: to evaluate the efficiency and tolerability of long-term therapy with ETC in patients with AS.

Subjects and methods. The follow-up included 60 patients with a documented diagnosis of AS (the 1984 New York criteria) and/or axial spondyloarthritis (the 2009 ASAS criteria), high activity (BASDAI >4), who received long-term (at least a year) regular therapy with subcutaneous ETC 50 mg weekly. Its effect was evaluated using the ASAS criteria.

Results and discussion. ETC was the first TNF- α inhibitor used in 29 (48%) patients, including 22 (76%) patients who achieved partial remission; 7 (24%) patients who showed ASAS40 improvement. One patient was observed to have hepatotoxicity (alanine aminotransferase elevation to 72 U/l), therefore the drug was discontinued. 31 (52%) patients were switched to ETC after infliximab (n=24) or adalimumab (n=7) due to their poor tolerance and/or loss of effect. At the same time, ETC became the second anti-TNF- α drug in 21 (35%) patients and the third one in 10 (17%).

During the therapy, 21 (68%) patients switched to ETC were noted to have ASAS40 improvement; 9 (29%) patients had partial remission. The insufficient effect of the drug was observed only in one patient (3%), in whom ETC was the third TNF- α inhibitor. The tolerability of ETC was generally satisfactory after switching from anti-TNF- α monoclonal antibodies (mAbs). Three patients developed *de novo* psoriasis that required therapy discontinuation in one patient; another male patient developed uveitis for the first time. In one female patient with AS associated with Crohn's disease with loss of mAb effect, ETC became the third anti-TNF- α drug, during therapy with which there was no exacerbation of Crohn's disease. The drug was well tolerated and highly effective in 8 patients, in whom ETC treatment was initiated at the age of 60 years and older: 6 (75%) achieved partial remission, 2 (25%) had ASAS40 improvement.

Nine patients with previous and/or latent tuberculosis had no exacerbation of this disease during ETC therapy.

Conclusion. During regular therapy with ETC, more than half of patients (52%) achieved partial remission according to the ASAS criteria, while this was more frequently achieved when the drug was used for the first time (76%) than when mAbs were switched to ETC (29%). Discontinuation of the latter due to adverse events was required only in 2 (3%) patients.

Keywords: etanercept; ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; remission.

For reference: Rumyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):189-195 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-189-195

Появление ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно улучшило прогноз и качество жизни больных со спондилоартритами (СпА). Зарубежный опыт применения этанерцепта (ЭТЦ) у больных СпА примерно такой же, как и инфликсимаба (ИНФ), первые публикации датируются 2003 г. [1]. В России препарат зарегистрирован для лечения АС только в 2009 г. В работе J.C. Davis и соавт. [2] было показано, что стойкий ответ по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS) на фоне терапии ЭТЦ сохранялся в течение 4 лет, причем частичная ремиссия наблюдалась у 44% пациентов, 40% улучшение по критериям ASAS и 50% снижение BASDAI получено у 69% пациентов [2]. Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ЭТЦ у больных АС, начавшееся в 2005 г. в Германии, продолжается свыше 10 лет, при этом более 7 лет терапию получали 62% больных (16 из 26), у трети из них сохранялась клиническая ремиссия, у 44% – низкая активность анкилозирующего спондилита (АС) [3]. ЭТЦ, в отличие от моноклональных антител (мАТ), стабильно снижает активность заболевания даже при возобновлении терапии после годовичного перерыва [4], что может быть связано с более низкой, по сравнению с мАТ, выработкой антинейтрализующих антител [5]. Переключение на ЭТЦ может быть хорошим терапевтическим выбором для пациентов с неэффективностью или непереносимостью мАТ, так как он восстанавливает клинический ответ у большинства пациентов и хорошо переносится [6].

По данным Британского общества ревматологов, ЭТЦ является наиболее безопасным препаратом, по сравнению с мАТ, в отношении риска развития внутриклеточных бактериальных инфекций, включая туберкулез [7]. Короткий период полувыведения препарата обуславливает его неспособность влиять на туберкулезную гранулему и высвобождать микобактерию. Поэтому у больных активным СпА ЭТЦ является препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или у пациентов с положительным Диаскинтестом [8].

ЭТЦ, как наиболее безопасный препарат из группы анти-ФНО, разрешен к применению у детей с 2 лет с ювенильным идиопатическим полиартритом и у детей с 6 лет с хроническим тяжелым псориазом. ЭТЦ представляет собой растворимый человеческий рецептор к ФНО, возможно, поэтому переносимость ЭТЦ несколько лучше по сравнению с мАТ к ФНО. Известно, что с возрастом пациентов с ревматическими заболеваниями коморбидность нарастает, что вызывает определенные трудности при лечении пожилых больных АС ингибиторами ФНО α , при этом может обсуждаться предпочтительное назначение ЭТЦ, хотя данные литературы отсутствуют [9].

Имеются данные о позитивном эффекте ЭТЦ в отношении энтезисов, в частности, об успешном опыте введения ЭТЦ в область энтезисов при стойком, торпидном к стандартной терапии энтезите пяток [10]. Эффективность ЭТЦ при увеитах различается в разных исследованиях, но в основном авторы демонстрируют большую эффективность мАТ в отношении частоты и выраженности обострений увеита. В отечественном исследовании А.А. Годзенко и соавт. [11] было показано, что число больных без обострений увеита наблюдалось чаще при лечении ЭТЦ (63%), по сравнению с адалимумабом (АДА; 46%) и ИНФ (40%).

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность длительной терапии ЭТЦ у больных с аксиальными СпА (акСпА), уделив особое внимание переносимости препарата у больных с положительной туберкулиновой пробой или отягощенным анамнезом по туберкулезу, а также у больных пожилого возраста с коморбидными заболеваниями.

Материал и методы

В наблюдение включены 60 пациентов с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [12]) или акСпА (критерии ASAS 2009 г. [13]), у которых проводилось длительное (≥ 1 года) лечение ЭТЦ с оценкой результатов лечения каждые 3 мес по следующим показателям: индексы BASDAI, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов, энтезисов, СОЭ, СРБ. Улучшение определяли по критериям ASAS [14]. Учитывали количество пациентов с 40% улучшением по ASAS, частичной ремиссией, отсутствием эффекта и вторичной неэффективностью. Все пациенты в течение всего периода исследования наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Терапия ЭТЦ впервые назначалась пациентам, у которых, несмотря на проведение стандартной терапии, на протяжении не менее трех последних месяцев сохранялась активная фаза болезни (BASDAI ≥ 4) и имелась выраженная ночная боль в позвоночнике (≥ 4 по числовой ранговой шкале – ЧРШ). Под стандартной терапией понималось ежедневное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в полной суточной дозе (при отсутствии непереносимости этих препаратов), а у пациентов с периферическим артритом – терапия сульфасалазином в суточной дозе 2 г в течение ≥ 4 мес и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК) [15]. Всем пациентам проводилось всестороннее обследование, включавшее рентгенологическое исследование органов грудной клетки и оценку пробы Манту с 2 ТЕ или Диаскинтеста исходно и через каждые 6 мес терапии. В качестве фоновой терапии допускалось применение НПВП, локальное введение ГК.

Первыми пациентами, которым мы назначали ЭТЦ, были больные с потерей эффекта мАТ (ИНФ, АДА), чаще – двух поочередно назначаемых мАТ. В дальнейшем ЭТЦ стал назначаться и как первый ингибитор ФНО α . Эффективность ЭТЦ оценивали в группах: у больных с первичным назначением ЭТЦ и у больных, которым ЭТЦ назначался после мАТ в качестве второго и третьего ингибитора ФНО, а также у больных пожилого возраста (старше 60 лет) и больных с угрозой развития туберкулеза (положительный Диаскинтест, туберкулез в анамнезе). У последних возможность назначения ЭТЦ была подтверждена фтизиатром после тщательного обследования, включая компьютерную томографию (КТ) легких. Больным с положительным Диаскинтестом стандартно проводилась превентивная терапия изониазидом в течение 3 мес (не менее 1 мес до начала терапии). У всех больных каждые 6 мес на фоне терапии ЭТЦ оценивалась динамика Диаскинтеста и рентгенографии легких [16].

Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (НЯ); особое внимание обращали на инфекции; проводились регулярный контроль гематологических и биохимических показателей, исходное и контрольное обследование на туберкулез, оценка переносимости с учетом коморбидной патологии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов описательной статистики, для обработки применяли программы Microsoft Office Excel 2010 и SPSS 10.0. Значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты

Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста всех пациентов ($n=60$) составили 37 [22; 74] лет, средней длительности АС – 14 [4; 26] лет, средней длительности лечения – 3 [1; 5] года. Свыше 3 лет терапия ЭТЦ проводилась у 13 больных, более 4 лет – у 22 больных.

ЭТЦ был первым ингибитором ФНО α у 29 (48%) из 60 больных, при этом у 22 (76%) из них уже через 3 мес достигнута частичная ремиссия, у 7 (24%) больных – улучшение по критериям ASAS40. У одного больного с достигнутым улучшением по критериям ASAS40 на 12-й неделе терапии наблюдалось повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 72 ед/л, в связи с чем препарат был отменен. У 31 (52%) больного ЭТЦ был назначен после использования МАТ: ИНФ ($n=24$) или АДА ($n=7$) – в связи с их плохой переносимостью и/или потерей эффекта. При этом ЭТЦ стал вторым анти-ФНО-препаратом у 21 (35%) больных и третьим – у 10 (17%) больных (табл. 1).

На фоне терапии у 21 (68%) больного, переключенного на ЭТЦ после МАТ, отмечено улучшение по ASAS40, у 9 (29%) – частичная ремиссия. Неэффективность отмечалась только у одного больного (3%), у которого ЭТЦ был третьим ингибитором ФНО α (табл. 2). Таким образом, более чем у половины больных (52%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с МАТ (29%; $p=0,002$).

Переносимость ЭТЦ после переключения с МАТ была удовлетворительной, у единичных больных наблюдались сезонные острые респираторные вирусные инфекции. У 3 (10%) больных развился псориаз *de novo*, потребовавший отмены у одного больного через год успешной терапии; у одного пациента (3%) впервые развился увеит (при этом терапия ЭТЦ была продолжена). У одной больной (3%) с АС, ассоциированным с болезнью Крона с потерей эффекта МАТ, ЭТЦ стал третьим анти-ФНО-препаратом, при этом обострения болезни Крона не наблюдалось, однако отмечалось развитие реакции в месте инъекции (гиперемия, зуд кожи), купированной зиртеком, при этом терапия ЭТЦ продолжалась успешно >3 лет. У одного больного (3%) с ювенильным АС на фоне эффективной терапии ЭТЦ в течение 2,5 года появились жалобы на боли в животе, выявлены признаки илеита на колоноскопии (диагноз болезни Крона морфологически не подтвержден), больной продолжает терапию >4 лет.

Снижение дозы ЭТЦ до 25 мг/нед на срок до 6 мес (по социально-экономическим причинам) имело место у двух больных, при этом снижение дозы ЭТЦ не приводило к снижению эффекта. У пяти больных имелись эндопротезы коленных и/или тазобедренных суставов, причем у трех из них эндопротезирование проводилось на фоне регулярной терапии ЭТЦ без послеоперационных осложнений. Несмотря на то что все пациенты были предупреждены о необходимости контрацепции во время лечения ЭТЦ, в четырех семьях родились дети (у одной женщины

и у трех мужчин), причем у мужчин лечение ЭТЦ не прерывалось, беременность у пациентки наступила через 12 мес лечения ЭТЦ, после чего терапия была прервана. Однако при ухудшении состояния пациентка самостоятельно использовала ЭТЦ «по требованию», при этом беременность и роды протекали без осложнений. После завершения лактации терапия ЭТЦ была возобновлена по стандартной схеме.

Анализ терапии этанерцептом у больных спондилоартритами в пожилом возрасте

Отдельно из основной группы была выделена подгруппа из 8 больных с коморбидными заболеваниями, которым лечение ЭТЦ начато в возрасте 60 лет и старше (средний возраст – 64,4 года, средняя длительность АС – 26 лет), для оценки эффективности и переносимости терапии у пожилых больных (табл. 3). ЭТЦ всем был назначен в качестве первого ингибитора ФНО α .

На фоне длительной регулярной терапии ЭТЦ у 6 (75%) больных достигнута частичная ремиссия, улучшение по ASAS40 наблюдалось у 2 (25%) больных. Переносимость ЭТЦ была удовлетворительной; отмен ЭТЦ из-за НЯ не наблюдалось ни у одного пациента. В качестве примера приводим клинический случай.

Больная К., 75 лет. Диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия (правосторонний сакроилит III стадии и MPT-спондилит всех отделов позвоночника), активность высокая (BASDAI – 6,1), ФН 2.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Стенокардия напряжения, НК 2-й степени. Дислипидемия 2а типа. Пресинкопальные состояния от июня 2012 г. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. СД 2-го типа, средней степени тяжести, компенсация. Бронхиальная астма, компенсированная. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза.

Таблица 1 Число больных с переключением на ЭТЦ с других ингибиторов ФНО α

Группа	Число больных, n (%)	Переключение с ИНФ, n	Переключение с АДА, n
Всего	60 (100)	24	7
ЭТЦ – первый ингибитор ФНО α	29 (48)	–	–
ЭТЦ – второй ингибитор ФНО α	21 (35)	21	0
ЭТЦ – третий ингибитор ФНО α	10 (17)	3	7

Таблица 2 Ответ на терапию ЭТЦ по критериям ASAS

Оценка эффективности	ЭТЦ – первый ингибитор ФНО α (n=29)	Переключение на ЭТЦ (n=31)
Улучшение по ASAS >40%, n (%)	7 (24)	21 (68)
Частичная ремиссия, n (%)	22 (76)	9 (29)
Отмена, n (%)	1 (3) – гепатотоксичность	1 (3) – отсутствие эффекта (ЭТЦ – третий препарат)

С 40 лет — болевой синдром в позвоночнике (все отделы) с некоторым ограничением движений, проводилось санаторно-курортное лечение, массаж. В сентябре 2008 г. впервые появились боль в мышцах плечевого и тазового пояса, артралгии правого голеностопного сустава. В январе 2009 г. при плановом обследовании выявлено повышение СОЭ до 50 мм/ч, Hb — 109 г/л, установлен диагноз ревматической полимиалгии, назначен метипред 6 мг/сут — без существенного эффекта, внутрисуставное введение гентамицина, гидрокортизона, кеналога, увеличение дозы метипреда до 16 мг/сут в течение 1 мес, с постепенным снижением до 2 мг/сут и приемом в течение 3 лет. В 2011 г. — эпизод энтезита пяток, остро гоуеита слева. С марта 2012 г. — обострение заболевания в виде несимметричного поражения плечевых суставов, боли в нижней части спины, тазобедренных суставах. При обследовании — повышение СОЭ до 50 мм/ч, уровня СРБ — до 49,47 мг/л, снижение Hb до 83 г/л. С июня 2012 г. доза метипреда увеличена до 12 мг/сут. Отмечались недостаточный эффект и плохая переносимость НПВП — АГ, отеки голеней.

При осмотре: артрит правого акромиально-ключичного сустава. Энтезиты стоп. Боли и ограничение движений правого плечевого и тазобедренных суставов, большие слева. Болезненность при пальпации грудного отдела позвоночника. Сглажен поясничный лордоз. Тест Шобера — 4 см, боковые наклоны — 8–9 см. Дыхательная экскурсия — 3 см, Расстояние «затылок–стена» — 0 см, BASDAI — 6,1, BASFI — 6,5.

Данные исследований: рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции — лордоз сглажен, множественные синдесмофиты передних, задних углов тел позвонков, ретролистез тел С_{III}. Рентгенография костей таза: распространенный остеопороз костей, правосторонний сакроилиит III стадии, частичный анкилоз сустава. Тазобедренные суставы: суставные щели сужены с двух сторон, суставные поверхности ровные, протрузии бедренных головок в вертлужные впадины. МРТ грудного отдела позвоночника (режимы T1 и STIR): распространенные воспалительные изменения в виде переднего и заднего спондилита. СОЭ — 25 мм/ч, СРБ — 16 мг/л.

Больной назначена терапия ЭТЦ в дозе 50 мг 1 раз в неделю — с хорошим эффектом и удовлетворительной переносимостью. Несмотря на нерегулярность терапии по объективным причинам (лечилась с перерывами по 3–4 мес), через год получено 40% улучшение по критериям ASAS. Что примечательно, на фоне терапии ЭТЦ пациентке удалось отменить преднизолон и ингаляционные стероиды.

Приведенные данные свидетельствуют о хорошем эффекте и переносимости ЭТЦ у больных СПА в пожилом возрасте с тяжелой коморбидностью.

Анализ переносимости этанерцепта у больных спондилоартритами с перенесенным туберкулезом легких и/или латентным туберкулезом

Мы проанализировали эффективность и безопасность длительной терапии ЭТЦ у 9 больных активным СПА с туберкулезом в анамнезе (n=5) и исходно положительным Диаскинтестом (n=4). Возможность лечения больных ЭТЦ подтверждена фтизиатром после тщательного обследования больных (КТ легких, консультация фтизиатра). Больным с положительным Диаскинтестом проводилась превентивная терапия изониазидом не менее 1 мес до начала лечения ЭТЦ и 2 мес после. Средний возраст больных составил 46 (от 23 до 72) лет, HLA-B27 выявлен у 100% больных. Шести больным ЭТЦ был назначен в качестве первого ингибитора ФНОα; у двух больных на фоне терапии ИНФ наблюдался туберкулез легких, а у третьего — вираж Диаскинтеста. Этим трем больным ЭТЦ был назначен в качестве второго ингибитора ФНОα. Средняя длительность лечения ЭТЦ на момент анализа составила 3 года (от 1 года до 5 лет; табл. 4).

У всех больных переносимость ЭТЦ была хорошей: случаев обострения латентного туберкулеза не наблюдалось. У одного больного после излеченного инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого, развившегося на фоне терапии ИНФ, проводится успешная терапия ЭТЦ длительностью >5 лет, анамнез заболевания которого представлен в следующем клиническом наблюдении.

Больной Ч., 1983 г. р. Диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилиит 4-й степени, множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в шейном отделе, фиксированный шейногрудной кифоз), двусторонний коксит (состояние после эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 2009 г.), деструктивный артрит левого плечевого сустава с ретрактивным капсулитом, энтезопатии, активность высокая (BASDAI — 4,8), ФН 2.

Заболел в 14-летнем возрасте, принимал различные НПВП в максимальных дозах, сульфасалазин 2 г/сут, проводились локальная и системная терапия ГК, курсы массажа, физиотерапии, лечебной физкультуры, неоднократно — стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 2006 г. в связи с высокой активностью заболевания начата терапия ИНФ, произведено 5 инфузий по схеме в дозе 5 мг/кг — с выраженным положительным эффектом, однако в августе

2006 г. был выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. После проведения 10-месячного курса противотуберкулезной терапии констатировано клиническое излечение туберкулеза с остаточными фиброзными изменениями в верхней доле справа. С апреля 2011 г. проводится успешная терапия ЭТЦ (получено улучшение по критериям ASAS >40%). Длительность терапии ЭТЦ — свыше 5 лет. Больной находится под наблюдением в МГНЦ борьбы с туберкулезом, клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза не выявлено.

Таблица 3 Коморбидные заболевания у пожилых больных АС

Пациент, возраст	Заболевания
Р., 62 года	Аортальная недостаточность как проявление основного заболевания, артрит в анамнезе
Ч., 65 лет	Туберкулез легких в анамнезе (в 35 лет прооперирован), ХБП II стадии
Н., 62 года	Амилоидоз как осложнение основного заболевания, ХБП III стадии
К., 75 лет	СД 2-го типа. ИБС с НК 2-й степени. АГ III стадии. Бронхиальная астма
П., 61 год	АГ II стадии. Хронический пиелонефрит
Н., 63 года	АГ II стадии. ИБС
В., 60 лет	АГ II стадии. Ожирение
М., 67 лет	СД 2-го типа

Таким образом, у больных активным СпА ЭТЦ может служить препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО α при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или положительном Диаскинтесте.

Обсуждение

Результаты нашего наблюдения показывают, что длительная терапия ЭТЦ высокоэффективна у преобладающего большинства больных с активным АС. Более чем у половины наблюдавшихся нами пациентов хороший лечебный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: у 52% больных была достигнута и сохранялась частичная ремиссия по критериям ASAS, у 47% больных – улучшение по критериям ASAS40, т. е. в течение длительной терапии почти у всех пациентов сохранялся стойкий положительный эффект ЭТЦ. Сходные данные о высокой эффективности ЭТЦ получены в исследовании J.C. Davis и соавт. [1], в котором больные АС находились на непрерывной терапии ЭНЦ до 192 нед, и уже через 2 нед терапии получены достоверные различия по критериям ASAS в группах ЭТЦ и плацебо ($p < 0,01$). Стойкий положительный ответ на фоне терапии ЭТЦ сохранялся в течение всех 192 нед, причем 40% улучшение по критериям ASAS было достигнуто у 69% пациентов. Пациенты, получавшие ЭТЦ, достигали улучшения BASDAI $> 50\%$ и сохраняли эффективность на протяжении 4 лет, как и 44% пациентов с частичной ремиссией. Было показано, что лечение ЭТЦ снижает уровень активности АС по всем четырем основным проявлениям болезни (боль, функция, воспаление, оценка пациентом) [1, 2]. В исследовании X. Baraliakos и соавт. [3] был продемонстрирован устойчивый эффект длительного (> 7 лет) применения ЭТЦ: стабильная эффективность по всем критериям улучшения АС была получена у 62% пациентов, частичная ремиссия по критериям ASAS – у 31,3% пациентов, низкая активность по ASDAS – у 43,8% пациентов, сохранение BASDAI < 3 и умеренной активности по ASDAS – у 68,8% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. A. Calin и соавт. [17] показали, что на фоне терапии ЭТЦ быстро достигается 20% улучшение по критериям ASAS, которое сохраняется во всех временных точках, а также значимо улучшаются показатели подвижности во всех отделах позвоночника при распространенном АС [22]. J. Brandt и соавт. [4] продемонстрировали стабильное уменьшение активности заболевания при повторном (при перерыве в терапии ЭТЦ до 1 года) введении препарата, что имеет важное значение в терапии АС.

Известно, что лечение вторым ингибитором ФНО α считается эффективным, если через 3 мес после переключения пациентов получено 50% улучшение по BASDAI [18]. По данным нашего наблюдения, у 68% больных, переключенных на ЭТЦ после МАТ (ИНФ или АДА), отмечено 40% улучшение по критериям ASAS, у 29% – частичная ремиссия. Переключение на ЭТЦ может быть хорошим терапевтическим выбором для пациентов с АС с неэффективностью или непереносимостью ИНФ. ЭТЦ после потери эф-

фекта ИНФ восстанавливает клинический ответ у большинства пациентов и хорошо переносится [6]. Наши данные также демонстрируют, что при переключении на ЭТЦ с МАТ почти у трети больных (29%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS.

В нашем наблюдении снижение дозы ЭТЦ до 25 мг/нед (по объективным причинам) имело место у двух больных, при этом снижение дозы ЭТЦ не приводило к снижению эффекта, что совпадает с данными F. Cantini и соавт. [19], которые выявили сопоставимый клинический ответ при применении ЭТЦ в пониженной дозе: 86% пациентов с АС на фоне терапии ЭТЦ 50 мг 1 раз в 2 нед сохраняли клиническую ремиссию при отсутствии статистически значимой разницы с группой стандартного дозирования.

По опубликованным данным регистра ATTRA было показано, что отмена терапии вследствие неэффективности наблюдается у меньшего числа пациентов, получающих ЭТЦ, в сравнении с МАТ [20]. В нашем исследовании только у одного больного (3%) потребовалась отмена ЭТЦ из-за неэффективности, но он использовался в качестве третьего препарата после МАТ (ИНФ и АДА). V. Nell-Duxneuner и соавт. [21] продемонстрировали более высокую приверженность пациентов терапии ЭТЦ в течение 2 лет в сравнении с МАТ (АДА и ИНФ). Иммуногенность может быть одной из возможных причин различий устойчивой эффективности, увеличения дозы и воспроизводимой эффективности между растворимыми рецепторами ФНО α и анти-ФНО α МАТ, так как последние обладают большей иммуногенностью. В российском исследовании по изучению роли иммуногенности ИНФ в терапии АС антилекарственные антитела (АЛА) к ИНФ были выявлены у 52% больных, при этом у больных с потерей эффекта они встречались достоверно чаще, чем у остальных больных (67 и 37% соответственно, $p < 0,05$) [22]. По данным S. Agends и соавт. [5], терапия ЭТЦ не приводит к образованию антител к препарату, которые могли бы вести к потере эффекта ЭТЦ у больных АС [5]. В исследовании F.V. Vincent и соавт. [23] было показано, что ЭТЦ является наименее иммуногенным препаратом по сравнению с другими ингибиторами ФНО α , так как при его использовании получена самая низкая распространенность АЛА. При этом на фоне терапии МАТ было выявлено, что имеется взаимосвязь между синтезом АЛА и эффективностью и переносимостью препарата, однако ЭТЦ при длительной терапии хорошо переносится и сохраняет свою эффективность, так как

Таблица 4 Исходная характеристика больных с риском активации туберкулеза

Показатели	Больные с активным СпА (n=9)	
	n=1	n=2
Средний возраст, годы	46 (от 30 до 72)	
HLA-B27 «+», n (%)	9 (100)	
ЭТЦ – первый препарат, n (%)	6 (67)	
ЭТЦ – второй препарат, n (%)	3 (33)	
	Выраж Диаскинтеста на фоне ИНФ	После излеченного туберкулеза легкого, развившегося на фоне терапии ИНФ
Средняя длительность терапии ЭТЦ, годы	3 (от 1 до 5)	

АЛА не являются нейтрализующими. М.К. de Vries и соавт. [24] показали, что концентрация ЭТЦ в сыворотке не взаимосвязана с клиническим ответом. У некоторых пациентов, получавших ЭТЦ, в сыворотке были обнаружены антитела к препарату. При этом антитела не были нейтрализующими и обычно представляли собой временное явление. Не было обнаружено корреляции между образованием АЛА и клиническим ответом или НЯ. У пациентов, получавших ЭТЦ в зарегистрированной дозировке в ходе клинических исследований на протяжении периода до 12 мес, суммарная частота появления антител к препарату была низкой и составила приблизительно 2–9,7%.

По данным А.В. Gottlieb и соавт. [25], ЭТЦ обладает хорошим профилем безопасности. J.C. Davis и соавт. [2] продемонстрировали низкую частоту НЯ и сопоставимую с плацебо частоту серьезных инфекций при длительном применении ЭТЦ. Данные исследования EMBARK демонстрируют низкую частоту серьезных НЯ на фоне лечения ЭТЦ и отмены терапии [26]. Это подтверждается данными нашего исследования, в котором отмена ЭТЦ из-за НЯ потребовалась только двум больным (3%), а также были продемонстрированы высокая эффективность и удовлетворительная переносимость препарата у пожилых больных. Полученные нами данные подтверждают, что у больных активным СпА ЭТЦ наиболее безопасен среди ингибиторов ФНО α в отношении риска реактивации туберкулеза при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или имеющегося латентного туберкулеза. В исследовании Е.М. Kim и соавт. [27] была также выявлена низкая частота развития туберкулеза на фоне терапии ЭТЦ в сравнении с терапией МАТ (ИНФ и АДА). В нашем наблюдении были выявлены единичные случаи развития псориаза *de novo*, потребовавшего отмены ЭТЦ у одного больного, а также присоединение увеита на фоне терапии ЭТЦ у одного пациента, что может быть не связано с проводимой терапией, а служить проявлениями СпА, развившимися у этих больных в данный период времени. Несмотря на то что

ЭТЦ не используется в терапии воспалительных заболеваний кишечника, у одной нашей пациентки с АС, ассоциированным с болезнью Крона, обострения кишечных проявлений на фоне терапии ЭТЦ не наблюдалось. Это подтверждается данными исследования J.C. Davis и соавт. [1], где была получена низкая частота обострений внесуставных проявлений АС.

Заключение

Таким образом, ЭТЦ у больных АС приводит к быстрому и стабильному снижению активности болезни и улучшению функции. Снижение активности болезни при продолжении терапии ЭТЦ устойчиво на протяжении 5 лет. Более чем у половины больных (52%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с МАТ (29%). Переносимость терапии ЭТЦ удовлетворительная, в том числе после переключения с МАТ. У больных СпА в пожилом возрасте ЭТЦ высокоэффективен, хорошо переносится и может быть предпочтителен среди других ингибиторов ФНО α . ЭТЦ обеспечивает безопасность в отношении риска развития туберкулеза и является препаратом выбора у больных АС с перенесенным или латентным туберкулезом.

Прозрачность исследования

Данная статья написана по результатам клинического наблюдения за пациентами, находящимися на стационарном и амбулаторном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 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

- Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230–6. doi: 10.1002/art.11325
- Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:346–52. doi: 10.1136/ard.2007.078139
- Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):R67. doi: 10.1186/ar4244
- Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2005;44:342–8. doi: 10.1093/rheumatology/keh475
- Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:661–8.
- Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching From Infliximab to Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Resistant or Intolerant Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Fifty-Four-Week Study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):812–6. doi: 10.1002/art.22236
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368–76. doi: 10.1002/art.21978
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов ФНО-альфа. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1438–42 [Lukina GV, Sigidin YaA. The risk of developing tuberculosis with the use of TNF-alpha inhibitors. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;17(21):1438–42 (In Russ.)].
- Бочкова АГ. Применение энбрела у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(6):61–65 [Bochkova AG. Etanercept (enbrel) administration in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(6):61–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-676
- Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):642–9.

11. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами ФНО на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30 [Godzenko AA, Bochkova AG, Romyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30
12. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
13. Эрдес ШФ, Бадюкин 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
14. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52. doi: 10.1136/ard.2005.041137
15. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
16. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Москва; 2008. 40 с. [Perel'man MI, Nasonov EL, editors. *Diagnostika tuberkuleznoi infektsii pri planirovanii i provedenii terapii blokatorami FNO- α u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami: Posobie dlya vrachei* [Diagnosis of tuberculosis infection in the planning and treatment of TNF- α blockers in patients with rheumatic diseases: A Manual for Physicians]. Moscow; 2008. 40 p. (In Russ.)].
17. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1594-600. doi: 10.1136/ard.2004.020875
18. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):714-20. doi: 10.1093/rheumatology/keq377
19. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biol Target Ther*. 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
20. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:958-63.
21. Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsecs A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 – a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:867-72. doi: 10.5414/CP201707
22. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):43-8 [Romyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48
23. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
24. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979
25. Gottlieb AB, Gordon K, Giannini EH, et al. Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:289-300.
26. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2091-102. doi: 10.1002/art.38721
27. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, et al. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2011;38:2218-30. doi: 10.3899/jrheum.110373

Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция

Елисеев М.С.¹, Владимиров С.А.¹, 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 (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Сергей Александрович Владимиров;
ser_vlad@mail.ru

Contact: Sergey Vladimirov;
ser_vlad@mail.ru

Поступила 27.12.17

Цель исследования – сравнить эффективность метотрексата (МТ) и колхицина у больных хроническим артритом при болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК).

Материал и методы. Представлены данные контролируемого проспективного перекрестного исследования 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с хроническим артритом при БДПФК. Всем пациентам в начальный период лечения в течение 3 мес назначался колхицин 1 мг/сут с последующей «отмыжкой» в течение 1 мес, и далее в течение 3 мес больные получали МТ 20 мг/нед подкожно. Диагноз БДПФК выставлялся при наличии кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости и признаков хондрокальциноза по данным рентгенографии и/или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов. У всех пациентов в начале исследования, через 3 мес после назначения колхицина, после «отмыжки» и спустя 3 мес после лечения МТ определялись активность болезни по DAS44, число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс HAQ и сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ).

Результаты и обсуждение. Исходно среднее значение DAS44 составило 2,47±0,27, ЧПС – 2,0±0,6, ЧБС – 2,4±1,1, интенсивность боли по ВАШ – 55,2±12,3 мм, сывороточный уровень СРБ – 3,89±3,82 мг/л, индекс HAQ – 1,1±0,3. Через 3 мес после начала терапии колхицином среднее значение DAS44 уменьшилось до 1,76±0,28 (p=0,004), ЧПС – до 1,4±0,5 (p=0,048), ЧБС – до 1,6±1,35 (p=0,023), интенсивность боли по ВАШ – до 42,0±13,2 мм (p=0,023), уровень СРБ – до 3,13±2,85 мг/л (p=0,75), HAQ – до 0,95±0,3 (p=0,041). После 3 мес терапии колхицином хороший эффект достигнут у 7 пациентов. После «отмыжки» среднее значение DAS44 составило 2,08±0,26, ЧПС – 1,6±0,5, ЧБС – 1,7±1,4, интенсивность боли по ВАШ – 46,5±9,8 мм, уровень СРБ – 3,38±1,74 мг/л, HAQ – 1,3±0,34. После 3 мес терапии МТ среднее значение DAS44 уменьшилось до 1,39±0,45 (p=0,027), ЧПС – до 0,7±0,5 (p=0,023), ЧБС – до 0,6±0,5 (p=0,007), интенсивность боли по ВАШ – до 26,0±18,97 мм (p=0,045), уровень СРБ – до 2,87±2,06 мг/л (p=0,75), HAQ – до 0,8±0,6 (p=0,045). У двух из трех пациентов с недостаточным эффектом колхицина достигнута ремиссия по DAS44 на фоне лечения МТ; у двух больных была достигнута ремиссия на фоне терапии колхицином и развилось обострение заболевания при замене его на МТ.

Выводы. Таким образом, МТ в дозе 20 мг/нед в большинстве случаев не уступает по эффективности колхицину и может быть препаратом выбора у больных хроническим артритом при БДПФК в случае недостаточной эффективности колхицина.

Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; колхицин; метотрексат.

Для ссылки: Елисеев МС, Владимиров СА, Насонов ЕЛ. Применение метотрексата у больных с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):196–201.

USE OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE

Eliceev M.S.¹, Vladimirov S.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to compare the efficacy of methotrexate (MTX) and colchicine in patients with chronic arthritis in calcium pyrophosphate crystal deposition disease (CPPDD).

Subjects and methods. Data from a controlled prospective cross-sectional study of 10 patients (8 women and 2 men) with chronic arthritis in CPPDD are presented. In the initial period of treatment, all the patients were given colchicine 1 mg/day for 3 months, followed by a wash-out period for 1 month and then subcutaneous MTX 20 mg/week for 3 months. The diagnosis of CPPDD was made if there were calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid and signs of chondrocalcinosis, as evidenced by joint X-ray and/or ultrasonography. DAS44, the swollen joint count (SJC) and tender joint count (TJC), pain intensity on a visual analog scale (VAS), the Health Assessment Questionnaire (HAQ) index, and serum C-reactive protein (CRP) levels were determined in all the patients at baseline, 3 months after the beginning of treatment with colchicine, after a wash-out period, and 3 months after the beginning of MTX treatment.

Results and discussion. At baseline, mean DAS44 value was 2.47±0.27; SJC and TJC were 2.0±0.6 and 2.4±1.1, respectively; pain intensity was 55.2±12.3 mm; serum CRP level – 3.89±3.82 mg/l; HAQ – 1.1±0.3. Three months after colchicine therapy initiation, mean DAS44 value decreased to 1.76±0.28 (p = 0.004), SJC – to 1.4±0.5 (p = 0.048), TJC – to 1.6±1.35 (p = 0.023), pain intensity – to 42.0±13.2 mm (p = 0.023), CRP level – to 3.13±2.85 mg/l (p = 0.75), HAQ – to 0.95±0.3 (p = 0.041). Good response was achieved in 7 patients after 3 months of colchicine therapy. After the wash-out period, the mean DAS44 value was 2.08±0.26; SJC and TJC – 1.6±0.5 and 1.7±1.4, respectively; pain intensity – 46.5±9.8 mm; CRP level – 3.38±1.74 mg/l; HAQ – 1.3±0.34. Following 3 months of MTX therapy, mean DAS44 value decreased to 1.39±0.45 (p = 0.027), SJC – to 0.7±0.5 (p = 0.023), TJC – to 0.6±0.5 (p = 0.007), pain intensity – to 26.0±18.97 mm (p = 0.045), CRP level – to 2.87±2.06 mg/l (p = 0.75), HAQ – to 0.8±0.6 (p = 0.045). Two of the 3 patients with an insufficient effect of colchicine achieved DAS44 remission after MTX treatment; two patients attained remission after therapy with colchicine and developed an exacerbation of the disease when this drug was replaced by MTX.

Conclusion. MTX 20 mg/week is as effective as colchicine in most cases and can be the drug of choice in patients with chronic arthritis in CPPDD if colchicine therapy is ineffective.

Keywords: calcium pyrophosphate crystal deposition disease; colchicine; methotrexate.

For reference: Eliseev MS, Vladimirov SA, Nasonov EL. Use of methotrexate in patients with calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):196-201 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-196-201

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК) является результатом их накопления в суставном хряще, ведущего к развитию воспаления иммунного характера [1]. По мнению некоторых авторов, частота БДПФК может быть сильно недооценена, распространенность увеличивается с возрастом, и есть данные, что у пожилых именно это заболевание является самой частой причиной артрита [2, 3].

Кристаллы пирофосфата кальция (ПФК) преимущественно локализованы в суставах, реже – в периартикулярных тканях (связках, сухожилиях, мышцах). Их образование не всегда сопровождается клиническими проявлениями и может протекать бессимптомно. Они также могут индуцировать широкий спектр клинических проявлений, включая острые приступы артрита, теносиновиты, бурситы, тендиниты, хронический артрит, быстро прогрессирующий остеоартрит (ОА), компрессионные синдромы, остеодеструкцию. На сегодняшний день, в зависимости от имеющейся симптоматики, выделяют четыре клинических варианта БДПФК: лантонический, или бессимптомный, острый артрит, ОА с ПФК и хронический артрит [4]. Последний, наиболее тяжелый, вариант встречается реже остальных (в 11% случаев), часто протекает как олиго- или полиартрит, характеризуется повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ), может сочетаться с острыми приступами артрита и, особенно в случае поражения суставов кистей, симулировать ревматоидный артрит (РА) и другие ревматические заболевания (например, ревматическую полимиалгию при вовлечении плечевых суставов), что обуславливает необходимость подтверждения диагноза БДПФК путем выявления кристаллов ПФК с помощью поляризационной микроскопии [4, 5].

Лечение БДПФК симптоматическое, так как методов, способных влиять на образование ПФК, не разработано. Выбор тактики лечения определяется клиническим вариантом, рекомендации разработаны преимущественно на основе опыта применения отдельных лекарственных препаратов при лечении других заболеваний (ОА, подагры), доказательная база при этом крайне ограничена [6].

При хроническом варианте артрита, помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низких доз колхицина, возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) в виде локальных инъекций при моно- или олигоартритах и низких доз (до 10 мг/сут), назначаемых *per os* при неэффективности НПВП и колхицина, а также метотрексата (МТ) [6–8]. Тем не менее весьма скудные и противоречивые данные об эффективности МТ при БДПФК [9–12] на настоящий момент не позволяют рассматривать его в качестве препарата первой линии терапии как альтернативу колхицину и НПВП.

К теоретическим предпосылкам более широкого использования МТ следует отнести, во-первых, наличие у препарата, помимо других механизмов действия,

способности к ингибированию связывания интерлейкина 1β (ИЛ 1β) с его рецептором на клеточной поверхности [13], что может быть принципиально важно, так как молекулярные процессы ПФК-индуцированного воспаления заключаются в активации NALP3 инфламасомы, в конечном итоге приводящей к гиперпродукции ИЛ 1β , ключевого цитокина в развитии воспаления при микрокристаллических артритах [14]. Во-вторых, благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых событий и смертности, что доказано у пациентов с РА и предполагается на популяционном уровне [15, 16]. В-третьих, по некоторым данным, терапия МТ может быть эффективна у пациентов с ОА, что важно, учитывая частое сочетание БДПФК с ОА и возможное участие кристаллов ПФК в процессе хрящевой деструкции [17, 18].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности короткого курса лечения МТ у больных БДПФК с хроническим артритом, в том числе в случае предшествующей неэффективности колхицина.

Материал и методы

Проведено контролируемое проспективное перекрестное исследование 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин) с хроническим артритом при БДПФК. Исследование было проведено в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с ноября 2014 г. по декабрь 2015 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Оно также одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Критерии включения: подтверждение диагноза БДПФК посредством выявления кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P) и выявление хондрокальциноза при проведении рентгенографии или ультразвукового исследования (УЗИ) суставов (Volusion-I, GE, 4–13 МГц мультислотный датчик); возраст старше 18 лет; наличие артрита как минимум одного сустава длительно ≥ 12 нед; неэффективность предшествующей терапии НПВП и/или ГК.

Критерии исключения: активные или рекуррентные инфекции; отказ от пункции сустава; беременность, кормление грудью; отказ от использования эффективных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); системные заболевания соединительной ткани, псориазический артрит или любое другое сопутствующее ревматическое заболевание, протекающее с симптомами артрита; гипоплазия костного мозга, включая лейкопению, тромбоцитопению или анемию; синдромы иммунной недостаточности.

Всем пациентам в начальный период лечения в течение 3 мес назначался колхицин 1 мг один раз в сутки с последующей «отмывкой» в течение 1 мес, и далее в течение 3 мес больные получали МТ 20 мг/нед подожно.

Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 11,5$ года, средняя длительность заболевания – $12,4 \pm 12,0$ года.

Таблица 1 Эффективность терапии колхицином, М±δ

Параметры	Исходно	После 3 мес терапии колхицином	p	Δ (%)
Индекс DAS44	2,47±0,27	1,76±0,28	0,004	-0,71 (28,74)
ЧБС	2,0±0,6	1,4±0,5	0,048	-0,6 (30,0)
ЧПС	2,4±1,1	1,6±1,35	0,023	-0,8 (33,33)
Интенсивность боли по ВАШ, мм	55,2±12,3	42,0±13,2	0,023	-13,2 (23,91)
СРБ, мг/л	3,89±3,82	3,13±2,85	0,75	-0,76 (19,54)
СОЭ, мм/ч	14,9±7,09	11,1±7,8	0,5	-3,8 (25,52)
Индекс HAQ	1,1±0,3	0,95±0,3	0,041	-0,2 (13,64)

Методы оценки эффективности терапии. Всем пациентам во время первого визита, затем через 12, 16 и 28 нед проводилось вычисление индекса DAS44 по формуле:

$$DAS44 = 0,54 \cdot \sqrt{ЧБС} + 0,065 \cdot ЧПС + 0,33 \cdot \ln(СОЭ) + 0,007 \cdot ООСЗ,$$

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов по Westergren, ООСЗ – общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Значение DAS44 <1,6 рассматривалось как целевое.

Кроме того, определяли:

- ЧБС и ЧПС;
- концентрацию СРБ;
- ООСЗ больным и врачом по ВАШ в миллиметрах (от 0 до 100);
- оценку боли в суставах по ВАШ в миллиметрах (от 0 до 100);
- оценивали функциональный статус при помощи опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire);
- клинический ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0, «Биостатистика». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно среднее значение DAS44 составило 2,47±0,27 (ни у одного из пациентов значение показате-

ля не было <1,6), ЧПС – 2,0±0,6, ЧБС – 2,4±1,1, интенсивность боли по ВАШ – 55,2±12,3 мм, уровень СРБ – 3,89±3,82 мг/л, HAQ – 1,1±0,3.

После 3 мес терапии колхицином наблюдалось значительное снижение DAS44 (на 0,71; $p=0,004$), интенсивности боли по ВАШ ($p=0,023$), ЧБС и ЧПС ($p=0,023$ и $p=0,048$ соответственно), функционального индекса HAQ ($p=0,041$; табл. 1). Сывороточный уровень СРБ достоверно не изменялся.

После 3 мес монотерапии колхицином хорошие результаты были зарегистрированы у 7 пациентов. У четырех из них артрит был полностью купирован, значение DAS44 соответствовало ремиссии (<1,6); у трех наблюдалось значительное снижение активности болезни (70% улучшение состояния по критериям ACR). У данных пациентов отмечалось уменьшение выраженности боли, индекса DAS44, но сохранялась припухлость суставов. Эффективность оценивалась как недостаточная у трех пациентов, которые не достигли ни значимого изменения индекса DAS44, ни 20% улучшения по критериям ACR (рис. 1).

После 1 мес «отмывки» у двух из четырех пациентов, которые были в состоянии ремиссии и не имели артрита, рецидивировал артрит. Среднее значение DAS44 через 1 мес после отмены колхицина увеличилось и составило 2,08±0,26, ЧБС – 1,6±0,5, ЧПС – 1,7±1,4, интенсивность боли по ВАШ – 46,5±9,8 мм, уровень СРБ – 3,38±1,74 мг/л, HAQ – 1,3±0,34 (табл. 2).

После трехмесячной терапии МТ DAS44, интенсивность боли по ВАШ, ЧБС, ЧПС, индекс HAQ были значи-

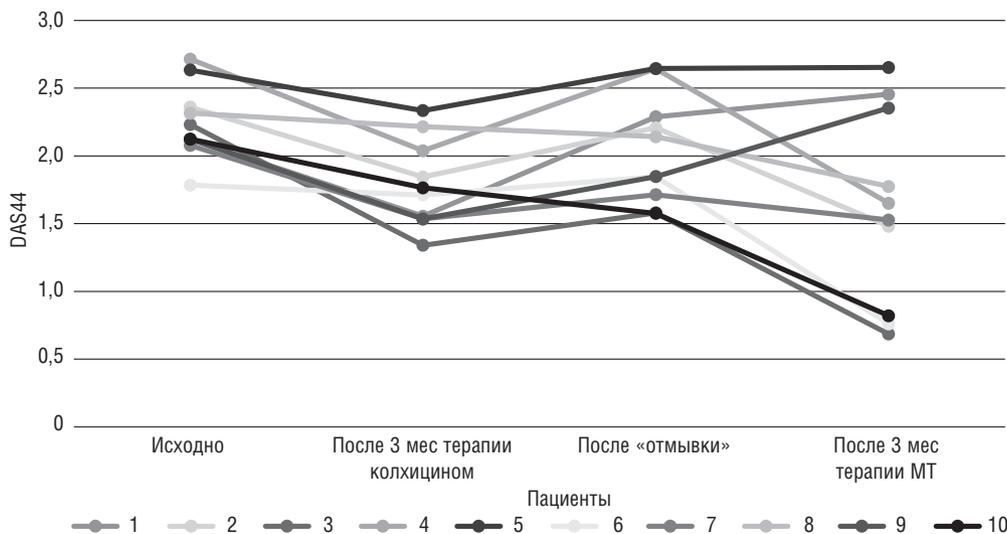


Рис. 1. Динамика индекса DAS44 в зависимости от терапии

Таблица 2 Эффективность лечения МТ, М±δ

Параметры	После «отмывки»	После 3 мес терапии МТ	p	Δ (%)
Индекс DAS44	2,08±0,26	1,39±0,45	0,027	-0,69 (33,17)
ЧБС	1,6±0,5	0,7±0,5	0,023	- 0,9 (56,25)
ЧПС	1,7±1,4	0,6±0,5	0,007	-1,1 (64,71)
Интенсивность боли по ВАШ, мм	46,5±98	26,0±18,97	0,045	-20,5 (44,09)
СРБ, мг/л	3,38±1,74	2,87±2,06	0,75	-0,51 (15,09)
СОЭ, мм/ч	15,7±5,2	11,5±5,48	0,07	-4,2 (26,75)
Индекс HAQ	1,3±0,34	0,8±0,6	0,045	- 0,5 (38,46)

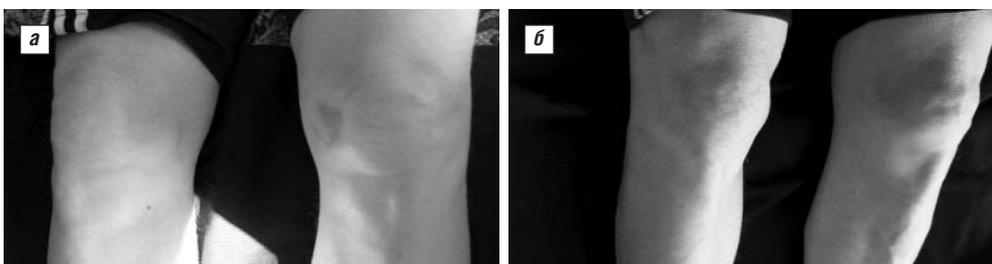


Рис. 2. Купирование артрита на фоне терапии МТ у пациента К., 53 лет, который ранее без эффекта получал колхицин. а – после 3 мес терапии колхицином; б – после 3 мес терапии МТ

тельно меньше, чем после «отмывки», уровень СРБ достоверно не изменился (см. табл. 2).

После 3 мес терапии МТ у пяти пациентов артрит был купирован и достигнуто целевое значение DAS44. У двух из пяти больных лечение колхицином было не эффективно.

Снимки коленных суставов одного из этих двух пациентов представлены на рис. 2.

У двух пациентов с хорошим эффектом после терапии колхицином наблюдалось обострение артрита на фоне лечения МТ, а у пяти пациентов во время лечения МТ сохранялась ремиссия, достигнутая при использовании колхицина (табл. 3). Один пациент не ответил на терапию ни колхицином, ни МТ.

Тяжелых неблагоприятных реакций, послуживших причиной отмены колхицина или МТ, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Хронический артрит при БДПФК считается наиболее сложной для терапии формой заболевания. Помимо

частых приступов артрита, отличительной чертой таких пациентов является отсутствие «светлых промежутков» между периодами обострения, т. е. даже в самый благоприятный период сохраняются признаки воспаления суставов. Потому потребность в анальгетической, противовоспалительной терапии у них существенна и предопределяет необходимость длительного использования НПВП и ГК, что не всегда возможно, принимая во внимание вероятность наличия у части пациентов противопоказаний к такой терапии, особенно исходя из пожилого возраста многих из них. Следует предположить и возможность отсутствия эффекта от подобной терапии: в наше исследование мы включали только пациентов с исходно негативным личным опытом применения НПВП и ГК. При этом какая-либо доказательная база в отношении НПВП и ГК (есть несколько сообщений об успешном применении адренкортикотропного гормона в небольших группах больных) при тяжелых формах БДПФК отсутствует.

Еще одним вариантом длительной терапии, направленной на предотвращение приступов артрита при

Таблица 3 Показатели активности болезни при лечении колхицином и МТ

№ пациента	Исходно DAS44	После 3 мес терапии колхицином		После «отмывки» DAS44	После 3 мес терапии МТ	
		DAS44	улучшение по критериям ACR, %		DAS44	улучшение по критериям ACR, %
1	2,124	1,555	73	2,288	2,455	<20
2	2,36	1,844	78	2,207	1,481	79
3	2,231	1,34	60	1,58	0,686	82
4	2,714	2,038	75	2,644	1,651	74
5	2,634	2,534	<20	2,645	2,653	<20
6	1,784	1,711	<20	1,847	0,76	89
7	2,078	1,535	76	1,713	1,227	54
8	2,315	2,215	<20	2,142	1,774	76
9	2,124	1,535	76	1,847	2,353	<20
10	2,121	1,764	72	1,576	0,82	75

БДПФК, является применение низких доз колхицина (0,5–1,0 мг/сут), однако и здесь доказательства эффективности крайне скудны. Проведено лишь два таких исследования. Первое, включавшее 10 пациентов, показало трехкратное уменьшение числа обострений в течение года наблюдения на фоне приема колхицина по сравнению с предшествующим годом, когда лечение не проводилось [19]. Второе исследование показало хорошую, по сравнению с плацебо, эффективность принимаемого в течение 4 нед колхицина в дозе 1 мг/сут, в отношении интенсивности боли (снижение более чем на 30%) у больных ОА в сочетании с кристаллами ПФК и рецидивирующим синовитом [20]. К недостаткам этой работы можно отнести то, что только у 74% пациентов диагноз был подтвержден выявлением кристаллов ПФК в синовиальной жидкости методом поляризационной микроскопии.

Первое исследование, продемонстрировавшее потенциальные возможности МТ, было проведено около 10 лет назад как описательное, у пяти пациентов, резистентных к предшествующей «стандартной» терапии [9]. Исследование отличалось длительным периодом наблюдения за пациентами (от 6 до 81 мес), дозы МТ варьировали от 5 до 20 мг/нед. Снижалась частота приступов, уменьшались интенсивность боли, ЧБС и ЧПС.

М. Andres и соавт. [11] наблюдали 10 пациентов, резистентных к предшествующей терапии (среди используемых ранее препаратов – колхицин, НПВП, ГК, противомаларийные средства и сульфасалазин, у большей части больных ранее использовались не менее трех из перечисленных препаратов). Терапия МТ в дозе 7,5–25 мг/нед оценивалась по шкале Ликерта и была во всех случаях признана успешной (в трех случаях получен отличный, в пяти – хороший, в двух – удовлетворительный эффект) [11]. Более объективных данных статья не представляет. Как и в предыдущей работе, был сделан вывод о потенциальных возможностях применения препарата у пациентов с БДПФК при резистентном к иной терапии тяжелом артрите.

Помимо очевидных изъянов при планировании работ, столь оптимистические прогнозы в отношении МТ были оспорены практически вскоре после их появления: в 2008 г. Т.Н. Doan и соавт. [10] сообщили об отсутствии эффекта при использовании МТ у трех пациентов с БДПФК. В 2012 г. А. Finckh и соавт. [12] опубликовали результаты двойного слепого перекрестного рандомизированного

контролируемого исследования, в котором не выявлено каких-либо преимуществ МТ по сравнению с плацебо: 26 пациентов с БДПФК попеременно получали либо МТ 15 мг/нед, либо плацебо в течение 3 мес с последующей заменой одного препарата на другой (всего 25 курсов лечения МТ и 21 – плацебо) [12].

С другой стороны, исследований, сравнивающих эффективность различных препаратов при хронической форме БДПФК, до настоящего времени не было. Кроме того, можно предположить, что использованные в упомянутых выше исследованиях дозы МТ в ряде случаев могли быть субоптимальными для конкретных пациентов, поэтому мы его назначали в больших дозах (20 мг/нед).

В сравнении с цитируемыми выше результаты нашей работы занимают скорее «промежуточное» место. С одной стороны, в большинстве случаев нам удалось получить хороший эффект, с другой – подобный результат наблюдался не у всех пациентов. Важно и то, что по эффективности МТ не уступает максимальным для длительного применения дозам колхицина (1 мг/сут). Использование больших доз чревато увеличением риска неблагоприятных реакций, особенно в пожилом возрасте.

Следует отметить хорошую переносимость терапии как колхицином, так и МТ, однако можно предположить, что отсутствие случаев отмены препаратов из-за неблагоприятных реакций связано с малым числом наблюдаемых нами пациентов.

Необходимо также отметить, что длительность настоящего исследования не позволяет надежно оценить влияние различной противовоспалительной терапии как на клинические проявления БДПФК, так и на исходы (скорость прогрессирования ОА, хирургическое лечение суставов, в том числе эндопротезирование, смертность, риски сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.).

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. Кудяева ФМ, Владимиров СА, Елисеев МС и др. Особенности клинических проявлений болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):405-9 [Kudayeva FM, Vladimirov SA, Eliseev MS, et al. The clinical manifestations of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):405-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-405-409
2. Кудяева ФМ, Барскова ВГ, Смирнов АВ и др. Сравнение трех методов лучевой диагностики пирофосфатной артропатии. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):55-9 [Kudayeva FM, Barskova VG, Smirnov AV, et al. Comparison of three radiodiagnostic techniques for pyrophosphate arthropathy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-710
3. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Experim Rheumatol*. 2005;23:819-28. Available from: <http://www.clinexp-rheumatol.org/article.asp?a=2746>
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:563-70. doi: 10.1136/ard.2010.139105
5. Louthrenoo W, Sukitawut W. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition: a clinical and laboratory analysis of 91 Thai patients. *J Med Assoc Thailand*. 1999;82(6):569-76.
6. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):571-5. doi: 10.1136/ard.2010.139360

7. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *New Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2575-84. doi: 10.1056/NEJMra1511117
8. Rosenthal AK, Ryan LM. Nonpharmacologic and pharmacologic management of CPP crystal arthritis and BCP arthropathy and periarticular syndromes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014 May;40(2):343-56 doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.010
9. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:688-92. doi: 10.1002/art.22389
10. Doan TH, Chevalier X, Leparc JM, et al. Premature enthusiasm for the use of methotrexate for refractory chondrocalcinosis: comment on the article by Chollet-Janin et al. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2210-1. doi: 10.1002/art.23552
11. Andres M, Sivera F, Pascual E. Methotrexate is an option for patients with refractory calcium pyrophosphate crystal arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:234-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182611471
12. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther*. 2014 Oct 15;16:458. doi: 10.1186/s13075-014-0458-4
13. Brody M, Böhm I, Bauer R. Mechanism of action of methotrexate: experimental evidence that methotrexate blocks the binding of interleukin 1 beta to the interleukin 1 receptor on target cells. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31(10):667-74. doi: 10.1515/cclm.1993.31.10.667
14. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. doi: 10.1038/nature04516
15. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70-9 [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
16. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):199-207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
17. 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
18. Liu YZ, Jackson AP, Cosgrove SD. Contribution of calcium-containing crystals to cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(10):1333-40. doi: 10.1016/j.joca.2009.04.022
19. Announ N, Guerne P-A. Treating difflit crystal pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(3):228-34. doi: 10.1007/s11926-008-0037-2
20. Das SK, Mishral K, Ramakrishnan S, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:247-52. doi: 10.1053/joca.2002.0516

Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области

Петрунько И.Л.^{1,2}, Меньшикова Л.В.¹, Сергеева Н.В.², Черкасова А.А.²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия; ²ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области» Минтруда России, Иркутск, Россия
 1664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100; 2664075, Иркутск, ул. Байкальская, 206

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ²Main Bureau of Sociomedical Examination in the Irkutsk Region, Ministry of Labor of Russia, Irkutsk, Russia
 1100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049; 206, Baikalskaya St., Irkutsk 664075

Контакты: Ирина Леонидовна Петрунько;
 petrunkoirina@mail.ru

Contact: Irina Petrunko;
 petrunkoirina@mail.ru

Поступила 13.09.18

Цель исследования – изучить нозологическую структуру первичной инвалидности вследствие остеоартрита (ОА) в Иркутской области за 2012–2016 гг., ее тяжесть, возрастные, половые особенности.

Материал и методы. Проанализирована сплошным методом база данных по лицам, впервые признанным инвалидами вследствие ОА за 2012–2016 гг. в Иркутской области. Изучались структура, тяжесть инвалидности, ее возрастные и половые особенности.

Результаты и обсуждение. Наибольший удельный вес среди впервые признанных инвалидами вследствие ОА в 2012–2014 гг. был у больных гонартрозом (от 46,6 до 52,7% соответственно). В 2015–2016 гг. стали преобладать инвалиды вследствие коксартроза (55,3 и 65,3% соответственно). Среди больных ОА с впервые установленной инвалидностью за анализируемый период преобладали женщины, но их доля в 2016 г. (54,4%) была ниже, чем в 2012 г. (74,2%). Снижение произошло преимущественно за счет женщин, больных полиостеоартритом (2012 г. – 83,5%; 2016 г. – 67,5%), коксартрозом (54,3 и 42,0%), гонартрозом (87,2 и 80,4% соответственно). Большая часть инвалидов с ОА были пенсионного возраста (64,7% в среднем за 5 лет). За последние 3 года существенно возросла доля инвалидов молодого возраста (до 44 лет) – с 7,1% в 2014 г. до 15,3% в 2016 г. – и зрелого возраста – с 21,2% в 2014 г. до 30,1% в 2016 г. Среди инвалидов с поражением тазобедренного сустава больных молодого и зрелого возраста было больше, а лиц пенсионного возраста – меньше, чем среди инвалидов с полиостеоартритом (16,8 и 3,1%; 31,5 и 23,5%; 51,9 и 73,4% в среднем за 5 лет соответственно). Инвалидность вследствие гонартроза устанавливалась преимущественно лицам пенсионного возраста (80,2%), тогда как доля лиц молодого возраста составила только 2,0%, что много меньше, чем при коксартрозе, полиостеоартрите, других артритах (9,2%). Доля инвалидов зрелого возраста (18,1% в среднем за 5 лет) также была меньше.

По тяжести инвалидности вследствие ОА основную часть составили инвалиды III группы (от 81,7% в 2012 г. до 90,9% в 2015 г.). Инвалидов II группы было гораздо меньше – от 16,1 до 8,3% соответственно. Минимальное число больных были признаны инвалидами I группы. За последнее пятилетие отмечалось улучшение структуры первичной инвалидности по тяжести вследствие полиостеоартрита и гонартроза за счет снижения доли инвалидов наиболее тяжелых I и II групп и нарастания доли III группы. Увеличение в 2016 г. удельного веса инвалидов II группы вследствие коксартроза до 22,3% с 11,4% в 2015 г. связано с единичными случаями осложнений после эндопротезирования тазобедренных суставов.

Ключевые слова: первичная инвалидность; остеоартрит; тяжесть инвалидности; возрастная, половая структура. **Для ссылки:** Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ, Сергеева НВ, Черкасова АА. Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):202–207.

THE NOSOLOGICAL PATTERN OF DISABILITY IN OSTEOARTHRITIS IN THE IRKUTSK REGION

Petrunko I.L.^{1,2}, Menshikova L.V.¹, Sergeeva N.V.², Cherkasova A.A.²

Objective: to investigate the nosological pattern of primary disability due to osteoarthritis (OA) in the Irkutsk Region in 2012–2016, its severity, age- and gender-related features.

Material and methods. A continuous method was used to analyze the database on the newly recognized as disabled due to OA in the Irkutsk Region in 2012–2018. The pattern, degree of disability, its age- and gender-related characteristics were studied.

Results and discussion. Among those who were the newly recognized as disabled due to OA in 2012–2014, there was the largest proportion of patients with knee OA (46.6 to 52.7%, respectively). There was a preponderance of the disabled due to hip OA in 2015–2016 (55.3% and 65.3%, respectively). Among the OA patients with newly established disability during the analyzed period, there was a preponderance of women, but their proportion in 2016 was smaller than that in 2012 (54.4 and 74.2%, respectively). The decrease was mainly due to women with polyarticular OA (83.5% in 2012; 67.5% in 2016), hip OA (54.3 and 42.0%), or knee OA (87.2 and 80.4%, respectively).

Most of the disabled people with OA were pensioners (64.7% for an average of 5 years). Over the past 3 years, the proportion of disabled young people (aged less than 44 years) substantially increased from 7.1% in 2014 to 15.3% in 2016 and that of disabled adult people rose from 21.2% in 2014 to 30.1% in 2016. Among the disabled with hip joint damage, young and adult patients were more and pensioners were fewer than among those with polyarticular OA (16.8 and 3.1%; 31.5 and 23.5%; 51.9 and 73.4% for an average of 5 years, respectively).

Knee OA-associated disability was established mainly in pensioners (80.2%), while the proportion of young people was only 2.0%, which was much fewer than in those with hip OA, polyarticular OA, and other variants of the disease (9.2%). The proportion of disabled adult persons was also fewer (18.1% for an average of 5 years).

According to the severity of disability due to OA, the largest one was group with class III disability (81.7% in 2012 to 90.9% in 2015). Group with class II disability were much less – from 16.1 to 8.3%, respectively. The minimum number of patients was recognized as having class I disability. The last five years have been marked by an improvement in the pattern of polyarticular OA and osteoarthritis-related primary disability according to its severity, by reducing the proportion of people in the most severe groups with class I and II disability and by increasing the proportion of people having class III disability. The increase in the proportion of people with class II disability due to hip OA to 22.3% in 2016 from 11.4% in 2015 was due to isolated cases of complications after hip replacement.

Keywords: primary disability; osteoarthritis; severity of disability; age, gender structure.

For reference: Petrunko IL, Menshikova LV, Sergeeva NV, Cherkasova AA. The nosological pattern of disability in osteoarthritis in the Irkutsk Region. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):202–207 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-202-207

Остеоартрит (ОА) – одна из актуальных медицинских и социальных проблем ввиду большой и увеличивающейся в связи со старением населения распространенности заболевания, его хронического прогрессирующего течения, приводящего к снижению качества жизни и частой инвалидизации пациентов [1–5].

Инвалидность вследствие ОА является проблемой многих стран [6, 7]. Однако если вопросы инвалидности вследствие всей совокупности нозологий XIII класса Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) – «болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани» (БКМС) – достаточно хорошо изучены, то по исследованию показателей и особенностей инвалидности вследствие ОА имеются лишь отдельные работы [8–12], так как в форме государственной статистической отчетности «7-собес» из указанного XIII класса выделяются только дорсопатии.

Нам не удалось найти материалов по изучению первичной инвалидности вследствие ОА в зависимости от локализации процесса, ее тяжести (группы инвалидности), возрастных, половых особенностей, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования было изучить нозологическую структуру первичной инвалидности вследствие ОА в Иркутской области за 2012–2016 гг., ее тяжесть, возрастно-половые особенности.

Материал и методы

Проанализирована сплошным методом база данных Единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы (ЕАВИИС) медико-социальной экспертизы (МСЭ) по лицам, впервые признанным инвалидами за 2012–2016 гг. в Иркутской области при заболеваниях, включенных в XIII класс МКБ-10 «БКМС», отдельно – при ОА: полиостеоартрите (М15), коксартрозе (М16), гонартрозе (М17), других артритах (М19). Изучались ее тяжесть (распределение больных по группам инвалидности), возрастно-половая структура в абсолютных числах и в процентах. Обработке подвергались обезличенные данные электронного контента, заполненного медицинскими работниками бюро МСЭ. Этические и правовые принципы при работе с медицинской документацией не были нарушены.

Результаты

БКМС занимают в структуре первичной инвалидности взрослого населения Иркутской области четвертое место, уступая в 2016 г. только злокачественным новообразованиям, болезням системы кровообращения, психическим заболеваниям. Их доля в 2016 г. снизилась до 6,8% (2015 г. – 8,6%; 2014 г. – 11,8%; 2013 г. – 12,8%; 2012 г. – 11,7%), уро-

вень инвалидности уменьшился до 5,4 (2015 г. – 5,9; 2014 г. – 10,3; 2013 г. – 10,4; 2012 г. – 11,0) на 10 тыс. взрослого населения.

Наиболее частой причиной первичной инвалидности в классе БКМС в 2016 г., как и в предшествующие годы, у взрослых был ОА с уменьшением его удельного веса (до 41,5%) по сравнению с предыдущими годами: 2012 г. – 57,4%; 2013 г. – 57,3%; 2014 г. – 57,1%; 2015 г. – 45,0%.

Наибольшее число больных ОА, впервые признанных инвалидами, за последние 5 лет было в 2014 г. (n=1123), а минимальное (n=412) – в 2016 г. Следует отметить, что в 2012–2014 гг. гонартроз среди причин первичной инвалидности вследствие ОА имел наибольший удельный вес (от 46,6% в 2013 г. до 52,7% в 2014 г.), а в 2015–2016 гг. преобладающей причиной инвалидности стал коксартроз (55,3 и 65,3% соответственно), тогда как в 2012 г. его доля составляла только 36,6%. Число инвалидов с полиостеоартритом за анализируемое пятилетие колебалось от 13,7% в 2012 г. до 4,8% в 2014 г. Незначительным был все годы удельный вес других артритов – от 2,0% в 2012–2013 гг. до 0,7% в 2016 г. (табл. 1).

Таким образом, за анализируемый период отмечено почти трехкратное снижение абсолютного числа инвалидов вследствие ОА (1113 в 2012 г. и 412 в 2016 г.), практически по всем нозологическим формам заболевания. Однако наблюдалось увеличение доли инвалидов с коксартрозом (36,6% в 2012 г. и 65,3% в 2016 г.).

Изучение гендерной структуры первичной инвалидности вследствие ОА показало преобладание женщин во все годы последнего пятилетия, но отмечалась тенденция к снижению их доли с 74,2% в 2012 г. до 54,4% в 2016 г., тогда как доля мужчин-инвалидов возросла с 25,8 до 45,6% соответственно (табл. 2). Проведен анализ первичной инвалидности вследствие отдельных нозологических форм ОА у лиц женского и мужского пола (табл. 3, см. табл. 2).

Среди впервые признанных инвалидами вследствие полиостеоартрита во все анализируемые годы преобладали женщины (83,5% в 2012 г. и 67,5% в 2016 г.). Среди больных коксартрозом в 2012–2014 гг. также преобладали женщины, но в 2015–2016 гг. их доля снизилась (49,7 и 42,0% соответственно).

Удельный вес женщин среди впервые признанных инвалидами вследствие гонартроза в последние 5 лет был преобладающим, но их доля снизилась с 87,2% в 2012 г. до 80,4% в 2016 г. При других артрозах (М19) в 2012–2016 гг. половая структура первичной инвалидности претерпевала разнонаправленные изменения.

Таким образом, в структуре первичной инвалидности лиц женского пола было значительно больше, чем мужчин, среди больных с полиостеоартритом, гонартрозом с тенденцией к снижению за пятилетний период.

Таблица 1 Структура первичной инвалидности вследствие ОА в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	Полиостеоартрит (М15), n (%)	Коксартроз (М16), n (%)	Гонартроз (М17), n (%)	Другие артриты (М19), n (%)	ОА всего, n
2012	152 (13,7)	407 (36,6)	531 (47,7)	23 (2)	1113
2013	92 (9,4)	411 (42)	455 (46,6)	20 (2)	978
2014	54 (4,8)	457 (40,7)	592 (52,7)	20 (1,8)	1123
2015	45 (9,1)	272 (55,3)	169 (34,3)	6 (1,2)	492
2016	28 (6,8)	269 (65,3)	112 (27,2)	3 (0,7)	412

Таблица 2 Гендерная структура первичной инвалидности вследствие ОА, полиостеоартрита, коксартроза в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	ОА			Полиостеоартрит			Коксартроз		
	всего, п	мужчины, п (%)	женщины, п (%)	всего, п	мужчины, п (%)	женщины, п (%)	всего, п	мужчины, п (%)	женщины, п (%)
2012	1113	287 (25,8)	826 (74,2)	152	25 (16,5)	127 (83,5)	407	186 (45,7)	221 (54,3)
2013	978	294 (30)	684 (70)	92	19 (20,7)	73 (79,3)	411	189 (46,0)	222 (54,0)
2014	1123	283 (25,2)	840 (74,8)	54	9 (16,7)	45 (83,3)	457	181 (39,6)	276 (60,4)
2015	492	180 (36,6)	312 (63,4)	45	13 (28,9)	32 (71,1)	272	137 (50,3)	135 (49,7)
2016	412	188 (45,6)	224 (54,4)	28	9 (32,5)	19 (67,5)	269	156 (58,0)	113 (42,0)

Обращает на себя внимание возрастание доли мужчин-инвалидов среди больных коксартрозом с 45,7% в 2012 г. до 58,0% в 2016 г., несколько меньше – при гонартрозе (с 12,8 до 19,6% соответственно).

В табл. 4 представлена возрастная структура первичной инвалидности вследствие ОА.

Среди первичных инвалидов вследствие ОА преобладали лица пенсионного возраста (3-я возрастная группа) доля которых составляла 67,3% в 2012 г. и снизилась до 54,6% в 2016 г. (табл. 5). Обращает на себя внимание увеличение доли инвалидов относительно молодого возраста (до 44 лет) с 7,2% в 2012 г. до 15,3% в 2016 г. при снижении их абсолютного числа. Доля граждан 2-й возрастной группы (женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет) несколько возросла за анализируемый пятилетний период (с 25,5% в 2012 г. до 30,1% в 2016 г.).

При анализе возрастной структуры первичной инвалидности вследствие полиостеоартрита было установлено, что доля лиц 1-й возрастной группы (до 44 лет) была в 2012–2013 и 2015 гг. незначительной (6,5%), а в 2014 и 2016 гг. таковых не было. Минимальный удельный вес лиц 2-й возрастной группы (женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет) отмечен в 2014 г. (14,8%), а максимальный за указанный период – в 2016 г. (32,1%). Преобладала во все годы пятилетия доля лиц пенсионного возраста, она увеличилась с 66,6% в 2015 г. до 85,1% в 2014 г., в среднем за 5 лет – 73,4% (табл. 6).

Среди больных, впервые признанных инвалидами вследствие коксартроза, было больше лиц молодого возраста, чем в группе полиостеоартрита. Доля молодых пациентов с коксартрозом возросла с 14,1% в 2012 г. до 22,7% в 2016 г., в среднем за 5 лет она составила 16,8%. Доля инвалидов 2-й возрастной группы среди всех лиц с коксартрозом в среднем за 5 лет составляла 31,5%, тогда как при полиостеоартрите – 23,5%, доля лиц пенсионного возраста в среднем за 5 лет составляла 51,9 и 73,4% соответственно.

Анализируя структуру первичной инвалидности вследствие гонартроза, следует отметить, что доля лиц 1-й возрастной группы (до 44 лет) была значительно меньше

(от 0,6% в 2015 г. до 2,8% в 2012 г., в среднем – 2,0%), чем при коксартрозе (16,8%), полиостеоартрите (3,1%), других артритах (в среднем 9,2%); 2-й возрастной группы (от 13,6 до 20,5%, в среднем – 18,1%) – также меньше; доля больных пенсионного возраста, напротив, больше (80,2% в среднем за 5 лет), чем при всех остальных анализируемых локализациях ОА (см. табл. 6).

Изучена также тяжесть первичной инвалидности (распределение больных по группам инвалидности) при ОА (табл. 7).

Среди больных ОА преобладали инвалиды III группы (с нарастанием их доли с 81,7% в 2012 г. до 90,9% в 2015 г. и снижением до 84,2% в 2016 г.). Первичных инвалидов II группы было 16,1% в 2012 г., 8,3% в 2015 г. и 15,8% в 2016 г. Отмечен минимальный удельный вес инвалидов I группы, а в 2016 г. их не было.

При раздельном изучении тяжести первичной инвалидности вследствие отдельных форм ОА установлено, что ее структура вследствие полиостеоартрита, коксартроза, гонартроза, других артритов в целом была аналогична вышеуказанной (табл. 8, 9).

Улучшение структуры первичной инвалидности по тяжести в 2012–2016 гг. за счет снижения доли инвалидов наиболее тяжелых I и II групп и нарастания доли III группы установлено при полиостеоартрите и гонартрозе. При коксартрозе в 2016 г. увеличился удельный вес инвалидов II группы с 11,4% в 2015 г. до 22,3% в 2016 г. Среди пациентов с другими артритами с 2012 (100%) до 2015 г. (83,3%) доля инвалидов III группы снижалась, но в 2016 г. она вновь составила 100%.

Обсуждение

ОА среди БКМС у взрослых занимает первое место в структуре первичной инвалидности с ежегодным уменьшением его доли с 57,4% в 2012 г. до 41,5% в 2016 г. Данный факт объясняется прежде всего внедрением в последние годы доступной качественной и высокотехнологичной (эндопротезирование суставов) медицинской помощи больным гонартрозом и коксартрозом.

Таблица 3 Гендерная структура первичной инвалидности вследствие гонартроза, других артритов в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	Гонартроз			Другие артриты		
	всего, п	мужчины, п (%)	женщины, п (%)	всего, п	мужчины, п (%)	женщины, п (%)
2012	531	68 (12,8)	463 (87,2)	23	8 (34,8)	15 (65,2)
2013	455	77 (16,9)	378 (83,1)	20	9 (45)	11 (55)
2014	592	84 (14,2)	508 (85,8)	20	9 (45)	11 (55)
2015	169	26 (15,4)	143 (84,6)	6	4 (66,7)	2 (33,3)
2016	112	22 (19,6)	90 (80,4)	3	1 (33,3)	2 (66,7)

Среди инвалидов вследствие ОА наибольшей в 2012–2014 гг. была доля больных гонартрозом (46,6% в 2013 г. и 52,7% в 2014 г.). В 2015–2016 гг. преобладали инвалиды вследствие коксартроза (55,3 и 65,3% соответственно), тогда как в 2012 г. их доля была только 36,6%. Причиной таких изменений в нозологической структуре первичной инвалидности при ОА могли быть изменения нормативных документов, касающихся МСЭ. Россией в 2012 г. была ратифицирована Конвенция ООН «О правах инвалидов» (2006) [13], которая может реализоваться только в рамках применения Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (2001) [14], предусматривающей количественную оценку нарушений функций и структур организма. Поэтому

Таблица 4 Возрастная структура первичной инвалидности вследствие ОА в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	Всего, n	Возрастные группы*		
		1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)
2012	1113	80 (7,2)	284 (25,5)	749 (67,3)
2013	978	81 (8,3)	250 (25,6)	647 (66,1)
2014	1123	80 (7,1)	238 (21,2)	805 (71,7)
2015	492	55 (11,2)	124 (25,2)	313 (63,6)
2016	412	63 (15,3)	124 (30,1)	225 (54,6)

Примечание. *Возрастные группы: 1-я – до 44 лет, 2-я – женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет, 3-я – лица пенсионного возраста (в табл. 4–6).

Таблица 5 Возрастная структура первичной инвалидности вследствие полиостеоартрита, коксартроза в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	Полиостеоартрит				Коксартроз			
	всего, n	возрастные группы*			всего, n	возрастные группы*		
		1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)		1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)
2012	152	7 (4,6)	35 (23)	110 (72,3)	407	57 (14,1)	132 (32,4)	222 (54,5)
2013	92	6 (6,5)	17 (18,5)	69 (75)	411	61 (14,8)	138 (33,6)	212 (51,6)
2014	54	0	8 (14,8)	46 (85,1)	457	63 (13,8)	122 (26,7)	272 (59,5)
2015	45	2 (4,4)	13 (28,9)	30 (66,6)	272	51 (18,8)	84 (30,9)	137 (50,3)
2016	28	0	9 (32,1)	19 (67,8)	269	61 (22,7)	91 (33,8)	117 (43,5)

Таблица 6 Возрастная структура первичной инвалидности вследствие гонартроза, других артритов в Иркутской области за 2012–2016 гг.

Год	Гонартроз				Другие артриты			
	всего, n	возрастные группы*			всего, n	возрастные группы*		
		1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)		1-я, n (%)	2-я, n (%)	3-я, n (%)
2012	531	15 (2,8)	108 (20,3)	418 (78,7)	23	1 (4,4)	9 (39,1)	13 (56,5)
2013	455	12 (2,6)	88 (19,3)	355 (78,0)	20	2 (10,0)	7 (35,0)	11 (55,0)
2014	592	14 (2,4)	100 (16,9)	478 (80,7)	20	3 (15,0)	8 (40)	9 (45,0)
2015	169	1 (0,6)	23 (13,6)	145 (85,8)	6	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)
2016	112	2 (1,8)	23 (20,5)	87 (77,7)	3	0	1 (33,3)	2 (66,7)

в классификациях и критериях, используемых при осуществлении МСЭ граждан федеральными государственными учреждениями МСЭ, утвержденных приказом Минтруда России от 29 сентября 2014 г. №664н, была предусмотрена в приложении «Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, в процентах». Усовершенствованные классификации и критерии с приложением к ним «Количественной системы оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма человека в процентах» были утверждены ныне действующим приказом Минтруда России от 17 декабря 2015 г. № 1024н. В указанных критериях более четко, по сравнению с ранее действовавшими, с количественной оценкой обозначены критерии четырех степеней выраженности стойких нарушений статодинамических функций и/или связанных с движением структур организма (суставов), вызывающих ограничения жизнедеятельности разной степени и дающих основания для установления той или иной группы инвалидности.

При изучении гендерной структуры первичной инвалидности вследствие ОА установлено, что все годы послед-

него пятилетия преобладали женщины, но в 2015 и 2016 гг. их доля снизилась до 63,4 и 54,4% соответственно, тогда как в 2012 г. она составляла 74,2% и в 2014 г. – 74,8%. Снижение произошло за счет коксартроза (в 2012–2014 гг. женщины преобладали, в 2015 и 2016 гг. их доля составила 49,7 и 42,0% соответственно), гонартроза (с 87,2% в 2012 г. до 80,4% в 2016 г.), полиостеоартрита (с 83,5% в 2012 г. до 67,5% в 2016 г.). Причины выявленной динамики требуют дополнительного изучения.

Таблица 7 Структура первичной инвалидности вследствие ОА в Иркутской области по тяжести за 2012–2016 гг

Год	Всего, n	Группы инвалидности		
		I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)
2012	1113	24 (2,2)	179 (16,1)	910 (81,7)
2013	978	19 (2,0)	146 (14,9)	813 (83,1)
2014	1123	5 (0,4)	122 (10,9)	996 (88,7)
2015	492	4 (0,8)	41 (8,3)	447 (90,9)
2016	412	0	65 (15,8)	347 (84,2)

Таблица 8 Структура первичной инвалидности вследствие полиостеоартрита, коксартроза в Иркутской области за 2012–2016 гг. по тяжести

Год	Полиостеоартрит				Коксартроз			
	всего, n	группы инвалидности*			всего, n	группы инвалидности*		
		I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)		I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)
2012	152	12 (7,9)	37 (24,3)	103 (67,8)	407	8 (2,0)	79 (19,4)	320 (78,6)
2013	92	8 (8,7)	19 (20,6)	65 (70,7)	411	5 (1,2)	72 (17,5)	334 (81,3)
2014	54	2 (3,7)	12 (22,2)	40 (74,1)	457	2 (0,4)	61 (13,3)	394 (86,2)
2015	45	1 (2,2)	6 (13,3)	38 (84,5)	272	1 (0,4)	31 (11,4)	240 (88,2)
2016	28	0	3 (10,7)	25 (89,3)	269	0	60 (22,3)	209 (77,7)

Таблица 9 Структура первичной инвалидности вследствие гонартроза, других артритов в Иркутской области за 2012–2016 гг. по тяжести

Год	Гонартроз			Другие артриты				
	всего, n	группы инвалидности*		всего, n	группы инвалидности*			
		I, n (%)	II, n (%)		III, n (%)	I, n (%)	II, n (%)	III, n (%)
2012	531	4 (0,8)	63 (11,8)	464 (87,4)	23	0	0	23 (100)
2013	455	6 (1,3)	54 (11,9)	395 (86,8)	20	0	1 (5)	19 (95,0)
2014	592	1 (0,2)	45 (7,6)	546 (92,2)	20	0	4 (20)	16 (80,0)
2015	169	1 (0,6)	4 (2,3)	164 (97,1)	6	1 (16,7)	0	5 (83,3)
2016	112	0	2 (1,8)	110 (98,2)	3	0	0	3 (100)

Говоря о возрастной структуре, следует отметить, что среди первичных инвалидов вследствие ОА преобладали лица пенсионного возраста (71,7% в 2014 г.; 63,6% в 2015 г. и 54,6% в 2016 г.). При этом возрос удельный вес молодых граждан (до 44 лет) с 7,1% в 2014 г. до 15,3% в 2016 г. и лиц зрелого возраста (женщины от 45 до 54 лет, мужчины от 45 до 59 лет) с 21,2% в 2014 г. до 30,1% в 2016 г., что характеризует негативные тенденции в возрастной структуре первичной инвалидности при ОА.

Среди граждан с коксартрозом, впервые признанных инвалидами, было больше больных молодого и зрелого возраста и меньше пациентов пенсионного возраста, чем среди лиц с полиостеоартритом.

Среди больных, впервые признанных инвалидами вследствие гонартроза, по сравнению со всеми другими анализируемыми вариантами ОА, было больше лиц пенсионного возраста, тогда как доля лиц молодого и зрелого возраста была много меньше, чем при коксартрозе, полиостеоартрите, других артритах.

Структура первичной инвалидности вследствие ОА характеризовалась преобладанием инвалидов III группы (81,7–90,9%). Доля первичных инвалидов II группы колебалась от 8,3 до 16,1%. Отмечен минимальный удельный вес инвалидов I группы, а в 2016 г. их не было.

Установлено улучшение структуры первичной инвалидности вследствие полиостеоартрита, гонартроза в 2012–2016 гг. за счет снижения доли инвалидов наиболее

тяжелых I и II групп и нарастания доли III группы. Но среди больных коксартрозом в 2016 г. увеличился удельный вес инвалидов II группы, что обусловлено единичными случаями осложнений после эндопротезирования тазобедренных суставов.

Для решения проблем инвалидности вследствие ОА, по нашему мнению, необходима его профилактика с учетом факторов риска возникновения и прогрессирования заболевания, фенотипа, в том числе предупреждение травматизации суставов, борьба с ожирением, раннее выявление патологии, улучшение качества диспансерного наблюдения за больными, проведение эффективной базисной терапии, дальнейшее повышение доступности такого вида высокотехнологичной медицинской помощи больным, как эндопротезирование суставов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. *Терапевтический архив*. 2009;(6):5-10 [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2009;(6):5-10 (In Russ.)].
- Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого

населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11-7 [Galushko EA, Bolshakova TU, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to the epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11-7 (In Russ.)].

3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10-2 [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
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 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. Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):226-9. doi: org/10.1002/art.21562
6. Hunter DJ, Lo GH. The Management of Osteoarthritis: An Overview and Call to Appropriate Conservative Treatment. *Med Clin N Am*. 2009;93(1):127-43. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.008
7. Yoshimura N. Epidemiology of osteoarthritis in Japan: the ROAD study. *Clin Calcium*. 2011;21(6):821-5. doi: CliCa1106821825
8. Никитченко ИИ. Социально-гигиеническая и клинико-функциональная характеристика больных и инвалидов вследствие коксартроза и их значение для медико-социальной экспертизы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2001. 59 с. [Nikitchenko II. Socio-hygienic and clinical-functional characteristics of patients and invalids due to coxarthrosis and their significance for medical and social expertise: Abstract dis ... Doct Med. Moscow; 2001. 59 p. (In Russ.)].
9. Хутиыз ТК. Медико-социальная реабилитация больных и инвалидов вследствие заболеваний коленного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2005. 25 с. [Khutyiz TK. Medico-social rehabilitation of patients and the disabled due to diseases of the knee joint: Abstract dis. ... Cand Med Sci. Moscow; 2005. 25 p. (In Russ.)].
10. Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ. Контингент инвалидов с остеоартрозом в Иркутской области по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2010;(2):46-8 [Petrun'ko IL, Menshikova LV. A contingent of people with disabilities due to osteoarthritis in the Irkutsk region by request to the Bureau of Medical and Social Expertise. *Mediko-Sotsial'naya Ekspertiza i Reabilitatsiya = Medico-Social Examination and Rehabilitation*. 2010;(2):46-8 (In Russ.)].
11. Петрунько ИЛ. Заболеваемость, инвалидность вследствие болезней костно-мышечной системы, их медико-социальная значимость и научное обоснование системы реабилитации инвалидов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2012. 56 с. [Petrun'ko IL. Morbidity and disability due to diseases of the musculoskeletal system, their medical and social importance and a scientific substantiation of the system of rehabilitation of invalids: Abstract dis ... Doct Med. Moscow; 2012. 56 p. (In Russ.)].
12. Болтенко ЖВ. Современные подходы к медико-социальной экспертизе инвалидов вследствие остеоартроза с учетом положений Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. Курортная медицина. 2014;(4):83-91 [Boltenko JV. Modern approaches to medical and social expertise of disabled people due to osteoarthritis, taking into account the provisions of the International Classification of Functioning, Limitation of Life and Health. *Kurortnaya Meditsina = Spa Medicine*. 2014;(4):83-91 (In Russ.)].
13. The Convention on the Rights of Persons with Disabilities, adopted by the United Nations General Assembly on December 13, 2006. Available from: http://www.un.org/disabilities/documents/convention/convention_accessible_pdf.pdf
14. International Classification of Functioning, Disability and Health (World Health Organization, 2001). Available from: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>

Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток

Гандалоева З.М., Кричевская О.А., Дубинина Т.В., Кошелева Н.М., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Зулейхан
Микаиловна
Гандалоева;
gzm92@bk.ru

Contact: Zuleikhan
Gandaloeva;
gzm92@bk.ru

Поступила 26.01.18

Цель исследования – уточнить исходы беременности у пациенток с анкилозирующим спондилитом (АС) и течение АС при беременности на основании ретроспективного анализа.

Материал и методы. В статье представлены результаты I этапа российского пилотного исследования по изучению влияния беременности на активность АС, паритета и исходов беременности у этих пациенток. В основу I этапа положены результаты ретроспективного анализа данных анкетирования 204 женщин с АС, в ходе которого они ответили на 19 вопросов, касающихся наличия беременностей и их исходов, причин отсутствия беременностей, субъективной оценки самочувствия при гестации. Средний возраст респонденток составил $32,0 \pm 5,8$ года, средняя продолжительность болезни – $107,2 \pm 73,5$ мес.

Результаты и обсуждение. У 84 (41,1%) женщин беременностей не было, в 48,8% случаев причины отсутствия беременностей были связаны с АС (боязнь тератогенного действия принимаемых препаратов, наследования ребенком заболевания), в 9,5% – с бесплодием, в 41,7% – с причинами немедицинского характера. У 120 (58,9%) женщин было 248 беременностей, из них до дебюта АС – 136 и на фоне болезни – 112. При АС по сравнению со здоровым периодом жизни ниже частота аборт по желанию женщины (8,9 и 35,3% соответственно; $p < 0,01$), больше беременностей завершились родами (75,9 и 52,2% соответственно; $p < 0,01$) и выше частота оперативных родов (43,5 и 28,2% соответственно; $p < 0,05$). Частота преждевременных родов на фоне АС составила 13,0%. Новорожденные, родившиеся у матерей с АС, не отличались по массе тела, оценке по шкале Апгар от детей, родившихся у матерей до дебюта АС. Половина респонденток сообщили об улучшении самочувствия в каком-либо триместре гестации (несколько чаще в I триместре, но различие статистически не значимо). Однако почти 70,0% опрошенных отметили ухудшение самочувствия на фоне беременности, причем выраженность симптомов АС увеличивалась со сроком гестации.

Таким образом, причина отсутствия беременностей у больных АС почти в половине случаев связана с субъективной боязнью негативного влияния болезни и терапии на здоровье будущего ребенка. При АС, по сравнению со здоровым периодом жизни, оперативные роды проводятся чаще. Неонатальные исходы беременностей не различаются в период до АС и на фоне АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; исходы беременности; анкетирование.

Для ссылки: Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Дубинина ТВ и др. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):208–214.

ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PREGNANCY: DATA FROM A PILOT STUDY BASED ON A QUESTIONNAIRE SURVEY OF PATIENTS

Gandaloeva Z.M., Krichevskaya O.A., Dubinina T.V., Kosheleva N.M., Erdes Sh.F.

Objective: to clarify pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis (AS) and its course during pregnancy on the basis of a retrospective analysis.

Subjects and methods. The paper presents the results of Stage 1 of a Russian pilot study of the impact of pregnancy on AS activity, parity, and pregnancy outcomes in these patients. The basis for Stage 1 is the results of a retrospective analysis of the data of a questionnaire survey of 204 women with AS, during which they answered 19 questions regarding the presence of pregnancies and their outcomes, the reasons for the lack of pregnancies, and a subjective assessment of their health status during gestation. The respondents' mean age was 32.0 ± 5.8 years; the mean disease duration was 107.2 ± 73.5 months.

Results and discussion. 84 (41.1%) women did not have pregnancies; the reasons for the lack of pregnancies were associated with AS (fear of the teratogenic effect of taken drugs; a child's inheritance of the disease) in 48.8% of the cases, with infertility in 9.5%, and with non-medical reasons in 41.7%. A total of 120 (58.9%) women had 248 pregnancies; of whom 136 patients had the latter before and 112 – after the onset of AS. In AS versus a healthy life period, there were lower abortion rates at a woman's will (8.9 and 35.3%, respectively; $p < 0.01$), more pregnancies that resulted in childbirth (75.9 and 52.2%, respectively; $p < 0.01$), and higher surgical delivery rates (43.5 and 28.2%, respectively; $p < 0.05$). The premature birth rate after the onset of AS was 13.0%. The newborn infants born before the onset of AS in mothers did not differ from those born after the onset of AS in mothers in weight and Apgar scores. Half of the respondents reported that their health status was improved in any trimester of pregnancy (slightly more often in the first trimester; but the difference was statistically insignificant). However, almost 70.0% of the respondents noted their worse health status during pregnancy, the severity of AS symptoms increased with a gestational period.

Conclusion. The reason for the lack of pregnancies in almost half of the patients with AS is associated with their subjective fear of the negative impact of the disease and therapy on a child's future health. In AS versus a healthy life period, surgical deliveries are performed more frequently. The neonatal outcomes of pregnancies do not differ before and after the onset of AS.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; pregnancy outcomes; questionnaire survey.

For reference: Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Dubinina TV, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):208–214 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-208-214

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), развивающееся преимущественно на третьем десятилетии жизни (средний возраст начала АС – 25,1±7,6 года [1]), именно в тот период, когда многие задумываются о создании семьи и рождении детей.

Распространенность АС в мире варьирует от 0,1 до 1,4% [2], в Российской Федерации она оценивается в 0,1% [3]. По данным статистических отчетов Минздрава России о заболеваемости взрослого населения, число больных АС в 2016 г. в Российской Федерации составило 115,5 тыс., увеличившись по сравнению с 2015 г. на 5 тыс. человек [4]. Долгое время АС считался «мужской» болезнью: еще в начале XXI в. бытовало мнение, что доля женщин составляет не более 30% больных АС [5], и это, вероятно, обуславливало недостаточный интерес исследователей к вопросу беременности при данном заболевании. Однако в последнее время, с развитием учения о СпА, особенно с выделением их ранней рентгенологической стадии, АС у женщин диагностируется чаще и соотношение мужчин и женщин, у которых был выявлен АС, изменилось и приближается к 1,5:1 [6, 7].

Публикации, касающиеся течения АС на фоне беременности и ее исходов при данном заболевании, малочисленны и противоречивы. В обзоре, обобщившем данные мировой литературы по беременности при АС, подчеркивается, что многие вопросы пока остаются нерешенными [1]. Большинство из проведенных исследований являются ретроспективными, без объективной оценки активности АС и анализа клинических проявлений заболевания, без учета терапии во время беременности и до зачатия. В более ранних работах отмечалось, что при АС возможен благоприятный исход беременности, которая существенно не влияет на активность АС [8, 9]. В то же время существует и обратное мнение – о негативном взаимовлиянии АС и беременности [10, 11]. Следствием недостаточности знаний в этой области ревматологии является неготовность и даже боязнь значительной части врачей-ревматологов в реальной клинической практике обсуждать с пациентами вопросы планирования беременности и проводить динамическое наблюдение за беременными с АС.

Целью данной работы было уточнить исходы беременности у пациенток с АС и их самочувствие во время беременности на основании ретроспективного анализа.

Материал и методы

В статье представлены результаты I этапа российско-го пилотного исследования по изучению влияния беременности на активность АС, паритета и исходов гестации у этих пациенток.

В основу I этапа положены результаты ретроспективного анализа данных анкетирования женщин с АС. Критериями включения в исследование являлись: подтвержден-

ный ревматологом диагноз АС, возраст от 18 до 45 лет и добровольное согласие на участие в опросе.

Анкета включала 19 вопросов, касающихся анамнеза АС, наличия беременностей и их исходов, причин отсутствия беременностей, лекарственной терапии и субъективной оценки самочувствия на фоне последней беременности, закончившейся родами, и в течение года после родов. Анкета была протестирована на больных АС, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2016 г.

В анкетировании, проводившемся в период с ноября 2016 г. по сентябрь 2017 г., приняли участие 204 женщины с АС: 98 респонденток отвечали на вопросы анкеты в присутствии исследователя, находясь на консультативном приеме или во время госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, а 106 – самостоятельно на сайтах межрегиональной общественной благотворительной организации инвалидов «Общество взаимопомощи при болезни Бехтерева» (www.bbehtereva.ru, www.patients.ru). Вначале был проведен сравнительный анализ данных двух групп респонденток в зависимости от способа анкетирования. Статистически значимых различий между ними не было, и ответы всех больных были объединены в одну группу для дальнейшего анализа (табл. 1).

Средний возраст 204 женщин, принявших участие в исследовании, составил 32,0±5,8 года, средняя продолжительность болезни – 107,2±73,5 мес, на момент дебюта заболевания средний возраст составлял 23±6,6 года. Медиана длительности АС от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза равнялась 36 [9; 83] мес. При этом в 92% случаев диагноз АС впервые установил ревматолог, а в 8% – врач другой специальности, с последующим подтверждением диагноза ревматологом.

За ухудшение течения АС при беременности принимались усиление боли в спине, появление и/или рецидивирование артрита, увеита, увеличение степени неприятных ощущений при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них, за улучшение течения АС – уменьшение этих симптомов.

Под неблагоприятными исходами беременностей понимались случаи неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей без уточнения причин и сроков беременности с целью упрощения ответа на этот вопрос респондентками. Также не конкретизировались причины и сроки выполнения аборта по другим медицинским показаниям.

Преждевременными считались роды, наступившие на сроке от 22 до 37 полных недель гестации при массе плода более 500 г.

Результаты

У 84 из 204 (41,1%) опрошенных женщин (средний возраст – 28,1±5,0 года) беременностей не было. Причи-

Таблица 1 Сравнительная оценка двух групп респонденток с АС, принявших участие в анкетировании

Способ анкетирования	Возраст, годы, M±σ (min-max)	Продолжительность АС, мес, M±σ (min-max)	Длительность АС до постановки диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (n=98)	32,9±6,4 (18–45)	108,7±84,9 (6–360)	24 [8; 72]
Сайт (n=106)	31,2±5,4 (20–44)	105,1±63,6 (3–264)	38 [10; 84]

Таблица 2 Исходы беременностей у 120 респонденток с АС

Исходы беременностей	До дебюта АС (136 беременностей), n (%)	На фоне АС (112 беременностей), n (%)	P
Роды:			
всего	71 (52,2)	85 (75,9)	<0,01
естественные	51 (71,8)	48 (56,5)	
кесарево сечение	20 (28,2)	37 (43,5)	<0,05
Аборты:			
по желанию женщины	48 (35,3)	10 (8,9)	<0,01
по медицинским показаниям	3 (2,2)	3 (2,7)	>0,05
Неблагоприятные исходы беременности	13 (9,6)	15 (13,4)	>0,05

ны отсутствия беременностей распределились следующим образом:

- у 41 (48,8%) – неготовность к беременности на фоне АС, обусловленная:
 - боязнью возможного тератогенного эффекта принимаемых лекарственных препаратов (16 ответов),
 - опасением наследования ребенком АС (4 ответа),
 - предостережением лечащего врача (1 ответ),
 - комбинациями вышеназванных причин (20 ответов);
- у 26 (31,0%) – немедицинские (социально-бытовые и семейные) причины, в том числе нежелание супругов иметь детей;
- у 8 (9,5%) – женское (n=6; 7,1%) и мужское (n=2; 2,4%) бесплодие;
- у 9 (10,7%) – иные неконкретизированные причины.

У 120 (58,9%) опрошенных женщин (средний возраст – 34,0±5,5 года) было всего 248 беременностей, из них до дебюта АС – 136 и на фоне болезни – 112. У 45 женщин все беременности имели место в здоровый период жизни, т. е. до развития АС, у такого же числа – на фоне АС, а у 30 – часть беременностей была до АС и часть – после дебюта АС. В анализируемой группе у 4 опрошенных было выполнено 8 попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на фоне АС: 7 нерезультативных (из них 5 – у одной респондентки) и одна – с формированием плода.

Исходы беременностей до и после дебюта АС представлены в табл. 2, из которой следует, что на фоне болезни, по сравнению со здоровым периодом жизни, достоверно реже беременность прерывалась по желанию женщины и, как следствие, большее число беременностей завершилось родами. Естественное родоразрешение было чаще у женщин до развития болезни (71,8%), тогда как на фоне АС – достоверно выше частота кесарева сечения (p<0,05).

Частота неблагоприятных исходов беременностей до дебюта АС и на фоне заболевания не различалась.

Отдельно были проанализированы исходы беременностей у 30 женщин, имевших беременности до начала и на фоне АС (табл. 3). Сохранились все тенденции, присущие полной группе респондентов, однако преобладание родоразрешения путем кесарева сечения на фоне АС не достигло статистической значимости, что, наиболее вероятно, связано с малочисленностью выборки.

Новорожденные, родившиеся у матерей с АС, не отличались по массе тела (3298,6±476,2 г) и оценке по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (7,7±0,9) от детей, родившихся у матерей до дебюта АС (3301,9±369,0 г; 7,7±1,5 соответственно). Патология плода или новорожденного была у 6 из 98 родившихся детей: задержка внутриутробного развития (ЗВР) – у двоих, хроническая гипоксия плода – у одного, внутриутробная пневмония – у одного, поликистоз почек и расщелина неба – у одного, дисплазия тазобедренных суставов – у одного. Один новорожденный в группе матерей до дебюта АС родился с асфиксией, оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 0, с тромбозом сосудов пуповины. Из другой важной патологии плода и новорожденного в группе респондентов до дебюта АС отмечено: гидроцефалия (n=1), хроническая гипоксия плода (n=1), ядерная желтуха новорожденного (n=1).

Течение АС при беременности было проанализировано на фоне последней гестации, закончившейся родами. В анализ вошли 69 беременностей, все беременности были одноплодными. Одна из беременностей наступила путем ЭКО. Из 69 женщин 29 были первобеременными, 40 – повторнобеременными. У 8 женщин в анамнезе были неблагоприятные исходы беременности (в том числе на фоне АС у трех женщин). Медиана срока родоразрешения составила 38 [38; 40] нед. Преждевременные роды были у 9 (13,0%) пациенток (одни на сроке 32 нед, восемь – на сроке 36–37 нед). Средняя масса тела новорожденных –

Таблица 3 Исходы беременностей до дебюта и на фоне АС (n=30)

Исходы беременностей	До дебюта АС (55 беременностей), n (%)	На фоне АС (43 беременностей), n (%)	P
Роды:			
всего	21 (38,2)	35 (81,4)	<0,01
естественные	11 (52,4)*	15 (42,9)*	
кесарево сечение	10 (47,6)*	20 (57,1)*	>0,05
Аборты:			
по желанию женщины	26 (47,3)	4 (9,3)	<0,01
по медицинским показаниям	1 (1,8)	1 (2,3)	>0,05
Неблагоприятные исходы беременности	7 (12,7)	3 (7,0)	>0,05

Примечание. * – от общего числа родов.

3265,7±482,0 г, средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни – 7,7±1,0 балла; значимая патология плода и новорожденного включала ЗВР в двух случаях, хроническую гипоксию плода, внутриутробную пневмонию и дисплазию тазобедренных суставов – по одному случаю.

Во время беременности 35 (50,7%) женщин отметили улучшение самочувствия, сопровождающееся уменьшением симптомов АС хотя бы в одном из триместров беременности: в I триместре – 27 (39,1% от всех беременных), во II – 19 (27,5%), в III – 19 (27,5%). На протяжении всего гестационного периода улучшение самочувствия сохранилось у 11 опрошенных (15,9% от всех беременных).

Усиление выраженности симптомов АС хотя бы в одном из триместров беременности отметили 46 женщин (66,6%): в I триместре – 11 (15,9% от всех беременных), во II – 21 (30,4%), в III – 26 (37,6%). Необходимо отметить, что с увеличением срока гестации пациентки чаще отмечали усиление симптомов АС ($r=0,9$; $p<0,05$). Ухудшение самочувствия на протяжении всей беременности отметили две женщины (2,8%). Обострение заболевания сопровождалось усилением болей в спине у 34 (73,9%), появлением и/или рецидивированием артрита – у 13 (28,2%), увеита – у 5 (10,8%), другими симптомами – у 9 (19,5%) больных.

Одиннадцать опрошенных (15,9%) на протяжении всей беременности не отметили изменений в клинической картине АС.

Динамика течения АС по триместрам беременности представлена на рисунке.

У 45 (65,2%) респонденток течение АС на фоне беременности характеризовалось разнонаправленным изменением самочувствия в разные триместры. Наиболее часто встречалась следующая комбинация: ухудшение в III триместре при неизменной активности в I и II триместрах – 10 случаев (14,5%).

Не было выявлено различий в оценке состояния новорожденных и их массе тела в зависимости от наличия (как минимум в двух триместрах) или отсутствия обострения АС во время беременности (3218,3±510,3 и 3360,6±413,9 г; 7,8±0,3 и 7,7±0,3 балла соответственно; $p>0,05$).

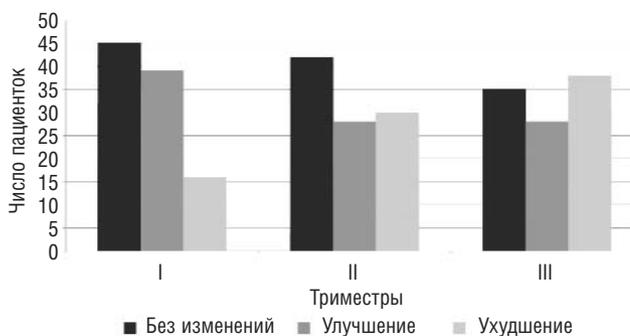
У двух женщин симптомы АС впервые появились в III триместре беременности. У одной из них было две беременности, завершившиеся родами; в III триместре второй беременности впервые развились энтезиты, олигоартрит, затем присоединилась боль в нижней части спины (диагноз АС установлен через 17 мес от дебюта); во время беременности лекарственные препараты не принимала; родоразрешение – на 38-й неделе (кесарево сечение), масса тела ребенка – 2820 г, рост – 46 см, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни – 8/9 баллов; лактация продолжалась в течение 4 мес. У второй было 7 беременностей, завершившихся родами в 4 случаях и абортми по желанию женщины – в 3 случаях; в III триместре седьмой беременности впервые развились олигоартрит и боль в нижней части спины (диагноз АС установлен через 4 мес от дебюта); во время беременности лекарственные препараты не принимала; родоразрешение – на 38-й неделе (кесарево сечение), масса тела ребенка – 3850 г, рост – 54 см, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни – 8/9 баллов; лактация – в течение 1,5 мес.

Грудное вскармливание от 0,5 до 32 мес (медиана длительности лактации – 4 [1,5; 9] мес) поддерживали 60 (86,9%) респонденток.

Усиление симптомов АС в течение года после родов отметили 49 (71,0%) женщин через 1–36 нед после родов (медиана – 2 [1; 6] нед). Клинические признаки обострения АС включали усиление боли в спине у 37 (75,5%), артрит – у 16 (32,6%), увеит – у 2 (4,0%), другие проявления – у 13 (26,5%) опрошенных. У 37 (53,6%) респонденток обострение АС наблюдалось на фоне лактации, большинству из них ($n=24$) пришлось прекратить грудное вскармливание.

Обсуждение

В работе М. Ostensen и соавт. [9], посвященной сексуальному и репродуктивному здоровью больных ревматическими заболеваниями (РЗ), обсуждается вопрос уменьшения числа детей в их семьях по сравнению со здоровой популяцией. К причинам, приводящим к уменьшению размера семьи, автор относит нарушение сексуальной и детородной функции, неблагоприятные исходы беременностей, обратимое и необратимое влияние на фертильность лекарственных препаратов, а также личный выбор пациентов, во многом определенный психологическим настроением больного, страдающего хроническим воспалительным заболеванием. Влияние индивидуальных особенностей эмоционального восприятия и измененных поведенческих реакций на желание материнства подтверждается и в нашем исследовании. Практически в 50% случаев отсутствие беременностей было связано с субъективной боязнью негативного влияния болезни и терапии на здоровье будущего ребенка (20% всех опрошенных), и лишь в единичных случаях оно было определено предостережением лечащего врача, связанным с тяжестью АС. Похожие результаты получены и в работе В. Mills и соавт. [12]: 11% из 154 опрошенных в США женщин после установления диагноза АС отказались от беременности, а 46% – пересмотрели в негативную сторону свое отношение к беременности, главным образом из-за страха неблагоприятного воздействия принимаемых препаратов на плод. Авторы подчеркивают, насколько в настоящее время не удовлетворена потребность пациенток в знаниях о течении беременности при РЗ и «совместимости» лекарственной терапии и беременности. Можно предположить, что в России в реальной клинической практике часто также не учитывается психологический настрой больных, и ревматологи из-за недостатка времени не разъясняют возможность благоприятного исхода беременности, не уточняют терапевтические подходы при гестации, что, вероятно, усиливает сомнения пациенток.



Динамика течения АС по триместрам беременности

До 90-х годов XX в. беременность женщинам с РЗ часто не рекомендовалась из-за риска ухудшения течения болезни на фоне гестации [13–15] и возможного неблагоприятного влияния заболевания на материнские и неонатальные исходы. По данным норвежского исследования [13], в 1991 г. 27% женщин с РЗ отказались от беременности под влиянием медицинских работников, родственников или других больных. Несоответствие наших данных частично объясняется изменением в последнее десятилетие подходов к беременности при РЗ, однако требует дальнейшего уточнения.

Несмотря на малочисленность исследований по изучению фертильности [16] при АС, большая часть которых были выполнены еще в 80–90-е годы XX в. [13, 17, 18], в настоящее время считается, что способность производить жизнеспособное потомство у больных АС сходна с таковой в общей популяции. Тем не менее причиной снижения фертильности, помимо высокой активности самого заболевания, может быть и проводимая лекарственная терапия, в которой главное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), способные блокировать или удлинять овуляцию, препятствуя развитию фолликула, а также влиять на функцию ресничек фаллопиевых труб и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки.

В 1998 г. было проведено одно из самых крупных ретроспективных исследований по данной теме, основанное на изучении 939 анкет больных АС из США, Канады и 11 европейских стран [18]. По результатам этой работы, на одну женщину, имевшую беременности, их число составило в среднем 2,4, при этом в среднем 1,4 беременности наступали после дебюта АС, что соответствует и нашим результатам (2,1 и 1,5 соответственно). При пересчете на общее количество респонденток в исследуемой нами группе среднее число беременностей составило во всей группе 1,2 на одну женщину, а после дебюта АС — 0,5 на одну женщину, что значительно меньше, чем в общей популяции — 2,6 [19, 20]. Однако необходимо иметь в виду, что популяционные данные рассчитывались на одну представительницу условного поколения женщин 18–49 лет, а средний возраст опрошенных с АС составлял лишь 32 года; кроме того, существенную роль в уменьшении числа гестаций играет осознанный отказ респонденток от беременности на фоне АС.

Нами выявлена достаточно высокая частота прерывания беременности по желанию женщин в здоровый период жизни (35–47% в разных подгруппах опрошенных), что, однако, соответствует распространенности абортот в российской популяции. Согласно исследованию, проведенному в 2007 г., только 51% беременностей заканчивается рождением ребенка [21]. По официальной статистике, количество абортот, выполняемое в России, меньше — 35% [22, 23], тем не менее искусственное прерывание беременности без медицинских показаний до сих пор является фактором, контролирующим рождаемость. Примечательно, что на фоне АС число абортот по желанию женщины достоверно снизилось по сравнению со здоровым периодом жизни и, как следствие, большее количество беременностей завершилось родами. На наш взгляд, это связано с более старшим возрастом пациенток и более осознанным подходом к планированию семьи на фоне хронического заболевания, а значит и меньшим количеством нежелательных беременностей.

Данные литературы о влиянии АС на материнские и неонатальные исходы беременностей также малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны. Кроме того, в некоторые исследования включались больные не только АС, но и другими СпА, недифференцированным артритом, а выводы обобщались [24, 25]. Тем не менее большинство авторов считают, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности [17, 18, 26, 27].

Самопроизвольный выкидыш является самым частым осложнением гестации в общей популяции, частота его составляет от 10 до 15% всех клинически диагностированных беременностей [28]. По нашим данным, частота неблагоприятных материнских исходов, включающих неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и абортот по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции. По данным исследования, проведенного в Норвегии, также 15% беременностей у больных АС закончились самопроизвольными выкидышами [18].

Частота преждевременных родов в группе опрошенных женщин с АС составила 13%, что выше, чем в общей популяции (5,9–6,6%) [30]. Аналогичная тенденция показана и в исследовании G.L. Jakobsson и соавт., опубликованном в 2016 г. и основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 — у здоровых женщин: частота преждевременных родов при АС была достоверно выше по сравнению с контролем (9 и 5% соответственно) [11].

По данным настоящего анкетирования, частота случаев кесарева сечения на фоне АС была достоверно выше по сравнению со здоровым периодом жизни (44 и 28%). В других исследованиях также показано увеличение частоты выполнения кесарева сечения: от 29% [11] до 58% [18], однако в ряде работ [9, 10, 26] кесарево сечение у больных АС проводилось не чаще, чем в общей популяции. С учетом нашего собственного клинического опыта создается впечатление, что для многих акушеров-гинекологов лишь сам факт наличия сакроилиита, вне зависимости от его стадии и, самое главное, активности, является показанием к оперативным родам, что требует, безусловно, пересмотра и серьезного обсуждения этого вопроса совместно акушерами и ревматологами.

В ранней работе M. Ostensen [26] было выявлено большое число осложнений при естественных родах у больных АС, однако в дальнейших исследованиях этот факт не нашел подтверждения.

Вопрос влияния АС на неонатальные исходы также изучен недостаточно. Проведя анализ литературы, мы не нашли описания исследований, в которых изучалась взаимосвязь активности АС, терапии женщин во время беременности и неонатальных исходов. Вместе с тем в большинстве работ показано, что дети у матерей с АС рождаются с нормальной массой тела (3130–3551 г) и на сроке беременности от 37 нед [9, 17, 18, 26], что соответствует и результатам нашего исследования. Можно предположить, что такие важные факторы риска перинатальной смертности и заболеваемости в перинатальном и раннем детском возрасте, как недоношенность и низкая масса тела при рождении [30, 31], при АС встречаются не чаще, чем в общей популяции.

Переходя к обсуждению течения АС на фоне беременности, необходимо еще раз уточнить, что данное рет-

роспективное исследование было основано на субъективной оценке больными своего самочувствия. Половина респондентов сообщили об улучшении самочувствия в каком-либо триместре гестации (несколько чаще в I триместре, но различие статистически не значимо). Однако почти 70% опрошенных отметили усиление выраженности симптомов АС на фоне беременности, причем частота обострения АС увеличивалась со сроком гестации. Наши данные соответствуют мнению о том, что активность АС при беременности чаще всего персистирует или даже увеличивается во II и III триместрах [10, 17, 32–36], однако, учитывая возможное присоединение во второй половине беременности боли в нижней части спины, связанной с постепенно возрастающей механической нагрузкой [1], необходимо четко дифференцировать характер боли для правильного определения активности АС и выбора тактики ведения беременных. При анализе литературы нам встретились работы, в которых не было показано отрицательное влияние беременности на течение АС. Среди них особый интерес представляет исследование Н. Тимуг и соавт. [27], в котором для оценки активности использовался интегральный индекс ASDAS, считающийся в настоящее время наиболее объективным. У 70% из 20 беременных активность АС уменьшалась в течение гестации и у 30% оставалась неизменной. Безусловно, такие противоречивые данные требуют дальнейших проспективных исследований для уточнения влияния беременности на АС, определения предикторов течения АС во время гестации и после родов, уточнения материнских и неонатальных исходов беременности.

Терапия женщин во время беременности будет рассмотрена нами в следующей статье.

Вопрос наличия послеродового обострения также остается дискуссионным. В литературе имеет место большой разброс данных как по частоте, так и по срокам послеродового обострения АС: от 30 до 90% женщин отмечают усиление

симптомов АС в течение первых 3–6 мес после родоразрешения [9, 18, 26, 27]. В нашем исследовании большая часть респондентов указали на ухудшение течения АС уже ко второму месяцу после родов. На сегодняшний день отсутствует теоретическое обоснование послеродового обострения при АС, также не ясны его предикторы и связь с лактацией (лишь в одной работе, выполненной в 1998 г. [18], показана связь обострения АС после родов и активности заболевания на момент зачатия).

В заключение еще раз отметим, что проблема взаимного влияния АС и беременности продолжает оставаться актуальной и малоизученной. Необходимо в рамках подготовки ревматологов уделять больше внимания вопросам планирования, ведения беременности и терапевтическим возможностям на фоне гестации и лактации пациенток с АС. Кроме того, врачам-ревматологам следует отводить больше времени для обучения больных, предоставляя им достоверную информацию и настраивая на высокую вероятность благоприятного исхода беременности и на возможную лактацию. Учитывая высокую частоту оперативных родов при АС, необходимо междисциплинарное взаимодействие между ревматологами и акушерами-гинекологами с целью выработки оптимальной тактики ведения беременных с АС при разных стадиях и разной активности заболевания.

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

- Giovanopoulos E, Gkasdaris G, Kapetanakis S, Kontomanolis E. Ankylosing spondylitis and pregnancy: A literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):162-9. doi: 10.2174/1573397113666170317114857
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
- 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
- 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 [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: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
- Бунчук НВ, Бадюкин ВВ, Коротаева ТВ. Спондилоартропатии. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 332. [Bunchuk NV, Badokin VV, Korotaeva TV. Spondyloarthropathies. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 332 (In Russ.)].
- Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 мес наблюдения когорты CoRSaR. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-9 [Erdes ShF, Dubinina TV, Romyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaR cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
- Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4 [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdalganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):10-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
- Steinberg CL. Ankylosing Spondylitis and Pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 1948;7(4):209-15. doi: 10.1136/ard.7.4.209. PMID: PMC1030641

9. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum.* 1982 Feb;25(2):140-3. doi: 10.1002/art.1780250204
10. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1212-7. doi: 10.1136/ard.2003.016881
11. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1838-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992
12. Mills B, Dao KH, Tecson K, et al. Perceptions and Outcomes of Pregnancy and Lactation in Patients with Rheumatic Diseases [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69 (Suppl 10). Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/perceptions-and-outcomes-of-pregnancy-and-lactation-in-patients-with-rheumatic-diseases/> (Accessed Jan 17, 2018).
13. Ostensen M. Counselling women with rheumatic disease – how many children are desirable? *Scand J Rheumatol.* 1991;20:121-6. doi: 10.3109/03009749109165287
14. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2235-40. doi: 10.1002/art.1780401219
15. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 May 31;16(1):123. doi: 10.1186/s12884-016-0919-7
16. Арефьев ВА, Лисовенко ЛА; Патрушев ЛИ, научный редактор. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. Москва: Издательство ВНИРО; 1995. С. 200 [Aref'ev VA, Lisovenko LA; Patrushev LI, scientific editor. *Anglo-russkii tolkovyi slovar' geneticheskikh terminov* [English-Russian explanatory dictionary of genetic terms]. Moscow: Publishing house VNIRO; 1995. P. 200 (In Russ.)].
17. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(2):241-54. PMID: 2657890
18. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis – the female aspect. *J Rheumatol.* 1998;25(1):120-4. PMID: 9458214
19. Захаров С, Сакевич В. Особенности планирования семьи и рождаемость в России: контрацептивная революция – свершившийся факт? В кн.: Малеева ТМ, Синявская ОВ, научные редакторы. Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе. Москва: Независимый институт социальной политики; 2007. С. 127-70 [Zakharov S, Sakevich V. Features of family planning and fertility in Russia: contraceptive revolution – a fait accompli? In: Maleeva TM, Sinyavskaya OV, scientific editors. *Roditeli i deti, muzhchiny i zhen-shchiny v seme i obshchestve* [Parents and children, men and women in the family and society]. Moscow: Independent Institute of Social Policy; 2007. P. 127-70 (In Russ.)].
20. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf.* 2002;25:545-51. doi: 10.2165/00002018-200225080-00001
21. Денисов БП, Сакевич ВИ. Аборты в России (по материалам выборочного обследования). Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. Москва: Ньюдиамед; 2009; Вып. 2 Доступно по ссылке: https://www.hse.ru/data/154/371/1240/abortions_Denisov_Sakevich.pdf [Denisov BP, Sakevich VI. Abortions in Russia (based on a sample survey). *Dokazatel'naya Meditsina i Klinicheskaya Epidemiologiya.* Moscow: Newdiamed; 2009; Vol. 2 Available from: https://www.hse.ru/data/154/371/1240/abortions_Denisov_Sakevich.pdf (In Russ.)].
22. Сакевич ВИ, Денисов БП. Аборты в постсоветской России: есть ли основания для оптимизма? Демографическое обозрение. 2014;1(1):144-69 [Sakevich VI, Denisov BP. Abortion in post-Soviet Russia: is there any reason for optimism? *Demograficheskoe Obozrenie.* 2014;1(1):144-69 (In Russ.)].
23. Дикке ГБ, Яроцкая ЕЛ, Ерофеева ЛВ. Стратегическая оценка политики, программ и услуг в сфере непланируемой беременности, абортов и контрацепции в Российской Федерации. Совместное исследование МЗ и СР РФ и ВОЗ. Проблемы репродукции. 2011;(3):92-108 [Dikke GB, Yarotskaya EL, Erofeeva LV. Strategic evaluation of policies, programs and services in the area of unplanned pregnancy, abortion and contraception in the Russian Federation. Joint study of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and WHO. *Problemy Reproduktsii.* 2011;(3):92-108 (In Russ.)].
24. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(6):490-5. doi.org/10.1080/j.1600-0412.2000.079006490.x. PMID: 10857874
25. Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, et al. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol.* 2002;100(6):1196-202. PMID: 12468163
26. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):235-7. doi: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00801.x. PMID: 1285888
27. Timur H, Tokmak A, Türkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432
28. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012;(1):128-36 [Sukhikh GT, Van'ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012;8(1):128-36 (In Russ.)].
29. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;8(2):4-10 [Savel'eva GM, Shalina RI, Kurtser MA. Premature birth as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012;8(2):4-10 (In Russ.)].
30. Кошелева НМ, Матьянова ЕВ. Ревматоидный артрит и беременность. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):589-99 [Kosheleva NM, Matyanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):589-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-589-599
31. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol.* 2001;28(2):355-9. PMID: 11246676
32. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003. PMID 1930310
33. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<58::AID-ART8>3.0.CO;2-G. PMID: 9433870
34. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):8-18. doi: 10.1136/ard.61.suppl_3.iii8
35. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998;352(9134):1137-40. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12004-9
36. Gran JT, Ostensen M. Spondylarthritides in females. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998;12:695-715. doi: 10.1016/S0950-3579(98)80045-9. PMID: 9928503

Ревматическая полимиалгия

Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Савушкина Н.М., Гордеев А.В.

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

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

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев;
azamatsat@yandex.ru

Contact: Azamat Satybaldyev;
azamatsat@yandex.ru

Поступила 07.02.18



Сатыбалдыев А.М. – ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Демидова Н.В. – научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Савушкина Н.М. – младший научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Гордеев А.В. – профессор, заведующий лабораторией ранних артритов ФГБНУ им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции

1. Определение, эпидемиология ревматической полимиалгии (РПМА).
2. Основные вопросы патогенеза РПМА.
3. Клиническая картина РПМА.
4. Критерии для установления диагноза РПМА.
5. Вопросы дифференциальной диагностики.
6. Лечение и современные тенденции в лечении РПМА.

В лекции представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, дифференциальной диагностике и этапах лечения ревматической полимиалгии – хронического воспалительного заболевания неизвестной этиологии, поражающего лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты; рецидив; ремиссия.

Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ и др. Ревматическая полимиалгия. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):215-227.

POLYMYALGIA RHEUMATICA

Satybaldyev A.M., Demidova N.V., Savushkina N.M., Gordeev A.V.

The lecture presents an update on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, and treatment stages of polymyalgia rheumatica, a chronic inflammatory disease of unknown etiology, which affects older people.

Keywords: polymyalgia rheumatica; glucocorticoids; biological agents; recurrence; remission.

For reference: Satybaldyev AM, Demidova NV, Savushkina NM, et al. Polymyalgia rheumatica. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):215-227 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227

Определение, эпидемиология, история ревматической полимиалгии. Ревматическая полимиалгия (РПМА; от греч. *polu* много + *миалгия*) – хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее лиц пожилого возраста. Заболевание было впервые описано Вгисе в 1888 г. В 40-е годы прошлого века годы заболевание обозначалось как вторичный фиброзит, плечелопаточный периартроз, периэкстраартикулярный ревматизм, миалгический синдром пожилых, ризомелический псевдополиартрит, анартритная ревматическая болезнь. Термин «ревматическая полимиалгия» был внедрен Varber в 1957 г. [1].

РПМА характеризуется острым началом, выраженными симметричными болями и скованностью в области плечевого, тазового пояса и шеи, ограничением движений, часто сопровождается значительным повышением острофазовых показателей и анемией хронического заболевания, общими (конституциональными) симптомами. Более часто развивается у лиц старше 50 лет. Назначение глюкокортикоидов (ГК) оказывает, как правило, быстрый клинический эффект. РПМА может проявляться в виде самостоятельного заболевания или сочетаться (до 40–60% случаев) с признаками типичных краниальных проявлений гигантоклеточного артериита (ГКА). Предполагается, что в патогенезе играют роль факторы окружающей среды и инфекционные агенты [2]. Отдельно выделенная в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) нозологическая форма РПМА входит в рубрику «Другие системные заболевания соединительной ткани» (M35) и в рубрику «Системные заболевания соединительной ткани» (M30–M36) и кодируется как M35.3, а в случае сочетания ГКА с РПМА – как M31.5.

РПМА встречается во всех широтах земного шара. Зарегистрированы отдельные семейные случаи. Отмечено нарастание распространенности с юга на север с наибольшим преобладанием в Скандинавских странах (в Дании – 68, в других Скандинавских странах – 58,7, в Италии – 12,7, в Японии – 1,47 на 100 тыс. населения в возрасте 50 лет и старше) [3]. Сообщалось о колебаниях уровня заболеваемости РПМА в различных регионах Дании одновременно с эпидемиями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae*, *Parvovirus B19* и *Chlamydia pneumoniae*. Реинфекция вируса парагриппа человека 1-го типа часто ассоциировалась с началом ГКА

Длительные исследования выживаемости не показывали превышения смертности при РПМА, хотя в одной шведской работе отмечалось повышение ранней смертности при РПМА и ГКА. Это могло быть верным для случаев с ГКА и необратимой потерей зрения. База данных последнего популяционного исследования GPRD (General Practice Research Database) в Великобритании подтвердила

возросший риск диагностики рака в течение первых 6 мес после установления диагноза РПМА, но не показывает такового при длительном наблюдении [4].

Патогенез ревматической полимиалгии

В основе патогенеза ГКА лежат несколько взаимосвязанных иммунопатологических процессов, которые частично могут протекать независимо друг от друга и характеризуются патологической активацией врожденного и приобретенного иммунитета, ведущей в первую очередь к формированию гранулем в стенке воспаленных артерий [5, 6]. Системный компонент ГКА не имеет специфической органной локализации и проявляется лихорадкой неясного генеза, конституциональными симптомами (похудание, ночные поты, общее недомогание и др.) и, вероятно, симптомокомплексом, характерным для РПМА. Однако конкретные иммунные механизмы, лежащие в основе РПМА, до конца не ясны.

Характерными лабораторными нарушениями, отражающими системное воспаление, являются выраженное увеличение СОЭ, содержания С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоидного белка А (serum amyloid A protein – SAA) [7]. Острофазовые белки могут не только отражать выраженность системного воспаления, но и принимать участие в иммунопатогенезе ГКА. В недавних исследованиях было показано, что SAA индуцирует синтез «провоспалительных» цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ8 в эксплантатах височной артерии, способствует ангиогенезу и росту миофибробластов [8]. Резидентные Т-клетки, выявляемые в пораженных сосудах, обладают клонотипом, характерным для антиген-реактивных клеток [9], хотя антиген, индуцирующий их образование, неизвестен. В зоне тканевого повреждения идентифицируется широкий спектр Т-клеточных «провоспалительных» цитокинов, включая ИЛ2, интерферон γ (ИФН γ), ИЛ17, ИЛ9, ИЛ21, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), ИЛ6 и др. [10–12]. Условно выделяют два цитокиновых кластера: ИЛ6/ИЛ17 и ИЛ12/ИФН γ [5]. Полагают, что ИЛ6, ИЛ17, а также ИЛ1 играют более важную роль на ранней стадии заболевания, вероятно, отражая активацию врожденного иммунитета, в то время как в развернутой стадии большее значение имеют ИЛ12 и ИФН γ , характеризующие патологическую активацию Th1-типа иммунного ответа. Действительно, Th1-клетки являются универсальными компонентами гранулемы, а их содержание в кровяном русле повышено по сравнению с нормой [10, 11]. В связи с этим следует подчеркнуть, что у многих пациентов с ГКА на фоне терапии ГК, несмотря на клиническое улучшение (и даже развитие ремиссии) и подавление экспрессии «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1, ИЛ6

Таблица 1 Иммунологические субтипы ГКА

	Th1-субтип	Th17-субтип	Th21-субтип	?
«Индукторные» цитокины	ИЛ12, ИЛ18	ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ21, ИЛ23	9	?
Т-клетки	Th1-клетки	Th17-клетки, T _{рег}	?	?
Эффекторные цитокины	ИФН γ , ИЛ2	ИЛ17, ИЛ21	ИЛ21	ИЛ9, ИЛ22
Клетки-мишени	Макрофаги, СГМК, ЭК	Макрофаги, СГМК, ЭК	CD8, ЕК-клетки, Th17-клетки	?
Патофизиологические эффекты	Активация макрофагов, пролиферация СГМК, активация ЭК	Рекрутирование иммунных клеток, амплификация иммунного ответа	Рост Т-клеток, цитотоксичность Т-клеток и ЕК-клеток, образование Th17-клеток	?
Чувствительность к ГК	–	+	+	?

Примечание. СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки, ЭК – эндотелиальные клетки, ЕК-клетки – естественные киллерные клетки.

и ИЛ17), сохраняется воспаление сосудистой стенки [12] (табл. 1). Полагают, что иммунные реакции, связанные с гиперпродукцией ИЛ6/ИЛ17 оси, более чувствительны к противовоспалительному действию ГК, чем ИЛ12/ИФН γ -зависимые реакции. В свете современной концепции развития хронического иммунного воспаления механизмы развития ГКА рассматриваются с точки зрения дисбаланса между Th1-клетками, Th17-клетками и регуляторными T-клетками (T_{рег}), контролирующими развитие и прогрессирование иммунопатологического процесса [10, 13]. В периферической крови пациентов с ГКА отмечено снижение количества T_{рег} независимо от активности заболевания [10]. Для понимания сложного иммунопатогенеза ГКА следует принимать во внимание выраженную фенотипическую и функциональную пластичность T_{рег} и Th17-клеток [14]. Напомним, что Th1-, Th17-клетки и T_{рег} образуются из наивных CD4+ T-клеток под действием трансформирующего фактора роста β (ТФР β). При этом в присутствии «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6 и ИЛ21) дифференцировка CD4+ T-клеток направлена в сторону образования «патогенных» Th17-клеток, а при отсутствии «провоспалительных» медиаторов – T_{рег}. Более того, при определенных условиях T_{рег} могут утрачивать супрессорную активность и начинают синтезировать ИЛ17. Эти клетки получили название «патогенных» T_{рег} [15]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ГКА ослаблена пролиферация T_{рег} и увеличено число T_{рег}, синтезирующих ИЛ17. Этот дефект иммуносупрессии, опосредуемой T_{рег}, связывают с экспрессией гипофункциональной изоформы Foxp3 (Forkhead box P3) – основного фактора транскрипции, определяющего активность T_{рег}, которая характеризуется отсутствием экзона 2 (так называемый Foxp3 Δ 2) [16].

В течение многих лет в иммунопатогенезе ГКА и РПМА очень важное значение отводят ИЛ6. В воспаленных артериях у пациентов с ГКА отмечены увеличение экспрессии и РНК ИЛ6 [17], синтеза ИЛ6 клетками, формирующими гранулему при ГКА [18], и повышение сывороточной концентрации ИЛ6, коррелирующее с активностью заболевания [19–26]. Характерным «провоспалительным» эффектом ИЛ6 является индукция острофазового ответа, который ассоциируется с увеличением концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ, SAA и др.), гипоальбуминемией, анемией, а также конституциональными симптомами (лихорадкой, анорексией, депрессией и др.), характерными для ГКА и РПМА.

Современные методы визуализации, включая сцинтиграфию, ультрасонографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-дезоксифтороглюкозой (18-ДФГ), выявляют при РПМА поражение суставов и периартикулярных структур. Синовит плечевых суставов, теносиновит бицепсов, субакромиальный и субдельтовидный бурсит являются основой характерных для РПМА болей и скованности в плече-

вом поясе, а синовит тазобедренных суставов, подвздошно-поясничного бурсит и бурситы трохантеров индуцируют боли в области тазового пояса [27, 28]. Шейные и поясничные межпозвоночные бурситы являются характерными для РПМА и могут объяснить боли и ригидность в поясничном и шейном отделах позвоночника [29]. Данные артроскопии у больных РПМА подтверждают наличие синовита менее выраженного, нежели у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [30]. Мягкий синовит не может полностью объяснить скелетно-мышечные проявления и диффузную боль в периартикулярных тканях. В связи с заметным участием бурс предположено, что РПМА может быть связана с поражением преимущественно внесуставных синовиальных структур [31].

Клиническая картина ревматической полимиалгии

Начало РПМА острое. Заболевание сопровождается скелетно-мышечными симптомами, утомляемостью, недомоганием и депрессией. Кардинальной клинической особенностью РПМА является боль с ограничением движений и скованностью в плечах, шее, тазовом поясе у пациентов старше 50 лет. Больные часто жалуются на боль и скованность плеч, шеи, тазового пояса, тазобедренных суставов и бедер [32]. Типичные симптомы воспалительной боли и скованности ухудшаются по утрам и постепенно уменьшаются в течение дня, а утром и после отдыха (отсутствия активности в течение длительного времени) усиливаются. Симптомы связаны с мучительной и ранней утренней скованностью в вовлеченных скелетно-мышечных областях. Утренняя скованность продолжается обычно более 45–60 мин. Ночные боли также типичны, и пациенты испытывают трудности с засыпанием [33].

Боли в плечевом поясе почти неизменно присутствуют у всех больных, в то время как боли в шее и тазовом поясе встречаются в 50–90% случаев [34]. В начале заболевания боли могут быть односторонними, но вскоре становятся двусторонними [35].

При неосложненной РПМА значительная выраженность симптомов встречается редко. В случае стойкой лихорадки, большой потери массы тела врач должен быть на-

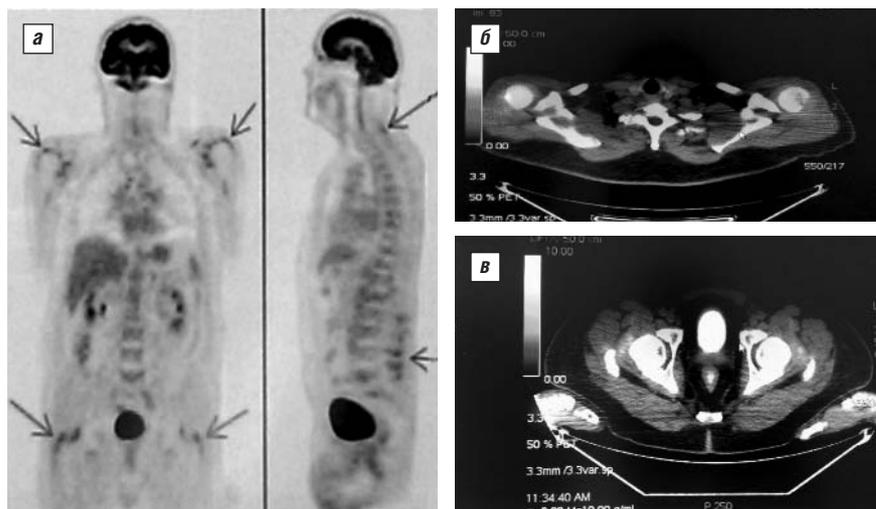


Рис. 1. а – ПЭТ, стрелками показано накопление 18-ДФГ вокруг плечевых, тазобедренных суставов, остистых отростков шейных и поясничных позвонков; б – накопление 18-ДФГ в области плечевых суставов; в – накопление 18-ДФГ в области тазобедренных суставов

сторожен в отношении развития ГКА, инфекции или злокачественного новообразования.

Полная классическая картина РПМА может проявляться поражением плечевого пояса, задних отделов шеи и тазового пояса. Очень редко двусторонние и симметричные боли и скованность в проксимальных отделах нижних конечностей незначительно преобладают над симптомами со стороны плеч и задней части шеи. Боли в тазовом поясе по передней и боковой поверхности таза и бедра и сзади часто описываются как иррадирующие в ягодицы. В дополнение к проксимальным нередко могут выявляться дистальные симптомы, которые связаны с вовлечением запястий и пястно-фаланговых суставов, реже возникают изменения коленных суставов. Стопы практически никогда не вовлекаются. Примерно у 15% больных развивается синдром запястного канала [36]. Дистальное вовлечение запястий и кистей может иногда развиваться внезапно и бурно.

Синовиты периферических суставов встречаются у больных РПМА с различной частотой (23–39% больных) [37, 38]. Такие артриты часто асимметричны и не ассоциируются с костными эрозиями [36, 39]. Синовиты периферических суставов могут сочетаться с поражением периартикулярных тканей (тендиниты, бурситы), особенно плеч и кистей, и могут быть выявлены с помощью ультрасонографии и других методов визуализации. Наиболее характерно поражение коленных и лучезапястных суставов. Синовиты быстро редуцируются после начала лечения ГК.

Характерны конституциональные симптомы: субфебрилитет, усталость, астения, анорексия, потеря массы тела отмечаются у 40–50% больных [33, 40, 41]. Скованность плеч может вызвать затруднения при застегивании бюстгалтера на спине, надевании рубашки или пальто; скованность бедер — затруднять надевание носков и обуви. Функциональные ограничения в сочетании с интенсивной болью и скованностью часто заставляют больного срочно обращаться за консультацией, и заболевание распознается семейными врачами, знакомыми с РПМА [42].

Повышение уровней острофазовых реактантов является типичным признаком у больных РПМА. СОЭ 40 мм/ч и больше соответствует классификационным критериям РПМА [38, 43], хотя некоторые авторы рекомендуют рассматривать значения >30 мм/ч. Начальный уровень СОЭ <40 мм/ч может выявляться у 20% больных РПМА. Больные РПМА с низкими значениями СОЭ обычно более молодого возраста, у них реже наблюдаются лихорадка, потеря массы тела и анемия, чем у больных с более высокой СОЭ. СРБ может быть более чувствительным, чем СОЭ, при определении воспаления и оценке активности болезни [44, 45]. Является ли определение СРБ более полезным, чем СОЭ, для начального периода диагностики РПМА — остается неясным.

Другие лабораторные отклонения, ассоциированные с воспалительным ответом, такие как присутствие нормохромной нормоцитарной анемии, тромбоцитоза и гипоальбуминемии, могут обнаруживаться у больных с активностью заболевания, но не являются специфичными для РПМА.

Аутоантитела, более специфичные для РА или заболеваний соединительной ткани, такие как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ), антинейтрофильные цитоплаз-

матические антитела (АНЦА), не обнаруживаются у больных РПМА. Тем не менее низкие концентрации РФ могут быть повышенными у пожилых людей, но они не являются диагностически значимыми [26].

Рекомендованное врачебное обследование. Название болезни может вводить в заблуждение, поскольку термин «полимиалгия» подразумевает вовлеченность мышц. Однако РПМА — это заболевание суставов и периартикулярных структур: синовиальных сумок, сухожилий, энтезисов. Эти структуры ответственны за развитие боли в плечевом и тазовом поясе и бедрах. Скованность в области шеи и нижней части спины может быть связана с наличием межпозвоноковых бурситов и энтезисов многочисленных связок позвоночника [29, 46]. Обычные двигательные задания больные с выраженной болью и скованностью могут выполнять с трудом из-за вовлечения суставов и периартикулярных структур, сохраняя при этом нормальную мышечную силу. Исследование суставов при подозрении на РПМА является ключевым компонентом врачебного осмотра. Основные и наиболее часто выявляемые симптомы — изменения проксимальных отделов конечностей. Объем движений в плечевых суставах, шейном отделе позвоночника, тазобедренных суставах может быть ограничен. Ограничение движений в плечевых суставах служит характерным клиническим проявлением РПМА — больной не может поднять руки более чем на 90°, при этом не выявляется объективных клинических признаков суставного отека. Исследование пассивных движений может иногда быть почти нормальным. Боль в плече диффузная и не локализована в конкретных структурах плеча. В типичных случаях также обнаруживается ограничение активных движений шеи и бедер из-за болей. Симптомы поражения дистальных отделов конечностей наиболее часто локализуются в области запястий и пястно-фаланговых суставов и могут проявляться обычно небольшим отеком тыла кисти, ограничением сгибания и разгибания. Может обнаруживаться небольшой выпот в коленные суставы. Ночные боли также типичны и затрудняют засыпание. Боль в плечах присутствует неизменно, в то время как шея и тазовый пояс вовлекаются в 50–90% случаев [33, 34]. Необычным свидетельством поражения дистальных отделов конечностей является отечный синдром пухлого (подушкообразного) запястья, подобный преходящему серонегативному симметричному синовииту с периферическим отеком (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema), или RS3PE-синдрому, при котором дистальные симптомы развиваются внезапно. Боль и нарушение функции суставов порой бывают значительными, и боль может распространяться от запястья через тыл кисти к пальцам. Продуктивный мягкий отек может при этом выглядеть как «боксерская перчатка». Симптомы поражения проксимальных отделов конечностей в этих случаях часто бывают менее выражены. Диффузный отек обусловлен тяжелым теносиновитом сухожилий разгибателей в области предплечья и запястья, при назначении ГК он подвержен быстрому обратному развитию [47].

Критерии для установления диагноза ревматической полимиалгии

Наиболее часто в литературе используются диагностические критерии Европейской группы по изучению РПМА Н.А. Bird и соавт. 2005 г. [43] (табл. 2) и классификационные критерии В. Dasgupta и соавт. [38] (табл. 3).

Классификационные критерии РПМА представляют собой взвешенную оценку признаков (в баллах) и применяются, только если отвечают необходимому условию (см. табл. 2).

Оценка воспалительной активности. Воспалительная активность РПМА рассчитывается по формуле [49]:

$$\text{РПМА-СА} = \text{ВАСвр} + \text{ВАСб} + \text{СРБ} + \text{УСк} \times 0,1 + \text{ПВК},$$

где РПМА-СА – счет активности РПМА; ВАСвр – общая оценка здоровья врачом по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10; ВАСб – оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10; СРБ – уровень СРБ, мг/дл; УСк – утренняя скованность; ПВК – подъем верхних конечностей (шкала 0–3): 0 – выше уровня плеч, 1 – до уровня плеч, 2 – ниже уровня плеч, 3 – нет.

Сумма <7 баллов расценивается как низкая активность, 7–17 баллов – как умеренная, >17 – как высокая.

Дифференциальная диагностика

Основными заболеваниями, с которыми приходится дифференцировать РПМА, являются РА, начавшийся в пожилом возрасте (РАПВ), болезнь депозитов кристаллов пирофосфата кальция (БДПФК), инфекции и неопластические заболевания. Необходимо учитывать возможность развития RS3PE-синдрома не только в рамках РПМА или РАПВ, но и при паранеопластическом синдроме и других состояниях [28]. В ряде случаев врачу наиболее сложно проводить дифференциальную диагностику между РПМА и РАПВ при встрече с пациентом, у которого острое начало заболевания сопровождается болями в плечевом поясе, выраженной утренней скованностью и выраженными конституциональными проявлениями. Заболевания, имитирующие симптомы РПМА, представлены в табл. 4.

В клинической практике на долю РПМА и ГКА приходится от 8 до 12% всех случаев лихорадки неясного генеза. Больные РПМА часто подвергаются разным исследованиям, прежде чем установится правильный диагноз, и около 1/3 больных подлежат госпитализации. У них также часто выявляется артрит периферических суставов, который затрудняет постановку диагноза.

При ультрасонографии суставов и околоуставных тканей в пользу диагноза РПМА могут свидетельствовать выявление субакромиального бурсита, низкая встречаемость хондрокальциноза менисков коленных суставов, низкий счет при доплеровском исследовании кисти. Напротив, синовит лучезапястных, пястно-фаланговых суставов или энтезиты ахиллова сухожилия бывают более частыми у больных с другими диагнозами (не РПМА) [28].

РАПВ – основное заболевание, с которым приходится дифференцировать РПМА. РАПВ может также иметь в дебюте острое начало с болями в плечевом поясе и высокие уровни лабораторных маркеров воспаления. РПМА может рецидивировать под маской РАПВ. Большую помощь оказывают клинические и лабораторные признаки, являющиеся принадлежностью только периферического артрита. Тем не менее артрит периферических суставов выявляется примерно у 40% больных РПМА и его наличие предполагает неблагоприятный прогноз для РПМА. Надо заметить, что РФ IgM является нередкой находкой у здоровых пожилых людей, предшествуя началу РПМА. Напротив, обнаружение АЦЦП является сильным аргументом в пользу

РАПВ. При изучении ПЭТ с 18-ФДГ у больных РПМА отмечалось более высокое поглощение седалищными, трохантерными и межпозвонковыми бурсами, чем у пациентов с РАПВ. Фиксация в плечах не сравнивалась в связи с анатомической сложностью и трудностью точной локализации воспаления. В клинической практике только длительное наблюдение часто является единственным способом дифференциальной диагностики: если эффект лечения ГК сохраняется, несмотря на снижение их дозы, и периферический артрит не становится хроническим – диагноз РПМА можно считать достоверным [28]. Необходимо помнить о возможности диагностирования у одного больного РА, ГКА и РПМА, причем заболевания могут следовать одно за другим с интервалами от нескольких недель до 34 лет, при этом не исключено одномоментное наличие признаков всех трех заболеваний у одного и того же больного. Такая ситуация встречается достаточно редко: так, С. Korkmas и Р. Yildiz [49] при изучении англоязычной литературы за период с 1980 по 2015 г. (PubMed, Web of science, Proquest, Ovid) нашли описания только 17 больных и представили их и еще двух своих пациентов (всего 19 пациентов).

Таблица 2 Диагностические критерии РПМА (Bird H.A. и соавт. [44])

№	Критерий
1	Двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах
2	Возникновение пика заболевания менее чем за 2 нед
3	СОЭ в начале болезни ≥ 40 мм/ч (по Вестергерну)
4	Длительность утренней скованности ≥ 1 ч
5	Депрессия и/или снижение массы тела
6	Двусторонняя болезненность верхних конечностей

Диагноз РПМА считается достоверным при наличии по крайней мере трех любых из перечисленных выше признаков

Таблица 3 Классификационные критерии РПМА (Dasgupta V. и соавт. [38])

Обязательное условие: возраст 50 лет и старше, двусторонние боли в плечах, повышение СОЭ и/или уровня СРБ.

Критерии	Баллы	Баллы
	без УЗ-критериев (0-6)	с УЗ-критериями (0-8)+
Утренняя скованность >45 мин	2	2
Боль в тазобедренных суставах (Hip) или ограничение диапазона движений	1	1
Отсутствие РФ и АЦЦП	2	2
Отсутствие вовлечения других суставов	1	1
УЗ-критерии:		
По крайней мере одно плечо с субдельтовидным бурситом, и/или тендовагинитом бицепса, и/или синовитом плечевого сустава (задний или подмышечный) и синовит по крайней мере одного тазобедренного сустава и/или трохантерный бурсит	Не применимо	1
Оба плеча с поддельтовидным бурситом, тендовагинитом бицепса или синовитом плечевого сустава	« «	1

Оценка: счет ≥ 4 баллов классифицируется как РПМА при алгоритме без УЗ-критериев, а ≥ 5 баллов – как РПМА при алгоритме с УЗ-критериями. + – при наличии УЗИ. УЗИ – ультразвуковое исследование, УЗ – ультразвуковой.

Таблица 4 Дифференциальная диагностика РПМА

Клинические признаки	
Воспалительные ревматические заболевания	
РА, особенно РАПВ	Симметричный, преимущественно дистальное вовлечение суставов, РФ+, АЦЦП+, рентгенологически выявляются эрозии суставных поверхностей костей
Спондилит с началом заболевания в возрасте 50 лет и старше	Боль и скованность внизу спины, анкилоз позвонков или сакроилит на рентгенограмме, периферический артрит, псориаз
RS3PE-синдром	Мягкий отек кистей или стоп, оставляющий ямочку при надавливании пальцем
Воспалительная миопатия	Слабость проксимальных мышц, высыпания, высокие концентрации креатинфосфокиназы
Другие заболевания соединительной ткани	Патологическая утомляемость, мультисистемность болезни, аутоантитела – «свои» при каждом заболевании (анти-дсДНК, снижение сывороточных концентраций С3- и С4-компонентов комплемента)
Микрокристаллическая артропатия (болезни депозитов пирофосфата кальция и гидроксиапатита)	Вовлекаются плечевые суставы, карпальные каналы, коленные суставы; выявляются рентгенологически и по ультрасонографии, кристаллы в синовиальной жидкости
Невоспалительные ревматические заболевания	
Дегенеративные болезни суставов, спондилез позвоночника	Механические боли в суставах, СОЭ и концентрация СРБ обычно нормальные, дегенеративные изменения выявляются рентгенологически
Болезнь ротаторной манжетки, адгезивный капсулит («замороженное плечо»)	Периартикулярная боль, ограничение диапазона движений. Типичные УЗ- и МРТ-признаки
Фибромиалгия, депрессия	Утомляемость, продолжительная боль, множественные триггерные зоны
Инфекция	
Вирусная и бактериальная инфекция (бактериальный эндокардит, микобактериальная инфекция)	Лихорадка, потеря массы тела, шум в сердце, лейкоцитоз, изменения в анализах мочи, положительные серологические исследования крови на вирусы, посев крови
Злокачественные заболевания	
Солитарная опухоль (почки, желудок, легкие, кишечник и др.)	Потеря массы тела, утомляемость, симптомы диффузной боли, не ограниченные плечевым или тазовым поясом. Зависимость оценки от симптомов, аномальные симптомы при физикальном исследовании, пол и возраст
Гематологические болезни (лимфома, миелома, лейкомия)	Потеря массы тела, утомляемость, симптомы диффузной боли, не ограниченные плечевым или тазовым поясом. Зависимость оценки от симптомов, локализация находок, пол, возраст
Прочие заболевания	
Паркинсонизм	Скованность, ригидность, шаркающая походка, постепенное начало
Болезни щитовидной и паращитовидных желез	Суггестивность (внушаемость), аномальные концентрации тиреотропного гормона, кальция, фосфора или паратиреоидного гормона
Гиповитаминоз D	Низкая концентрация витамина D
Индукцированная лекарством миопатия (статины, колхицин и др.)	Боль и мышечная слабость, ассоциированные с приемом лекарств, уровень креатинфосфокиназы повышен; антитела к 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзиму А
Первичный амилоидоз	Повышенная утомляемость, потеря массы тела, системная или мультиорганный дисфункция

Спондилоартриты. В пожилом возрасте спондилоартрит может иногда начинаться с утренней скованности и вовлечения плечевого и тазового пояса. В таких случаях хороший ответ на назначение ГК может подтвердить пра-

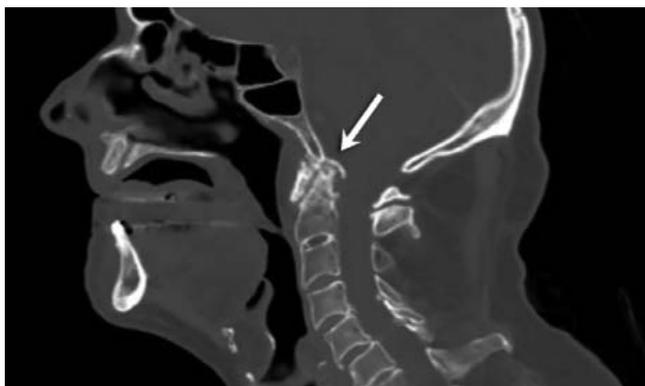


Рис. 2. КТ шейного отдела позвоночника. Синдром коронованного зуба. Стрелка указывает на зону кальцификации крестовидной связки вокруг зубовидного отростка тела C_{II} позвонка

вильность диагноза РПМА. Для подтверждения анкилозирующего спондилита используются HLA-B27, МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений. В то же время дифференциальная диагностика может быть затруднена в связи с возможностью визуализации вовлечения крестцово-подвздошных сочленений при РПМА [28].

RS3PE — преходящий серонегативный симметричный синовит с мягким отеком (ремиттирующий, т. е. протекающий с повторными ремиссиями) — представляет собой собирательный термин. Он используется для обозначения различных форм артрита, которые первично поражают пожилых мужчин. Характеризуется симметричным дистальным синовитом, мягким, оставляющим ямочку при надавливании пальцем отеком тыла кистей и/или стоп, отсутствием РФ и отличным эффектом ГК. Это состояние описано в ассоциации со многими ревматическими заболеваниями, включая РА, псориатический артрит, но наиболее часто — с РПМА и РАПВ. В ретроспективном исследовании 28 больных RS3PE и 123 больных РПМА не наблюдалось различий в течении болезни и ответе на лечение [47].

Микрокристаллический артрит. Как РПМА, так и БДПФК являются заболеваниями пожилого возраста.

При вовлечении проксимальных суставов при БДПФК симптомы могут напоминать таковые при РПМА. В когорте из 118 больных с симптомами РПМА 36 пациентов соответствовали критериям как РПМА, так и БДПФК, и самыми лучшими предикторами БДПФК были возраст установления диагноза, остеоартрит коленных суставов, кальцификация сухожилий и артрит голеностопного сустава.

Синдром коронованного зуба (crowned dens syndrome) — состояние, связанное с периодической острой шейно-затылочной болью с лихорадкой, скованностью шеи, повышенными воспалительными маркерами и кальцификацией крестовидной связки вокруг зубовидного отростка С_{II} (рис. 2), может мимикрировать под РПМА, ГКА или менингит. Диагноз устанавливается на основании тщательно собранного анамнеза, наличия частых обострений БДПФК и обнаружения кальцинатов при компьютерной томографии (КТ). У больных РПМА с синовиальным эксудатом анализ последнего является важным в суждении о диагнозе [50].

Полимиозит. Как при РПМА, так и при полимиозите в патологический процесс вовлекаются плечевой и тазовый пояс, а также отмечаются боли в проксимальных отделах конечностей; принципиальным ключом к дифференциальной диагностике является преобладание боли над слабостью при РПМА и обратная картина при ПМ. Тем не менее не всегда легко дифференцировать скованность, слабость и функциональные нарушения. Сывороточная креатинфосфокиназа, концентрация которой повышается почти у всех больных ПМ, при РПМА остается нормальной.

Васкулиты. ГКА и РПМА не характерны для людей моложе 50 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 70–79 лет. ГКА — наиболее часто встречающаяся форма системного васкулита со сходными с РПМА генетическими, демографическими, географическими и этническими характеристиками. Лихорадка (температура тела ≥ 38 °C) может быть симптомом изолированной РПМА, в то же время стойкая высокая лихорадка ассоциируется скорее с ГКА, чем с изолированной РПМА. Симптомы, напоминающие РПМА, могут также встречаться при васкулитах мелких сосудов, и особенно при микроскопическом полиангиите (МПА). ГКА и РПМА часто являются конкурирующими и «перекрещивающимися» заболеваниями. Поскольку РПМА очень часто сочетается с ГКА, все больные с РПМА должны быть тщательно обследованы на наличие симптомов ГКА [51]. В сериях больных с ГКА, у которых диагноз был верифицирован биопсией височной артерии, 40–50% больных имели РПМА [2].

Данные о частоте так называемого бессимптомного (silent) ГКА, подтвержденного позитивной морфологией при биопсии височной артерии, при клинически изолированной РПМА широко варьируют. Примерно у 20% больных «чистая» РПМА диагностируется как ГКА, и самое большое число исследований установило их встречаемость в 10–30% случаев [2]. Клинически больные с изолированной РПМА имеют менее выраженное повышение уровней тромбоцитов и СОЭ, а также более высокие концентрации гемоглобина, чем при РПМА, ассоциированной с ГКА с положительным результатом биопсии височной артерии [34]. Различия в генетическом профиле и экспрессии генов могут частично объяснять проявления болезни [52].

Большое беспокойство вызывает потенциальный риск развития серьезных ишемических осложнений ГКА

у больных, у которых изначально была клиническая картина изолированной РПМА. Однако тщательное наблюдение за больными с «чистой» изолированной РПМА является важным для идентификации симптомов ишемии. Для оценки краниальных и крупных сосудов ГКА у всех пациентов с РПМА должны быть использованы визуализационные методы. Ультрасонография височных и подмышечных артерий может представить доказательства ГКА, а визуализация с при помощи ПЭТ с 18-ФДГ показывает, что треть больных с РПМА без симптомов или с симптомами ГКА имеют скрытое вовлечение крупных сосудов [53, 54]. Клиницисты должны оценивать больных с РПМА, используя передовые техники визуализации (ПЭТ, КТ или МРТ), если есть атипичные симптомы, такие как боль внизу спины или боль главным образом в ногах, которая ассоциируется с повышением уровней острофазовых показателей [54].

В когорте из 86 больных васкулитами малых сосудов 11 пациентам (13%) прежде устанавливался диагноз РПМА. Слабый ответ на терапию ГК и наличие умеренного нарушения функции почек могут подтверждать МПА, хотя последняя находка является нередкой в возрастном круге РПМА. При диагностических сомнениях помогут анализы мочи на гематурию и протеинурию и крови на АНЦА, которые выявляются у 90% больных МПА [28].

Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями.
Инфекции. При наличии полиартралгий, общего недомогания, лихорадки необходимо срочно исключить инфекционный генез этих проявлений. У пациентов с бактериальным эндокардитом часто ошибочно диагностируется РПМА. Предшествующие инвазивные манипуляции и шум в сердце подсказывают правильный диагноз. При инфекциях обычно выявляется высокий уровень сывороточного прокальцитонина (который обычно остается в пределах нормы при РПМА и ГКА).

Рак. В настоящее время обсуждается существование паранеопластической формы РПМА, характеризующейся противоположными результатами и мнениями, представленными в различных исследованиях. Описано несколько случаев РПМА-подобного проявления карциномы почечных клеток. Заподозрить правильный диагноз часто позволяют атипичные клинические признаки, такие как отсутствие утренней скованности, ограничения движений плеч, типичные признаки онкологической патологии, которые выявляются при ультрасонографии, и отсутствие хорошего ответа на ГК. Связи РПМА и онкогематологических болезней до, в течение и после перенесенной РПМА подтверждаются в одном, отличающемся от других, исследовании. Стандартизированный уровень заболеваемости лимфомой Ходжкина после РПМА составлял 2,2 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–3,5], а для неходжкинской лимфомы — 1,4 (95% ДИ 1,2–1,6). Недавнее когортное исследование в Великобритании показало, что у пациентов с РПМА риск возникновения рака повышен на 69% по сравнению с популяцией, но только в течение первых 6 мес после установления диагноза [50].

Лечение и современные тенденции в лечении ревматической полимиалгии

Основная цель фармакотерапии РПМА — достижение лекарственной ремиссии, а также снижение риска коморбидных заболеваний.

- Лечение пациентов с РПМА должен проводить врач-ревматолог (в виде исключения – врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (кардиологов, эндокринологов, неврологов, офтальмологов и др.), и оно должно основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.
- Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут спровоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела.
- Основное место в лечении РПМА занимает терапия ГК.
- Немедикаментозные методы терапии являются дополнением медикаментозных. Их применяют у определенных групп пациентов по конкретным показаниям (например, лечебную физкультуру для профилактики гипотрофии мышечной ткани).
- Для уменьшения болей, связанных с сопутствующим остеохондрозом, артритом, возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые дают хороший симптоматический (анальгетический) эффект при сопутствующей патологии, но не оказывают влияния на воспалительный процесс, обусловленный РПМА, и на прогноз заболевания и могут вызывать тяжелые неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кардиоваскулярной системы. Для снижения риска НР применение НПВП при РПМА должно быть максимально ограниченным.

- Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в качестве основной терапии РПМА, для купирования обострения и поддержания клинической ремиссии. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга. Применение ГК при РПМА должно осуществляться ревматологами либо при их консультативной поддержке.
- Для снижения кумулятивной дозы ГК возможно назначение метотрексата (МТ) как стероид-сберегающего средства в дозе 10–15 мг/нед внутрь или парентерально. Назначение МТ целесообразно инициировать в период начала снижения дозы ГК при строгой оценке пользы и риска у каждого пациента (учитывая общее состояние организма, наличие сопутствующей патологии).
- В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–2 мес), подбирать дозу ГК в зависимости от активности заболевания.
- При выборе дозы ГК необходимо учитывать длительность заболевания, степень воспалительной активности, число рецидивов РПМА, ответ на проводимую терапию, наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз и др.).
- При сочетании РПМА с ГКА применяют более высокие дозы ГК внутрь, а также в ряде случаев (например, при поражении глаз – передней ишемической невралгии зрительного нерва и др.) проводят пульс-терапию метилпреднизолоном.

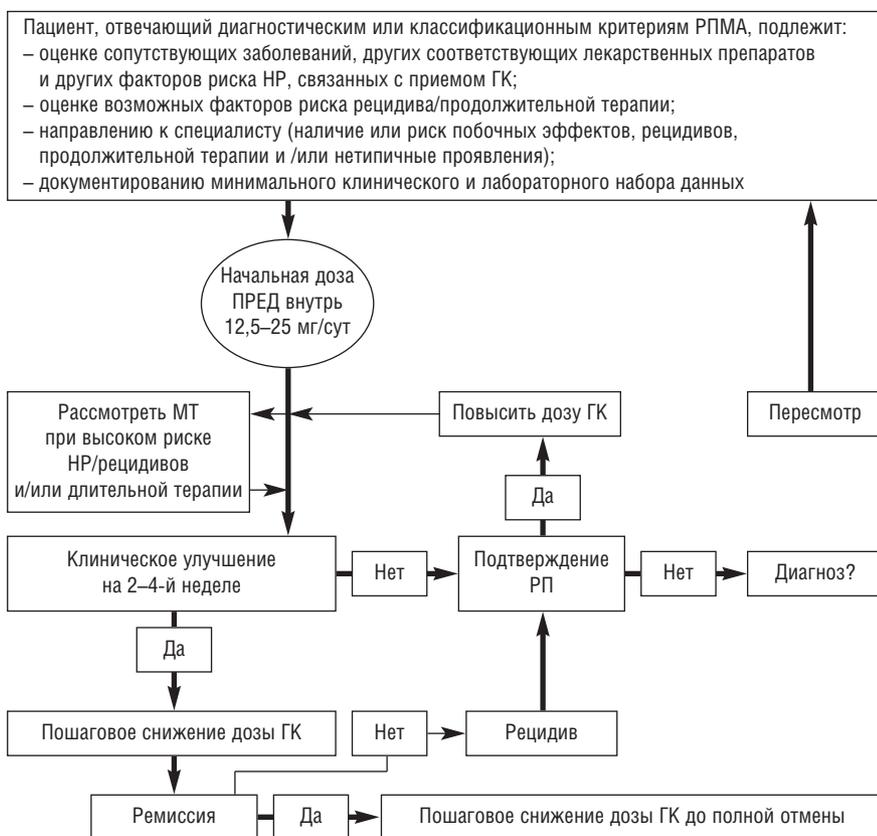


Рис. 3. Алгоритм лечения РПМА ГК. ПРЕД – преднизолон

Лечение глюкокортикоидами

Алгоритм лечения больных РПМА, предложенный инициативной группой Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR) в рекомендациях по ведению больных РПМА [55], представлен на рис. 3.

Для большинства пациентов с РПМА без ГКА достаточно назначения ПРЕД в дозе 12,5–25 мг/сут или эквивалентной дозы метилпреднизолона.

Лечение подразделяется на несколько основных этапов: начальную терапию ГК (индукцию ремиссии), поддерживающую терапию (снижение суточной дозы) и период отмены ГК.

Начальная терапия – ПРЕД 12,5–25 мг/сут.

При достижении ремиссии по клиническим и лабораторным показателям проводят постепенное снижение дозы ГК до поддерживающей – 10 мг/сут по 2,5 мг/мес, далее – менее 1 мг/мес (например, по 1 мг каждые 2 мес).

Когда прекращать лечение глюкокортикоидами. Обычно курс лече-

ния длится в пределах 1–2 лет. Существуют, тем не менее, больные, которым лечение ГК необходимо неопределенно долго в дозе между 1 и 5 мг/сут, из-за рецидивов, которые возникают при снижении дозы или отмене ГК.

Обычно бывает невозможно отменить ГК раньше чем через год от начала лечения в связи с рецидивами. После рецидива при отсутствии признаков активности болезни в течение 2–3 мес можно повторно приступить к ранее не удавшемуся снижению дозы или отмене ГК. Необходимо заметить, что, несмотря на эффективное лечение, у большинства больных РПМА рецидивируют или возникают НР, связанные с лечением ГК [56].

Глюкокортикоиды в лечении рецидивов. Возврат клинических симптомов наряду с повышением маркеров воспаления наблюдается часто и определяет обострение заболевания. При таком состоянии рекомендуется возврат дозы ГК до уровня, на котором контроль был наиболее эффективным. Иногда более высокие дозы, необходимые для контроля активности болезни, зависят от интенсивности обострения и от индивидуальной способности пациента к ответу. За этим повышением дозы ГК должно последовать более медленное снижение (меньшее снижение и/или более продолжительные интервалы для пошагового снижения), особенно у больных, которые имели несколько рецидивов болезни [56].

Альтернативные схемы снижения дозы глюкокортикоидов. Начальная доза ПРЕД и режимы снижения не исследованы в достаточной степени. Как правило, начальная доза ПРЕД сохраняется в течение 3–4 нед и затем прогрессивно снижается. Рекомендованные схемы снижения доз ГК основаны на мнении экспертов, так как доказательств в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях получено недостаточно [55, 57]. EULAR/ACR предлагают шаги снижения по 1–1,25 мг/сут до достижения дозы ПРЕД ниже 10 мг в день. Действительно, шаги снижения по 1,25 мг применяют, главным образом, в тех странах, в которых таблетки ПРЕД 1 мг не используются [55].

Стероид-сберегающие препараты

Целью использования этих препаратов является уменьшение продолжительности приема и кумулятивной дозы ГК, а также снижение риска НР, обусловленных ГК. Назначение МТ внутрь и внутримышечно в дозе 10 мг/нед в комбинации с ПРЕД дает стероид-сберегающий эффект, уменьшает количество рецидивов, повышает число случаев прекращения лечения ПРЕД, сокращает продолжительность терапии и кумулятивную дозу ГК. Традиционные иммуносупрессивные средства могут быть использованы у больных, которые имеют выраженные НР, ассоциированные с ГК, или тех, кому требуется длительная терапия ГК из-за рецидивов. Назначение МТ внутрь или подкожно используется наиболее часто в начальной дозе 10–15 мг/нед [58]. Изучение эффективности МТ дает противоречивые отзывы: одни говорят об отсутствии улучшения [59], другие показывают улучшение [60, 61], подтверждая, что использование МТ помогает достичь ремиссии и снизить число рецидивов, хотя общее число сообщений, как правило, невелико. Сообщения об использовании других препаратов, таких как азатиоприн, основаны на малых сериях случаев с неопределенным улучшением [62]. Данные, касающиеся ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), противоречивы. Одни авторы сообщают о хорошем клиническом эффекте и нормализации острофазовых показате-

лей при лечении ингибиторами ФНО больных РПМА [63], другие предоставляют противоположные результаты. Только рандомизированное клиническое испытание показало отсутствие улучшения от добавления моноклонального анти-ФНО-антитела инфликсимаба к преднизолону для лечения вновь диагностированных больных [64].

Результаты применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при РПМА суммированы в табл. 5. В этих исследованиях показаниями для назначения ТЦЗ (обычно стандартной дозы 8 мг/кг в месяц) были резистентность к ГК (необходимость приема высокой дозы ГК для поддержания ремиссии) или сопутствующие заболевания, ограничивающие возможность адекватной терапии ГК. Около 2/3 пациентов в прошлом получали МТ (а также другие иммуносупрессивные препараты) или ингибиторы ФНО α . В подавляющем большинстве исследований отмечен быстрый рост (в течение 1–3 мес) клинико-лабораторного эффекта, проявляющегося в снижении активности РПМА и возможности уменьшить дозу ГК. Имеются данные о сохранении ремиссии после отмены ТЦЗ [65, 66].

Применение ТЦЗ явилось прорывом в лечении РПМА (как и ГКА) за последние 50 лет с момента первых публикаций о высокой эффективности ГК при этом заболевании. Получены важные данные, которые подтверждают эффективность ТЦЗ при ГКА, связанную с нормализацией функциональной активности T_{per} . В то же время, учитывая сложный характер иммунных нарушений при ГКА на разных стадиях болезни, планируется исследование HORTOCI [75], целью которого является уточнение роли ТЦЗ в отношении коррекции Th17-типа иммунного ответа, что потенциально позволит персонализировать терапию этих заболеваний. Особый интерес представляют данные о более высокой эффективности ТЦЗ у пациентов с РПМАМ и ГКА с небольшой длительностью болезни в отношении как частоты индукции ремиссии, так и ее сохранения после завершения лечения [66, 76–78]. Предполагается, что у пациентов пожилого возраста с факторами риска НР предпочтительнее начинать лечение с более низкой дозы ТЦЗ (4 мг/кг в неделю или 162 мг подкожно в 2 нед). Полученные результаты позволили сформулировать предварительные показания для назначения ТЦЗ при ГКА и РПМАМ [75]:

- 1) в качестве препарата первой линии в комбинации с ГК у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями для быстрого снижения дозы ГК, хотя лечение ТЦЗ может ассоциироваться с тяжелыми НР, наиболее высокий риск которых наблюдается именно у пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующими заболеваниями;
- 2) в качестве препарата второй линии у больных, которые нуждаются в комбинированной терапии, для достижения стероид-сберегающего эффекта, а также при рефрактерности к МТ, плохой переносимости этого препарата или высоком риске развития НР на фоне лечения МТ;
- 3) в качестве препарата второй линии при частом рецидивировании иммуновоспалительного процесса на фоне снижения дозы ГК.

Коморбидность и исходы

У большинства больных с РПМА развиваются НР, связанные с терапией ГК, которая зависит от продолжительности и кумулятивной дозы [79]. Тем не менее смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не оказалась повышенной [80, 81].

Таблица 5 Эффективность ТЦЗ при РПМА

Авторы	n	ГКА	Возраст/ пол	Лечение до ТЦЗ	ТЦЗ, доза в месяц (число инфузий)	Результаты	Сроки достижения ремиссии, мес	НР
S. Mori, Y. Koga [67]	3	–	55/Ж	MT (8 мг/нед), ПРЕД (7,5 мг)	8 мг/кг (4)	Ремиссия (ИА 0,1)	1	нд
			67/Ж	ПРЕД (5 мг/сут)	8 мг/кг (2)	Ремиссия (ИА 0,1)	1	нд
			73/Ж	ПРЕД (15 мг/сут)	8 мг/кг (2), 162 мг/2 нед (12)	Ремиссия (ИА 0,1)	7	нд
P. Macchioni и соавт. [68]	2	–	87/Ж	Дебют	8 мг/кг (2)	Нет эффекта (ИА 10,4)	нд	нд
			79/Ж	Без лечения	8 мг/кг (2)	Частичный эффект (ИА 6,9)	нд	нд
F. Ashari и соавт. [69]	1	–	62/М	Метилпреднизолон (3 г)	8 мг/кг (нд)	Ремиссия	нд	–
K. Hagihari и соавт. [70]	1	–	65/Ж	ПРЕД (10 мг/сут)	8 мг/кг (12)	Ремиссия (ИА 0,74)	5	–
A. Al Rashidi и соавт. [71]	1	–	62/Ж	ГК, MT, ЭТЦ	8 мг/кг (12)	Ремиссия (ИА 1,5)	3	–
D. Christidis и соавт. [72]	1	+	63/Ж	ПРЕД, MT, ЛЕФ, АЗА	5–8 мг/кг (2–4)	Ремиссия (ВАШ, СРБ)	1	–
M. Seitz и соавт. [73]	4	+	63/М	Дебют	8 мг/кг (нд)	Ремиссия (ВАШ, СРБ, СОЭ) во всех случаях	2	–
			73/М	во всех случаях	8 мг/кг (нд)			
			79/Ж	случаях	8 мг/кг (нд)			
			64/Ж	случаях	8 мг/кг (нд)			
K. Izumi и соавт. [65]	13	–	74 (сред.)/ 11Ж, 2М	MT (n=7) в среднем 8 мг/нед, ПРЕД 6 мг/сут	8 мг/кг/мес (12–96 мес)	Ремиссия (n= 13)	2	Инфекция (1), тромбоцитоз (1) и лейкопения (1)
L. Lally и соавт. [74]	10	–	68 (сред.)/ 5Ж, 5М	ПРЕД 16,5 (сред.)	8 мг/кг (12 мес)	Ремиссия (n= 10)	нд	Инфекция ВДП (5), нейтропения (7), ИР (1)
E. Toussiro и соавт. [66]	7	–	73 (сред.)/ 1Ж, 6М	MT в сред. дозе 12,5 мг/нед (6), ЛЕФ (1), ингибиторы ФНО α (2), ПРЕД 20,5 мг/сут	8 мг/кг (2–22 мес)	Эффект (n=5)	1–3	Нет
V. Devauchelle-Pensec и соавт. [75]	20	–	69 (сред.)/ 7Ж, 13М	0,15 мг/кг через 3 мес после начала терапии ТЦЗ	8 мг/кг (3 мес)	Эффект (n=20; ИА <12 через 12 нед)	2	Нейтропения (3), лейкопения (5)

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид, АЗА – азатиоприн, ЭТЦ – этанерцепт, ВДП – верхние дыхательные пути, ИР – инфузионные реакции, ИА – индекс активности РПМА.

Хотя сообщалось, что у больных с изолированной РПМА наблюдается повышенный риск болезней периферических артерий [82], и РПМА ассоциировалась с более высоким риском инсультов [83], по данным регистра, включающего 9776 больных, не было доказательств возросшего риска ишемической болезни сердца, цереброваскулярных событий, периферической артериопатии или любых иных сосудистых осложнений [84]. Все популяционные долговременные исследования сообщают, что РПМА не снижает продолжительность жизни [85].

Для предупреждения потери костной массы, опосредованной терапией ГК при РПМА, должна проводиться профилактика остеопороза [86, 87]. Необходимо добавление витамина D, а больным с риском переломов в соответ-

ствии с рекомендациями по ведению стероид-индуцированного остеопороза и национальными рекомендациями следует назначать лечение бисфосфонатами [88].

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

- Hunder GG. The early history of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: first descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1071-83. doi: 10.4065/81.8.1071
- Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:289-93. doi: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.007
- Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet.* 2008;372(9634):234-45. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61077-6
- Muller S, Hider SL, Belcher J, et al. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1769-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203465

5. Schnabel A, Holl-Urich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Europ Respir J*. 1977;10(12):2738-43. doi: 10.1183/09031936.97.10122738
6. De Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-80.
7. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1996;124(5):477-84. doi: 10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003
8. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1021-42. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J
9. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hofman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia maior complication in immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Amer J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 pt 1):795-9.
10. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:866-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.10.005
11. O'Neill L, Rooney P, Molloy D, et al. Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by acute-phase serum amyloid A. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2447-56. doi: 10.1002/art.39217
12. Weyand CM, Schonberger J, Oppitz U, et al. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med*. 1994;179:951-60. doi: 10.1084/jem.179.3.951
13. Samson M, Audia S, Fraszczak J, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD 161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3788-98. doi: 10.1002/art.34647
14. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):442-55 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-442-455
15. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20:62-8. doi: 10.1038/nm.3432
16. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy *Ann Rheum Dis*. 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-2100701
17. Weyand CM, Hicok K, Hunder K, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Ann Int Med*. 1994;121:484-91. doi: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00003
18. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol*. 1994;39:17-24. doi: 10.1016/0198-8859(94)90096-5
19. Dasgupta B, Panayi GS. Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol*. 1990;29:456-8. doi: 10.1093/rheumatology/29.6.456
20. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1286-94. doi: 10.1002/art.1780360913
21. Caplanne D, Le Parc JM, Alexandre JA. Interleukin-6 in clinical relapses of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:403-4. doi: 10.1136/ard.55.6.403-b
22. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, Ruiz-Soto M, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine*. 2008;44:207-20. doi: 10.1016/j.cyto.2008.09.004
23. Corrigan VM, Dolan A, Dasgupta B, Panayi G. The sequential analysis of T lymphocyte subsets and interleukin-6 in polymyalgia rheumatica patients as predictors of disease remission and steroid withdrawal. *Br J Rheumatol*. 1997;36:976-80. doi: 10.1093/rheumatology/36.9.976
24. Uddhammar A, Sundqvist KG, Ellis B, Rantapaa-Dahlqvist S. Cytokines and adhesion molecules in patients with polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol*. 1998;37:766-9. doi: 10.1093/rheumatology/37.7.766
25. Alvarez-Rodriguez L, Lopez-Hoyos M, Mata C, et al. Circulating cytokines in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:263-9. doi: 10.1136/ard.2008.103663
26. Van der Geest KS, Abdulhad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 2015;54:1397-402. doi: 10.1093/rheumatology/keu526
27. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Hunder GG. Clinical features of polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:509-21. doi: 10.1038/nrrheum.2012.97
28. Camellino D, Cimmino MA. Imaging of polymyalgia rheumatica: indications on its pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:77-86. doi: 10.1093/rheumatology/keq450
29. Salvarani C, Barozzi L, Cantini F, et al. Cervical interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:758-61. doi: 10.1136/ard.2007.084723
30. Chou CT, Schumacher HR Jr. Clinical and pathologic studies of synovitis polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1107-17. doi: 10.1002/art.1780271005
31. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Hunder GS. Polymyalgia rheumatic: A disorder of extraarticular synovial structures? *Rheumatology*. 1999;26:517-21.
32. Kermani TA, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatic. *Lancet*. 2013;381:63-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60680-1
33. Masson C, Gonzales-Gay MA. Polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis. In: Bijlsma JWJ, Hachulla E, eds. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2015. P. 754-78.
34. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Vazquez-Caruncho M, et al. The spectrum of polymyalgia rheumatic in northwestern Spain: incidence and analysis of variable associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol*. 1999;26:1326-32.
35. Yates M, Graham K, Watts RA, MacGregor AJ. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic in UK primary care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:285. doi: 10.1186/s12891-016-1127-3
36. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1221-6. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1221::AID-ART12>3.0.CO;2-W
37. Pease CT, Haugeberg G, Montague B, et al. Polymyalgia rheumatic can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. *Rheumatology*. 2009;48:123-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken343
38. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):484-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200329
39. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, Hunder GG. Diagnostic approach in a patient presenting with polymyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:276-8.
40. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Vasquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatic in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatic. *J Rheumatol*. 1998;25:1750-5.

41. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatic: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* 1982;97:672-80. doi: 10.7326/0003-4819-97-5-672
42. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *Med Clin North Am.* 1997;81:195-219. doi: 10.1016/S0025-7125(05)70511-3
43. Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, et al. European collaborating PMR group. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:626-9. doi: 10.1136/ard.2004.025296
44. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations, useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 32):S23-8.
45. Pipitone N, Salvarani C. Update on polymyalgia rheumatic. *Eur J Intern Med.* 2013;24:583-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.003
46. Salvarani C, Barozzi L, Boiardi L, et al. Lumbar interspinous bursitis in active polymyalgia rheumatic. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:526-31.
47. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: a prospective follow up and magnetic resonance imagine study. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:230-6. doi: 10.1136/ard.58.4.230
48. Leeb BF, Bird HA. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1279-83. doi: 10.1136/ard.2003.011379
49. Korkmas C, Yildiz P. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatic and late-onset rheumatoid arthritis, can they be components of a single disease process in elderly patients? *EJR.* 2017 Feb. doi: 10.5152/eurjrheum2016.039
50. Camellino D, Cimmino MA. Differential diagnosis. In: Polymyalgia rheumatic and Giant cell Arteritis. Eds Bh Dasgupta, Chr Dejaco. Oxford: Oxford University Press; 2016. P. 73-8.
51. Gonzalez-Gay MA, Vasquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz M, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454-61. doi: 10.1002/art.24459
52. Dababneh A, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic can be differentiated distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol.* 1998;25:2140-5.
53. Neshher G, Breuer GS. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica:2016 update. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7:e0035. doi: 10.5041/RMMJ.10262
54. Loricera J, Blanco R, Hernandez JL, et al. Use of positron emission tomography (PET) for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34:372-7. doi: 10.1016/j.remnm.2015.07.002
55. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. Current evidence for therapeutic interventions and prognostic factors in polymyalgia rheumatica: a systemic literature review informing the 2015 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology recommendations for the management of polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1808-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207578
56. Сатыбалдыев АМ. Ревматическая полимиалгия. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 205-9 [Satybaldyev AM. Rheumatic polymyalgia. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 205-9 (In Russ.)].
57. Yates M, Watts RA, Swords F, MacGregor AJ. Glucocorticoid withdrawal in polymyalgia rheumatica: the theory versus the practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:1-2.
58. Gonzales-Gay M, Cataneda S. Manage of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2016;4:1133-44. doi: 10.1080/21678707.2016.1244480
59. Van der Veen M, Dinant HJ, van der Booma-Frankfort C, et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis.* 1996;55:218-23. doi: 10.1136/ard.55.4.218
60. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisolone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:493-500. doi: 10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00005
61. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol.* 1996;23:624-8.
62. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:136-8. doi: 10.1136/ard.45.2.136
63. Aikawa NE, Pereira RM, Lage L, et al. Anti-TNF therapy for polymyalgia rheumatica: report of 99 cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2012;31:575-9. doi: 10.1007/s10067-011-1914-z
64. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 recommendations for management of Polymyalgia Rheumatica European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2569-80. doi: 10.1002/art.39333
65. Izumi K, Kuda H, Ushikubo M, et al. Tocilizumab is effective against polymyalgia rheumatica: experience in 13 intractable cases. *RMD Open.* 2015;1:e000162. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000162
66. Toussiot E, Martin A, Soubrier M, et al. Rapid and sustained response to tocilizumab in patients with polymyalgia rheumatica resistant or intolerant to glucocorticoids: a multicenter open-label study. *J Rheumatol.* 2016;43:249-51. doi: 10.3899/jrheum.150599
67. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatic: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1367-75. doi: 10.1007/s10067-014-2650-y
68. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, et al. Tocilizumab for polymyalgia rheumatica: report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:113-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.003
69. Ashraf FA, Anjum S, Hussaini A, Fraser A. Refractory PMR with aortitis: lifesaving treatment with anti-IL6 monoclonal antibody (tocilizumab) and surgical reconstruction of the ascending aorta. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 18;2013. pii: bcr2013009523
70. Hagihari K, Kawase I, Tanaka T, Kishimoto T. Tocilizumab ameliorates clinical symptoms in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2010;37:1075-6. doi: 10.3899/jrheum.091185
71. Al Rashidi A, Hegazi MO, Mohammad SA, Varghese A. Effective control of polymyalgia rheumatica with tocilizumab. *J Clin Rheumatol.* 2013;19:400-1. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182a6aa0e
72. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep.* 2011 Jun 30;2011. pii: bcr0420114135
73. Seitz M, Reichenbach S, Bonel H, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by I L-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13156.
74. Lally L, Forbess L, Hatziz C, Spiera R. A prospective open-label phase 11A trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2550-4. doi: 10.1002/art.39740
75. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Corncc D, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1506-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208742
76. Toussiot E, Regent A, Devauchelle-Pensec V, et al. Interleukin-6: a promising target for the treatment of polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis? *RMD.* 2016;31(2):e000305. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000305
77. Kietfer P, Hirschberger O, Ciobanu E, et al. Clinical and biological efficacy of tocilizumab in giant cell arteritis: report of three patients and literature review. *Rev Med Intern.* 2014;35:56-9.
78. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, et al. Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79:317-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.11.008

79. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, et al. Adverse outcomes of anti-inflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1873-8. doi: 10.1002/art.1780401022
80. Maradit Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2007;57:279-86. doi: 10.1002/art.22548
81. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:38-41. doi: 10.1080/03009740310000382
82. Warrington KJ, Jarpa EP, Crowson CS, et al. Increased risk of peripheral arterial disease in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R50. doi: 10.1186/ar2664
83. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC. Polymyalgia rheumatica and the risk of stroke: a three-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32:497-503. doi: 10.1159/000332031
84. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, et al. Associations between polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and 12 cardiovascular diseases. *Heart.* 2016;102:383-9. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308514
85. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatology.* 2001;40:1238-42. doi: 10.1093/rheumatology/40.11.1238
86. Rizolli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91:225-43. doi: 10.1007/s00223-012-9630-5
87. Rizolli R, Biver B. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:98-109. doi: 10.1038/nrrheum.2014.188
88. Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone.* 2015;75:222-8. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.002

Вопросы для самоконтроля

1. **Более высокая заболеваемость РПМА характерна для:**
 - А. Южных стран
 - Б. Северных стран
 - В. Одинакова в северных и южных странах
 - Г. Нет тенденций
2. **Какие критерии РПМА включают балльную оценку?**
 - А. Диагностические 2005 г.
 - Б. Классификационные 2012 г.
 - В. Диагностические и классификационные
 - Г. Никакие
3. **Какой пол «предпочтительнее» для РПМА?**
 - А. Чаще болеют мужчины
 - Б. Чаще болеют женщины
 - В. Мужчины и женщины болеют одинаково часто
4. **Какие препараты занимают основное место в лечении РПМА?**
 - А. ГК
 - Б. МТ
 - В. Статины
 - Г. Ингибиторы протонной помпы
 - Д. Дезагреганты
 - Е. Все перечисленные
5. **Что такое RS3PE?**
 - А. Синдром трех симптомов
 - Б. Синдром непереносимости трех препаратов
 - В. Ремиттирующий синдром серонегативного симметричного мягкого отека
 - Г. Синдром сердечно-сосудистых осложнений
6. **Какие иммунные клетки играют ведущую роль в патогенезе РПМА?**
 - А. Дендритные
 - Б. Th-регуляторные
 - В. Макрофаги
 - Г. CD4 Т-клетки
 - Д. Th17-клетки
 - Е. Все перечисленные
 - Ж. Никакие
7. **Какие методы визуализации отражают характерное поражение суставов и тканей плечевого и тазового пояса при РПМА?**
 - А. УЗИ
 - Б. Сцинтиграфия
 - В. Рентгенография
 - Г. КТ
 - Д. МРТ
 - Е. ПЭТ с 18-ДФГ
 - Ж. Все перечисленные
8. **Основными заболеваниями для дифференциальной диагностики с РПМА являются:**
 - А. РА с началом в пожилом возрасте
 - Б. БДПФК
 - В. Инфекции
 - Г. Онкологические заболевания
 - Д. Анкилозирующий спондилит с поздним началом
 - Е. Все перечисленные
9. **Какие из синтетических БПВП рекомендованы в качестве стероид-сберегающих при РПМА?**
 - А. Лефлуноמיד
 - Б. Сульфасалазин
 - В. МТ
 - Г. Азатиоприн
 - Д. Циклоспорин
 - Е. Все перечисленные
10. **Какие из ГИБП рекомендованы для лечения РПМА в качестве стероид-сберегающих или стероид-замещающих?**
 - А. Инфликсимаб
 - Б. Адалимумаб
 - В. Этанерцепт
 - Г. Тоцилизумаб
 - Д. Ритуксимаб
 - Е. Абатацепт

Ответы — на с. 258

Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией

Бекетова Т.В.¹, Ушакова М.А.¹, Никишина Н.Ю.¹, Хелковская-Сергеева А.Н.¹, Николаева Е.В.¹, Сажина Е.Г.¹, Новоселова Т.М.¹, 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 (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна; tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova; tvbek@rambler.ru

Поступила 31.10.17



Бекетова Т.В. – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Ушакова М.А. – врач-ревматолог 5-го ревматологического отделения с гематологическими койками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Никишина Н.Ю. – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Хелковская-Сергеева А.Н. – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Николаева Е.В. – заведующая отделением анестезиологии и реанимации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Сажина Е.Г. – заведующая 5-м ревматологическим отделением с гематологическими койками ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Новоселова Т.М. – врач-ревматолог, заведующая клинико-экспертным отделом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



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

Гигантоклеточный артериит (ГКА), ранее известный под названием «болезнь Хортона», относят к наиболее распространенным заболеваниям из группы системных васкулитов, его клиническая значимость дополняется возможностью поражения коронарных артерий, аорты, краниальных артерий с развитием ишемической нейропатии зрительного нерва, при отсутствии своевременного лечения приводящей к быстрой и необратимой потере зрения. Одним из ключевых аспектов ГКА является пожилой возраст пациентов. Поэтому заболевание нередко сопровождается разнообразной коморбидной патологией, оказывающей существенное влияние на выбор схемы лечения и ограничивающей возможности применения стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК). Осложнения лечения ГК могут конкурировать по тяжести с ГКА, особенно у пожилых, мультиморбидных пациентов. Прогресс в ревматологии, вызванный внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), создал предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии ГКА, связанного с ингибировани-

ем интерлейкина 6 (ИЛ6) с помощью препарата тоцилизумаб (ТЦЗ). Согласно опубликованным в 2016 г. результатам двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), у больных ГКА частота достижения ремиссии в результате лечения ТЦЗ была достоверно выше, чем в группе плацебо ($p=0,03-0,0001$), как и безрецидивная выживаемость после 52 нед терапии ТЦЗ (соответственно 85 и 20%; $p<0,001$), частота серьезных неблагоприятных реакций (НР) составила 14–35%. В 2017 г. итоги РПКИ III фазы GiACTA стали основанием для одобрения применения ТЦЗ для лечения ГКА в США и Европе.

Представлены собственные результаты небольшого проспективного исследования ТЦЗ у 7 больных активным ГКА с тяжелой коморбидной патологией, в том числе мультиморбидной, потенциально повышавшей риск НР терапии ГК. Средний возраст пациентов составил $71,3\pm 7,6$ года, среди них был один мужчина и 6 женщин. Введение ТЦЗ в дозе 2,3–8,8 мг/кг ежемесячно в течение 1–10 мес с кумулятивной дозой 10–58,1 мг/кг позволило редуцировать среднюю суточную дозу преднизолона до 15 (5–32,5) мг, тем самым предотвратив развитие или прогрессирование НР, и во всех 7 случаях относительно быстро достичь ремиссии ГКА. Рецидив после прекращения терапии отмечен у одной пациентки. Лечение ТЦЗ сопровождалось одним серьезным НР (гнояный локтевой бурсит), еще у двух пациентов отмечены НР через несколько месяцев после отмены ТЦЗ. Летальные исходы отсутствовали.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют, что применение ингибиторов ИЛ6 у больных ГКА, в том числе с тяжелой коморбидной патологией, можно рассматривать как потенциально эффективную инновационную (off-label) лечебную стратегию с приемлемым профилем безопасности. Дальнейшее расширение доказательной базы и уточнение медико-экономических аспектов терапии ТЦЗ в отдельных группах ГКА поможет аргументировать выбор ГИБП.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Ушакова МА, Никишина НЮ и др. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба для лечения гигантоклеточного артериита с тяжелой коморбидной патологией. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):228–234.

EXPERIENCE WITH TOCILIZUMAB, AN INTERLEUKIN 6 INHIBITOR, USED FOR THE TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS WITH SEVERE COMORBIDITY

Beketova T.V.¹, Ushakova M.A.¹, Nikishina N.Yu.¹, Khelkovskaya-Sergeeva A.N.¹, Nikolaeva E.V.¹, Sazhina E.G.¹, Novoselova T.M.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Giant cell arteritis (GCA), formerly known as Horton's disease, is among the most common diseases from a group of systemic vasculitides; its clinical significance is complemented with the potential involvement of the coronary arteries, aorta, and cranial arteries with development of ischemic optic neuropathy if there is no timely treatment that results in rapid and irreversible visual loss. The elderly age of patients is one of the key aspects of GCA. Therefore, the disease is often accompanied by various comorbidities that have considerable impact on the choice of a treatment regimen and limit the use of standard therapy with glucocorticoids (GCs). The complications due to GC treatment can be competitive in severity with GCA, especially in elderly multimorbid patients.

Progress in rheumatology due to the introduction of biological agents (BAs) has created the preconditions for the development of a new area of pharmacotherapy for GCA associated with interleukin 6 (IL6) inhibition using tocilizumab (TCZ). According to the results of two randomized placebo-controlled trials (RPCTs), which were published in 2016, the rate of remission with TCZ treatment was significantly higher in patients with GCA than that in the placebo group ($p = 0.03-0.0001$), as is relapse-free survival after 52 weeks of TCZ treatment (85 and 20%, respectively; $p < 0.001$), the incidence of serious adverse events (AE) was 14–35%. In 2017, the results of Phase III GiACTA RPCT became the basis for approval of the use of TCZ for the treatment of GCA in the United States and Europe.

The authors present their own results of a small prospective study of TCZ in 7 patients with active GCA with severe comorbidity, including multimorbidity, that potentially increases the risk for AE due to GC therapy. The mean age of the patients was 71.3 ± 7.6 years; among them there was one man and 6 women. The administration of TCZ in a monthly dose of 2.3–8.8 mg/kg for 1–10 months with a cumulative dose of 10–58.1 mg/kg could reduce the mean daily dose of prednisolone to 15 (5–32.5) mg, thereby preventing the development or progression of AE, and all the 7 patients could rather rapidly achieve GCA remission. A recurrence after therapy discontinuation was noted in one patient. TCZ treatment was accompanied by serious AE (purulent elbow bursitis); and other two patients had AE a few months after TCZ discontinuation. There were no fatal outcomes.

Thus, the presented results suggest that the use of IL6 inhibitors in patients with GCA, including those with severe comorbidity, can be regarded as a potentially effective innovative (off-label) treatment strategy with an acceptable safety profile. The further expansion of an evidence base and the clarification of the medical and economic aspects of TCZ treatment in some groups of GCA will help justify the choice of BAs.

Keywords: giant cell arteritis; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Beketova TV, Ushakova MA, Nikishina NYu, et al. Experience with tocilizumab, an interleukin 6 inhibitor, used for the treatment of giant cell arteritis with severe comorbidity. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):228–234 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-228-234

Гигантоклеточный артериит (ГКА), ранее известный под названием «болезнь Хортона», характеризуется как артериит, часто гранулематозный, с поражением аорты и/или ее главных ветвей (преимущественно сонных и позвоночной артерий, с частым вовлечением височной артерии), который, как правило, развивается у пациентов старше 50 лет и нередко (в 40–60% случаев) сочетается с ревматической полимиалгией (РПМА) [1]. Варибельность ГКА дополняется существованием двух частично перекрещивающихся фенотипов с преимущественным поражением краниальных или экстракраниальных артерий. В соответствии с предложенными в 1990 г. классификационными критериями, диагноз ГКА следует предполагать у всех больных старше 50 лет с интенсивными головными болями, нарушением зрения, симптомами РПМА, выраженным повышением СОЭ [2].

Стандартная терапия ГКА включает глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с низкими дозами аспирина, ре-

комендованная начальная доза преднизолона при осложненном ГКА составляет 0,7 мг/кг в сутки, при транзиторном или стойком поражении органа зрения – 1 мг/кг в сутки, при наличии ограничений для применения ГК рекомендовано присоединение метотрексата (МТ) [3].

ГКА относят к наиболее распространенным заболеваниям из группы системных васкулитов [4]. Так, в США риск развития ГКА оценивается в 1% среди женщин и 0,5% у мужчин [5]. Клиническая значимость ГКА дополняется возможностью осложненного течения с поражением коронарных артерий (коронариит), грудной и брюшной аорты с формированием аневризмы, диссекцией, нередким вовлечением краниальных артерий с развитием ишемической нейропатии зрительного нерва, при отсутствии раннего адекватного лечения приводящей к быстрой и необратимой потере зрения. По данным М. Saleh и соавт. [6], нарушения зрения развиваются

у каждого 10-го пациента с ГКА, что в 3 раза превышает показатели в общей популяции [95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–3,8].

Поскольку разнообразные осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с ГКА, особенно у пожилых, мультиморбидных пациентов, и наблюдаются случаи ГКА, рефрактерные к стандартной терапии ГК и МТ, актуальным вопросом является дальнейшее совершенствование методов лечения ГКА. Прогресс в ревматологии, вызванный внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), создал предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии ГКА, связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ6).

Значение ИЛ6 как потенциальной мишени для лечения ГКА подтверждается присутствием выраженной экспрессии РНК ИЛ6, продукции ИЛ6 в тканях пораженных сосудов у больных ГКА [7, 8] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ6 и его растворимого рецептора [9–11], при этом уровень сывороточного ИЛ6 коррелирует с активностью ГКА [10, 11].

Тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело (IgG1) к рецептору ИЛ6, селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ6 и подавляет классический и трансигнальный рецепторные пути ИЛ6. Недавно показано, что у больных ГКА на фоне лечения ТЦЗ, но не ГК, наблюдается нормализация популяции Т-регуляторных клеток (T_{reg}) с увеличением числа активированных T_{reg} (CD45RA-Foxp3^{high}) и T_{reg} , экспрессирующих хемокиновый рецептор CCR4 и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), обеспечивающий супрессорные эффекты T_{reg} [12]. Для ГКА характерны ослабление пролиферации T_{reg} и увеличение числа патогенных T_{reg} , синтезирующих ИЛ17, что связывают с экспрессией гипофункциональной изоформы Foxp3 (Forkhead box P3), основного фактора транскрипции, определяющего активность T_{reg} .

Расширение представлений о ключевых механизмах патогенеза ГКА в последнее время активно дополняется доказательной базой эффективности терапии, направленной на ингибирование ИЛ6. Опубликованные в 2016 г. результаты двух двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ТЦЗ у больных ГКА продемонстрировали его эффективность и приемлемую безопасность для индукционной и поддерживающей терапии [13–15], подтвердив полученные ранее выводы небольших предварительных клинических исследований ТЦЗ при ГКА тяжелого течения, которые публикуют начиная с 2011 г. [16, 17].

Результаты РПКИ III фазы GiACTA [14, 15], в соответствии с которыми лечение ТЦЗ (первые 6 мес – в сочетании с ГК с постепенным снижением дозы) обеспечило значительное увеличение частоты достижения устойчивой ремиссии через год после начала терапии по сравнению с 6-месячной монотерапией ГК (соответственно 56 и 14%; $p < 0,0001$), стали основанием для одобрения ТЦЗ для лечения ГКА Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и регулирующим органом Новой Зеландии (Medsafe) в мае 2017 г., а также Европейской комиссией в ноябре 2017 г.

Представляем собственный опыт применения ТЦЗ у больных активным ГКА с тяжелой коморбидной патоло-

гией, ограничивающей возможности применения стандартного лечения ГК, МТ и потенциально повышающей риск неблагоприятных реакций (НР).

В исследование вошли 7 пациентов с активным ГКА с тяжелой коморбидной патологией, в том числе мультиморбидной, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, решение о применении ТЦЗ в каждом случае было одобрено комиссией по назначению терапии ГИБП. Все пациенты соответствовали определению и классификационным критериям ГКА [1, 2], были исключены злокачественные новообразования, гематологическая патология, хронические инфекции (в том числе вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, туберкулез). Для определения тяжести ГКА пациенты оценивали выраженность головной боли и «перемежающейся хромоты» челюсти по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Во всех случаях в сыворотке крови исследовали содержание С-реактивного белка (СРБ), у 5 из 7 пациентов определяли концентрацию ИЛ6 электрохемилюминесцентным методом, верхняя граница нормы ИЛ6 составляла 7 пг/мл.

В табл. 1 приведены основные сведения о 7 больных ГКА, включенных в исследование. Средний возраст пациентов во время начала заболевания составил $71,3 \pm 7,6$ года, соотношение мужчин и женщин – 1:6. Период от начала заболевания до назначения ТЦЗ составлял в среднем около 4 (1–19) мес. В четырех случаях ТЦЗ назначали в дебюте заболевания, еще трем пациентам – в связи с недостаточной эффективностью ГК или рецидивом ГКА.

У 5 пациентов выявлено поражение органа зрения, в трех случаях осложнившееся амаврозом, в одном случае при ПЭТ диагностировано поражение аорты и крупных артерий, еще в одном обсуждалось развитие коронарита, у двух пациентов наблюдалось сочетание ГКА и РПМА. Во всех случаях присутствовали признаки клинической активности, среднее значение СРБ составляло 30,7 (2–127) мг/л, у 4 из 5 обследованных больных выявлено повышение концентрации ИЛ6, которая варьировала от 2,4 до 21,9 пг/мл (медиана – 12,2 пг/мл). Все 7 пациентов имели коморбидную патологию, потенциально повышавшую риск НР терапии ГК, включая прогрессирующий остеопороз у двух пациентов (в одном случае – осложненный), продолжительную артериальную гипертензию (АГ) – у 4, ишемическую болезнь сердца (ИБС) – у двоих, заболевания глаз, не связанные с ГПА, – у 4 (у троих – катаракта, у одного – глаукома), остеомиелит в анамнезе и дивертикулит с недавним эпизодом кишечной непроходимости – у одного, ХОБЛ с недавним перенесенным гнойным бронхитом – у одного, ожирение – у одного. У 4 пациентов присутствовали такие осложнения проводимой ранее терапии ГК, как выраженный медикаментозный синдром Иценко–Кушинга – у 4, стероидный СД – у двоих (в одном случае – инсулинзависимый), стероидная миопатия – у двоих (в одном случае – крайне тяжелого течения). У большинства пациентов (6 из 7) присутствовало три и более клинически значимых варианта сопутствующей патологии.

Назначали повторные внутривенные инфузии ТЦЗ в дозе 2,3–8,8 мг/кг, как правило, с интервалом 4 нед, продолжительностью в среднем около 4 (1–10) мес. Кумулятивная доза ТЦЗ за весь курс терапии варьировала от 400 до 4880 мг (10–58,1 мг/кг). Одной пациентке ТЦЗ на-

Таблица 1 Результаты собственного опыта лечения ТЦЗ больных ГКА с тяжелой коморбидной патологией

№	Возраст, пол	особенности течения ГКА	До лечения ТЦЗ		В период назначения ТЦЗ				Итоги лечения ТЦЗ			
			длительность ГКА/ макс. доза преднизолона/ другое лечение	коморбидная патология	доза преднизолона, мг/сут	ВАШ	СРБ, мг/л	ИЛБ, пг/мл	длительность терапии ТЦЗ/ доза одной инфузии/ суммарная доза ТЦЗ	аффект терапии ТЦЗ	НР	длительность наблюдения
1	84 года, мужчина	Задняя ишемическая нейлопатия правого глаза, амавроз	4 мес / 40 мг / МТ 7,5 мг	Синдром Иценко–Кушинга, стероидный СД инсулинзависимый, стероидная миопатия тяжелого течения, ХОБЛ, гнойный бронхит, ИБС, гипертоническая болезнь	32,5	6	22,5	21,9	11 мес / 7,1–2,3 мг/кг / 4880 мг, 58,1 мг/кг	Ремиссия с отменой ГК	Розацеа через несколько месяцев после отмены ТЦЗ	28
2	71 год, женщина	Преходящие нарушения зрения, РПМА	1 мес, 20 мг	Резидупротезирование суставов, остеомиелит, дивертикулез, кишечная непроходимость	20	10	124	12,2	3 мес / 5,3 мг/кг / 960 мг, 21,3 мг/кг	Ремиссия с отменой ГК	Нет	29
3	61 год, женщина	Поражение аорты и крупных артерий по данным ПЭТ	10 мес / 20 мг	Синдром Иценко–Кушинга, ожирение, катаракта	20	5	9,5	16,7	2 мес / 5 мг/кг / 800 мг, 10 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 2,5 мг/сут	Нет	22
4	67 лет, женщина	Преходящие расстройства зрения	2 мес / 20 мг	Синдром Иценко–Кушинга, стероидная миопатия, стероидный СД, катаракта, гипертоническая болезнь	20	5	2	2,4	4 мес / 4–8 мг/кг / 1600 мг, 32 мг/кг	То же	Гнойный локтевой бурсит через 1 мес после отмены ТЦЗ	14
5	77 лет, женщина	Ишемическая нейлопатия правого глаза, амавроз, РПМА	19 мес / 30 мг / МТ 10 мг	ИБС, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, прогрессирующий остеопороз	10 МТ – 10	1	7,7	7,5	1 мес / 4,3–8,5 мг/кг / 600 мг, 12,8 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 3,75 мг/сут, МТ 7,5 мг. Рецидив через 4 мес (отмена МТ)	Нет	6
6	73 года, женщина	Ишемическая нейлопатия правого глаза	1 мес / дипроспан в/м однократно / МТ 10 мг	Гипертоническая болезнь, глаукома	Нет	4	127		1 мес / 4 мг/кг / 400 мг, 8 мг/кг	Ремиссия, Липодермато-склероз голени через 4 мес после отмены ТЦЗ	Нет	10
7	66 лет, женщина	Ишемическая нейлопатия левого глаза, амавроз, коронариит	6 мес / 60 мг	Синдром Иценко–Кушинга, катаракта, остеопороз осложненного течения	15	7	38,9		5 мес / 4,4–8,8 мг/кг / 2400 мг, 48 мг/кг	Ремиссия, преднизолон 2,5 мг/сут	Нет	23
Итого:		Средний возраст – 71,3±7,6 года			20 (5–32,5)	5 (1–10)	30,7 (2–127)	22,5 (2,4–21,9)	4 (1–10) мес / суммарно 400–4880 мг / 10–58,1 мг/кг	Ремиссия: 7/7, отмена ГК: 3/7, рецидив: 1/7 (14%)	НР: 3/7 (43%), серьезные: 1/7 (14%)	22 (6–29)

Примечание. Верхняя граница нормы ИЛБ – 7 пг/мл, верхняя граница нормы СРБ – 5 мг/л; СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ПЭТ – позитронная эмиссионная томография, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

значали в качестве монотерапии, у остальных его сочетали с редуцированной дозой преднизолона внутрь, в среднем около 20 (5–32,5) мг/сут. Средняя длительность наблюдения после начала терапии ТЦЗ составила около 22 (6–29) мес.

Во всех случаях лечение ТЦЗ позволило быстро достичь медикаментозной ремиссии ГКА. Нормализация уровня СРБ и СОЭ наблюдалась в течение месяца после начала терапии ТЦЗ, исчезновение клинических проявлений ГКА – через 1–3 мес. В одном случае развился рецидив ГКА, через 4 мес после короткого курса ТЦЗ (суммарно 600 мг), и терапия ТЦЗ была возобновлена. Отмечалась одна серьезная НР (14%) – гнойный локтевой бурсит через месяц после завершения терапии ТЦЗ. Еще у двух пациентов через несколько месяцев после отмены ТЦЗ появились розацеа и липодерматосклероз голени. Летальные исходы отсутствовали.

В качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений.

Пациентка №2, 71 года, 05.05.2014 г. обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на общую слабость, лихорадку до 39,5 °C с потами, боль в мышцах плечевого и тазового пояса, интенсивную головную боль в височной и теменной области (ВАШ – 10 баллов), боль при пальпации правой височной области, переходящее правостороннее снижение зрения и слуха. В анамнезе: перенесла в 1978 г. гепатит А, через несколько лет диагностирован хронический колит, позже – дивертикулез кишечника. В 1986 г. – тяжелая травма, в 1998 г. выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава с последующим двукратным резэндопротезированием, в 2012 г. осложнившимся в раннем послеоперационном периоде остеомиелитом с последующей резекцией бедренной кости и костей таза (см. рисунок). В 2000 г. – эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

02.04.2014 г. – динамическая кишечная непроходимость, при колоноскопии новообразований кишечника не выявлено. С 09.04.2014 г. появились и быстро прогрессировали вышеперечисленные жалобы.

При обследовании – болезненность и уплотнение при пальпации правой височной артерии, болезненность при пальпации мышц плечевого пояса и бедер. СРБ – 124 мг/л, СОЭ – 87 мм/ч, тромбоциты – $660 \cdot 10^9$, ИЛ6 – 12,2 пг/мл. Выполнена ПЭТ, не выявившая накопления патологических очагов.

Диагностирован ГКА, назначено лечение преднизолоном по 20 мг/сут (0,44 мг/кг), ТромбоАСС 100 мг/сут, ТЦЗ 5,3 мг/кг с интервалом в 4 нед, всего 4 внутривенные инфузии. В результате лечения отмечена быстрая положительная динамика, через 3 нед после назначения ТЦЗ на фоне снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут ВАШ – 2 балла, СОЭ 25 мм/ч. Через 5 мес после отмены ТЦЗ доза преднизолона составила

2,5 мг/сут, клинические признаки активности ГКА отсутствовали, ВАШ – 0 баллов, уровень СРБ – 1,2 мг/л, СОЭ – 6 мм/ч, тр. – $282 \cdot 10^9$. В дальнейшем сохранялась стойкая ремиссия, с отменой преднизолона через 1,5 года после начала заболевания.

Таким образом, у пациентки с дебютом ГКА с высокой воспалительной активностью, РПМА, офтальмологическими симптомами и тяжелой мультиморбидной патологией, включавшей недавно перенесенную кишечную непроходимость на фоне дивертикулита и патологию костей с остеомиелитом в анамнезе, назначение курса из 4 инфузий ТЦЗ 5,3 мг/кг позволило на фоне редуцированной дозы ГК быстро, в течение месяца, минимизировать активность ГКА, избежать НР и в дальнейшем достичь стойкой ремиссии с отменой ГК.

Обсуждение

Одним из ключевых аспектов ГКА является пожилой возраст пациентов. Поэтому заболевание нередко сопровождается разнообразной, в том числе тяжелой, коморбидной патологией, оказывающей существенное влияние на выбор схемы лечения и ограничивающей возможности применения стандартной терапии ГК. По данным Т. Керман и соавт. [18], средний возраст пациентов, заболевших ГКА, составляет 76,7 года. Известно, что среди больных ИБС в возрасте 70–80 лет частота коморбидной патологии превышает 60%, при этом, как правило, присутствует несколько сопутствующих заболеваний [19]. У 30% лиц старше 50 лет выявляется остеопороз, частота которого с возрастом увеличивается [20]. По данным недавно опубликованного крупного шведского когортного исследования [21], у больных ГКА в сравнении с общей популяцией установлено повышение риска остеопороза в 2,81 раза (95% ДИ 2,33–3,37), венозных тромбозов – в 2,36 раза (95% ДИ 1,61–3,40), тяжелых инфекций – в 1,85 раза (95% ДИ 1,57–2,18). В меньшей степени повышался риск заболеваний щитовидной железы (1,55; 95% ДИ 1,25–1,91), cerebrovasкулярных катастроф (1,40; 95% ДИ 1,12–1,74) и СД (1,29; 95% ДИ 1,05–1,56). Риск ИБС был также повышен, но это повышение не достигало статистической

значимости (1,20; 95% ДИ 1,00–1,44). По данным другого исследования, у больных ГКА не было выявлено повышения риска развития острого коронарного синдрома [22]. Ранее М. Durand и соавт. [23] показали, что ГКА ассоциируется с повышением риска инфекционных осложнений в первые 6 мес заболевания и у пациентов старше 75 лет. По данным J. Schmidt и соавт. [24], среди больных ГКА смертность от инфекций была выше, чем в контрольной популяции ($p < 0,0001$), при этом наиболее высоких значений показатели смертности достигали в первый год терапии ГК. Эти данные свидетельствуют о высо-



Рентгенография костей таза у пациентки с ГКА (№2), получавшей терапию ТЦЗ: состояние после резэндопротезирования тазобедренных суставов, осложненного остеомиелитом с резекцией правой бедренной кости и костей таза

Таблица 2 Основные результаты двух РПКИ ТЦЗ у больных ГКА

Исследования	Двойное слепое РПКИ III фазы (GiACTA), 2016 [14, 15]				Двойное слепое РПКИ II фазы, 2016 [13]	
	ГК коротко + плацебо (n=50)	ГК длительно + плацебо (n=51)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в неделю + ГК (n=100)	ТЦЗ п/к 162 мг 1 раз в 2 нед + ГК (n=49)	Плацебо + ГК (n=10)	ТЦЗ в/в 8 мг/кг 1 раз в месяц + ГК (n=20)
Средний возраст, пол		69 лет, мужчины: женщины = 1:3			70 лет, мужчины: женщины = 1:2,3	
Эффект лечения	14%	Ремиссия через 52 нед 17,6% 56%*		53,1%*	Ремиссия через 12 нед 40% 85%** Безрецидивная выживаемость через 52 нед 20% 85%***	
Средняя кумулятивная доза преднизолона через 52 нед	3296 мг	3817 мг	1862 мг***	1862 мг***	110 мг/кг	43 мг/кг
НР,	96%	92,2%	98,8%	95,9%	70%	75%
в том числе серьезные	22%	25,5%	15%	14,3%	50%	35%
в том числе инфекционные	4%	11,8%	7%	4,1%	10%	50%

Примечание. * – $p < 0,0001$ между группами ТЦЗ и плацебо; ** – $p = 0,03$ между группами ТЦЗ и плацебо; *** – $p \leq 0,001$ между группами ТЦЗ и плацебо.

кой актуальности поиска новых эффективных и безопасных методов терапии ГКА. В представленном собственном исследовании у больных ГКА со средним возрастом 71,3 года и тяжелой коморбидной патологией, включая дивертикулез, в период терапии ТЦЗ не отмечено летальных исходов.

В 2016 г. доказательная база эффективности и безопасности ТЦЗ при ГКА была значительно подкреплена публикацией результатов двух РПКИ, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 2. У больных ГКА частота достижения ремиссии в результате лечения ТЦЗ была достоверно выше, чем в группе плацебо ($p = 0,03 - 0,0001$), как и безрецидивная выживаемость после 52 нед терапии ТЦЗ (соответственно 85 и 20%; $p < 0,001$), частота серьезных НР составила 14–35% [13–15]. Сравнение результатов двух РПКИ позволяет предположить, что внутривенное введение ТЦЗ может быть более эффективным, чем подкожные инъекции [13–15]. Интересно, что при назначении ТЦЗ больным артериитом Такаюсу в одном сообщении отмечено развитие рецидива после перевода на подкожное введение [25]. На эффективность терапии ТЦЗ, возможно, оказывают совместное влияние способ введения, доза, продолжительность курса ТЦЗ и длительность заболевания.

Представленные нами данные свидетельствуют о потенциальной эффективности непродолжительных курсов и невысоких доз ТЦЗ, с которых, видимо, предпочтительнее начинать лечение у пациентов пожилого возраста с факторами риска НР. Вместе с тем при использовании нами короткого курса из двух инфузий ТЦЗ (суммарно 600 мг, 12,8 мг/кг) отмечен рецидив ГКА. Недавно опубликованы результаты открытого исследования II фазы у больных РПМА [26], в котором были эффективны курсы ТЦЗ со средней длительностью $3,9 \pm 0,9$ мес. На фоне данной терапии у всех 9 больных была достигнута ремиссия, что позволило отменить ГК примерно через 4 мес после назначения ТЦЗ.

Продолжительность курса ТЦЗ, по-видимому, не должна быть меньше 3 мес, при этом вопросы назначения ТЦЗ необходимо решать в кратчайшие сроки после подтверждения диагноза ГКА, до развития тяжелого, необратимого повреждения. Имеется описание обратного раз-

вития двустороннего поражения органа зрения в результате лечения ТЦЗ при ГКА с передней ишемической нейропатией [27], что не отмечено другими исследователями [28]. Интересно, что взаимодействия ИЛ6, ИЛ17, ИЛ1 играют важную роль на раннем этапе ГКА, в то время как для развернутой стадии заболевания большее значение приобретают реакции с участием ИЛ12, интерферона γ и патологической активацией иммунного ответа Th1-типа, определяющей хронизацию воспаления сосудистой стенки [29]. По данным недавно опубликованного французского многоцентрового ретроспективного исследования [28], включившего 34 больных ГКА, при раннем назначении ТЦЗ (<3 мес от начала болезни) у 7 пациентов рецидивы ГКА после прекращения терапии ТЦЗ не возникали, в то же время при лечении ТЦЗ на более поздних сроках обострение развилось у 8 из 23 пациентов, в среднем через 3,5 мес после отмены препарата. Интересно, что в собственном наблюдении рецидив развился у пациентки с наиболее длительным анамнезом ГКА (>19 мес).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ИЛ6 у пациентов с ГКА можно рассматривать как потенциально эффективную инновационную (off-label) лечебную стратегию с приемлемым профилем безопасности. У больных ГКА с коморбидной патологией, в том числе тяжелой и мультиморбидной, назначение ТЦЗ позволяет редуцировать дозу ГК и уменьшить риск НР. Дальнейшее расширение доказательной базы и уточнение медико-экономических аспектов терапии ТЦЗ в отдельных группах ГКА поможет аргументировать выбор инновационного лечения ГИБП.

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. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8. doi: 10.1002/art.1780330810
3. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al; European League Against Rheumatism; American College of Rheumatology. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2015;67(10):2569-80. doi: 10.1002/art.39333
4. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988-1997. Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(5):292-308. doi: 10.1097/00005792-199909000-00002
5. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):633-9. doi: 10.1002/art.30155
6. Saleh M, Turesson C, Englund M, et al. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1559-65. doi: 10.3899/jrheum.151033
7. Weyand CM, Hicok KC, Hunder GG, et al. Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Int Med.* 1994;121:484-91. doi: 10.7326/0003-4819-121-7-199410010-00003
8. Emilie D, Liozon E, Crevon MC, et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. *Hum Immunol.* 1994;39:17-2. doi: 10.1016/0198-8859(94)90096-5
9. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exper Rheumatol.* 2003;21(6 Suppl 32):23-8.
10. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 103(1):102-10.
11. Van der Geest KS, Abdulahad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology.* 2015;54:1397-402. doi: 10.1093/rheumatology/keu526
12. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis.* 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
13. Villiger P, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1921-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
14. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, et al. GiACTA Investigators. Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Nov 15. pii: S0049-0172(16)30275-X. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.002
15. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: Primary and secondary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10:abstr.911.
16. Christidis D, Jain S, Das Gupta B. Successful use of tocilizumab in polymyalgic onset biopsy positive GCA with large vessel involvement. *BMJ Case Rep.* 2011;2011. pii: bcr0420114135. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4135
17. Сатыбалдыев АМ, Сатыбалдыева МА, Насонов ЕЛ. Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(1):47-53 [Satybaldyev AM, Satybaldyeva MA, Nasonov EL. Tocilizumab in the treatment of rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2017;(1):47-53 (In Russ.)].
18. Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al. Increase in age at onset of giant cell arteritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):780-1. doi: 10.1136/ard.2009.111005
19. Зюляева ТП, Бабаев МА, Еременко АА и др. Особенности течения послеоперационного периода у больных с ИБС старше 70 лет после операций реваскуляризации миокарда. Анестезиология и реаниматология. 2013;(2):73-8 [Zyulyaeva TP, Babaev MA, Eremenko AA, et al. Peculiarities of the course of the postoperative period in patients with coronary heart disease older than 70 years after operations of myocardial revascularization. *Anesteziologya i Reanimatologiya.* 2013;(2):73-8 (In Russ.)].
20. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003 [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to Osteoporosis]. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2003 (In Russ.)].
21. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2017;44(1):84-90. doi: 10.3899/jrheum.160249
22. Udayakumar PD, Chandran AK, Crowson CS, et al. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population-based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(3):396-402. doi: 10.1002/acr.22416
23. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):581-8. doi: 10.1002/acr.21569
24. Schmidt J, Smail A, Roche B, et al. Incidence of Severe Infections and Infection-Related Mortality During the Course of Giant Cell Arteritis: A Multicenter, Prospective, Double-Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2016;68(6):1477-82. doi: 10.1002/art.39596
25. Iwagaitu S, Naniwa T. Improvement of Arterial Wall Lesions in Parallel with Decrease of Plasma Pentraxin-3 Levels in a Patient with Refractory Takayasu Arteritis after Treatment with Tocilizumab. *Case Rep Rheumatol.* 2017;2017:4580967. doi: 10.1155/2017/4580967
26. Lally L, Forbess L, Hatziz C, Spiera R. A prospective open-label phase IIA trial of tocilizumab in the treatment of polymyalgia rheumatic. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2550-4. doi: 10.1002/art.39740
27. Vionnet J, Buss G, Mayer C, et al. Tocilizumab for giant cell arteritis with corticosteroid-resistant progressive anterior ischemic optic neuropathy. *Joint Bone Spine.* 2017;9. pii: S1297-319X(17)30091-X. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.009
28. Regent A, Redeker S, Deroux A, et al. French Vasculitis Group, the Groupe Francais pour l'Etude de l'Arterite a Cellules Geantes, and the Club Rhumatismes et Inflammation. Tocilizumab in giant cell arteritis: a multicenter retrospective study of 34 patients. *J Rheumatol.* 2016;43:1547-52. doi: 10.3899/jrheum.151252
29. Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation.* 2010;121:906-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903

Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.

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: Богдан Дмитриевич Чальцев;
bodya92@inbox.ru

Contact: Bogdan Chaltsev;
bodya92@inbox.ru

Поступила 22.09.17



Чальцев Б.Д. – аспирант 1-го года обучения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, научный руководитель – профессор В.И. Васильев

В клинической практике серопозитивность по антицентромерным антителам (АЦА), как правило, расценивается врачами-ревматологами как признак системной склеродермии (ССД). Однако в литературе описано немало случаев болезни Шёгрена (БШ), ассоциированной с АЦА, которая представляет собой субтип данного заболевания, отличающийся от «классического» по ряду лабораторных и клинических проявлений. По данным литературы, даже при длительном наблюдении лишь у четверти позитивных по АЦА пациентов с достоверной БШ развивается достоверная ССД. Данный факт поднимает вопрос о необходимости включения АЦА в число аутоантител, патогенетически связанных с БШ.

Ключевые слова: болезнь Шёгрена; системная склеродермия; антицентромерные антитела.

Для ссылки: Чальцев Б.Д. Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):235-238.

PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES Chaltsev B.D.

Anti-centromere antibody (ANCA) seropositivity is generally regarded by rheumatologists as a sign of systemic sclerosis (SS) in clinical practice. However, the literature describes many cases of ANCA-associated primary Sjogren's syndrome (PSS) that is the subtype of this disease, which differs from the classic type in a number of laboratory and clinical manifestations. According to the literature, even a long-term follow-up indicates that only one quarter of patients with ANCA-positive PSS develop documented SS. This fact raises the question of whether it is necessary to include ANCA into the list of autoantibodies pathogenetically related to PSS.

Keywords: primary Sjogren's syndrome; systemic sclerosis; anti-centromere antibodies.

For reference: Chaltsev BD. Primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.. 2018;56(2):235-238 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-235-238

Болезнь Шёгрена (БШ) — это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением слюнных и слезных желез, развитием различных системных проявлений и возникновением экстранодальной В-клеточной мелкоклеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, преимущественно в слюнных и слезных железах (МАЛТ-лимфома) [1, 2]. БШ может протекать как самостоятельное заболевание (первичный синдром Шёгрена — СШ) или ассоциируется с такими системными заболеваниями, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД),

первичный билиарный цирроз (ПБЦ), хронический аутоиммунный гепатит (вторичный СШ) [3].

Гиперпродукция аутоантител против специфических ядерных аутоантигенов является ключевой патогенетической, а соответственно, и диагностической характеристикой БШ [4]. Наиболее часто при БШ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), антитела к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам, а также ревматоидный фактор (РФ) [3]. В классификационных критериях СШ Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. в качестве серологического критерия предлагается обнаружение пози-

тивных анти-Ro/SSA- и/или анти-La/SSB-антител либо позитивных титров РФ и АНА [5]. В классификационные критерии ACR и Европейской противоревматической лиги (ACR/EULAR) 2016 г. в качестве серологического критерия включены лишь антитела к Ro/SSA-антигену [6]. Хотя антитела к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам и являются «визитной карточкой» БШ и обнаруживаются в 60–80% случаев заболевания [7], существует множество сообщений об обнаружении «атипичных» аутоантител при данном заболевании. В одних случаях серопозитивность по данным аутоантителам не имеет существенной клинической значимости, а в других она стойко ассоциирована со специфическим фенотипом заболевания, не совсем характерным для классической БШ. Так, в 2006 г. М. Ramos-Casals и соавт. [4] проанализировали 402 пациентов с БШ и у 20% из них обнаружили «атипичные» для данного заболевания аутоантитела, наиболее частыми из которых были антифосфолипидные антитела (аФЛ), антитела к ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антитела к рибонуклеопротеину (РНП), антицентромерные антитела (АЦА). аФЛ и АНЦА при БШ имели клиническую значимость только в 10% случаев их обнаружения. Напротив, АЦА, антитела к ДНК и РНП ассоциировались со специфическими клиническими особенностями течения заболевания, при том что большинство пациентов, позитивных по данным аутоантителам, даже при длительном наблюдении не удовлетворяли критериям диагностики СКВ, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани. В нашем обзоре мы бы хотели более подробно осветить особенности БШ, серопозитивной по АЦА.

АЦА были открыты в 1980 г. У. Mогоi и соавт. [8] и наиболее часто описывались при лимитированной форме ССД, в особенности с чертами CREST-синдрома (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) и дигитальными ишемическими язвами [9–11]. При данной форме ССД АЦА ассоциированы с более низким риском возникновения интерстициального поражения легких и острой склеродермической почки, но более высоким риском возникновения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в сравнении с диффузной формой ССД [9–11]. Также АЦА описаны при БШ, ПБЦ, СКВ, РА, феномене Рейно и опухолях [12]. Ряд авторов, основываясь на описании случаев возникновения дигитальной гангрены у АЦА-позитивных некурящих пациентов без признаков ССД, сахарного диабета и артериальной гипертензии [13–15], связывают АЦА с периферической сосудистой окклюзивной болезнью и предполагают, что АЦА не только являются аутоантителами-маркерами, но и напрямую участвуют в патогенезе сосудистого эндотелиального повреждения [15]. Данное предположение находит подтверждение в работах S.S. Ahmed и соавт. [16], которые в 2006 г. обнаружили, что эндотелиальные клетки кожи человека под воздействием сыворотки, содержащей АЦА, демонстрируют повышенный апоптоз, повышенную экспрессию генов, связанных с апоптозом и развитием фиброза, а также пониженную экспрессию генов, стимулирующих ангиогенез.

Аутоантигенами для АЦА являются 8 центромерных рибонуклеопротеинов с различной молекулярной массой (А, В, С, D, Е, F, H, O) [12] и в некоторых случаях гетеро-

хроматиновый белок 1 (HP1a) [17]. Считается, что основным аутоантигеном, реагирующим практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками, является пептид В (CENP-B) [10]. Однако А.С. Gelber и соавт. [18] показали, что сыворотки пациентов с БШ и АЦА позитивны по аутоантителам к CENP-C, в то время как сыворотки пациентов с ССД и АЦА позитивны по аутоантителам как к CENP-B, так и к CENP-C. N. Tanaka и соавт. [17] также сравнивали АЦА-позитивные сыворотки пациентов с БШ и ССД. В данном исследовании была обнаружена высокая частота аутоантител к CENP-B как при БШ, так и при ССД. Однако у пациентов с БШ достоверно чаще, чем при ССД, выявлялись аутоантитела к CENP-C и HP1a. На основании этих данных авторы делают вывод о том, что БШ, ассоциированная с АЦА, является субтипом БШ, не зависящим от ССД.

Для выявления АЦА применяется реакция непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ), в качестве субстрата используется культура клеток линии НЕР-2 человека. АНА, тестируемые подобным образом, получили название «антиядерный фактор» (АНФ). Наличие АНФ в сыворотке проявляется свечением НЕР-2 клеток, тип которого зависит от топографии аутоантигена [10]. Для АЦА характерен центромерный тип свечения НЕР-2 клеток. Для дальнейшего определения конкретного аутоантигена для АЦА проводится иммуноферментный анализ (ИФА, англ. ELISA). А.Н. Вагг и соавт. [12] отмечают, что НРИФ обладает высокой чувствительностью в отношении антител к CENP-B, однако может не определять аутоантитела к другим центромерным протеинам (например, CENP-C), что, принимая во внимание высокую частоту обнаружения антител к CENP-C и HP1a при БШ по данным вышеуказанных исследований, свидетельствует в пользу проведения ИФА в случае подозрения на наличие АЦА-позитивной БШ и отсутствия центромерного свечения НЕР-2 клеток при НРИФ.

Частота выявления АЦА при БШ, по разным данным, варьирует от 2 до 27% [4, 7, 12, 13, 17–31]. Как уже было упомянуто выше, серопозитивность по АЦА при БШ не просто имеет место в некоторых случаях, но и ассоциирована со специфическим клиническим вариантом течения заболевания. В гендерном отношении отличий от «классической» БШ не отмечено, болеют преимущественно женщины [4, 7, 12, 13, 17–30], однако средний возраст АЦА-позитивных пациентов с БШ оказался несколько выше (59 лет), чем АЦА-негативных (52 года) [12]. По данным абсолютного большинства исследований, серопозитивность по АЦА при БШ ассоциирована с достоверно более низкой частотой обнаружения антител к Ro/SSA и La/SSB, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышенного уровня IgG [4, 7, 12, 13, 17–31]. К. Katano и соавт. [21], Р. Sagamashi и соавт. [25] обнаружили более низкую частоту лейкопении в группе пациентов с БШ и АЦА, однако V.K.K. Vougna и соавт. [20], А.Н. Вагг и соавт. [12] не смогли отметить подобную закономерность. Различий в частоте выявления гипокомплементемии между АЦА-позитивной и АЦА-негативной БШ не наблюдалось [12]. В доступной литературе нам не удалось найти данных о частоте выявления криоглобулинемии, моноклональной секреции и повышенного уровня IgM при БШ, ассоциированной с АЦА, в сравнении с «классической» БШ.

С клинической точки зрения серопозитивность по АЦА при БШ ассоциирована с более низким риском поражения почек, но более высоким риском поражения печени, а именно – более высокой частотой возникновения ПБЦ [27, 31] и выявления антимитохондриальных антител [23, 31]. По данным одних авторов, частота выявления аутоиммунного тиреоидита и атрофического гастрита в группе пациентов с БШ и АЦА была выше в сравнении с группой пациентов с БШ без АЦА [22], по данным других – различий в частоте выявления данных состояний в вышеуказанных группах не было [20, 23]. С. Salliot и соавт. [27], Р. Caramashi и соавт. [25] указывают на более высокую частоту обнаружения периферической нейропатии в случае серопозитивности по АЦА при БШ, в то время как в работах V.K.K. Bourgnia и соавт. [20], A.N. Vaeg и соавт. [12] подобной ассоциации не наблюдалось. Подавляющее большинство авторов при сравнении АЦА-позитивных и АЦА-негативных групп пациентов с БШ обращают внимание на достоверно более высокую частоту обнаружения у первых синдрома Рейно, склеродактилии, телеангиэктазий, дисфагии, капилляроскопических изменений склеродермического типа [4, 7, 12, 13, 17–31]. Данный факт вызывает немало дискуссий на предмет того, является ли БШ с АЦА самостоятельной нозологической единицей или же представляет собой overlap-синдром между классической БШ и лимитированной формой ССД [4, 7, 12, 13, 17–30]. В 2010 г. V.K.K. Bourgnia и соавт. [20] провели исследование, в ходе которого проанализировали и сравнили группы пациентов с АЦА-позитивной БШ, АЦА-негативной БШ и АЦА-позитивной ССД. В группе АЦА-позитивной БШ чаще выявлялись синдром Рейно и дисфагия, чем при АЦА-негативной БШ, однако отмечалась более низкая частота кальциноза, телеангиэктазий, отека кистей, склеродактилии, синдрома Рейно, дигитальных язв и гастроэзофагеального рефлюкса в сравнении с группой АЦА-позитивной ССД. На основании полученных данных авторы делают вывод, что АЦА-позитивная БШ представляет собой промежуточное состояние между классической БШ и лимитированной формой ССД. В 2016 г. A.N. Vaeg и соавт. [12] в когортном исследовании проанализировали 1361 пациента с БШ, 82 из которых (6%) оказались серопозитивны по АЦА. В свою очередь, в группе АЦА-позитивной БШ только 14 (17%) пациентов при ретроспективном анализе удовлетворяли критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [32]. Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, даже при длительном наблюдении достоверная ССД развивается только у четверти пациентов с АЦА-позитивной достоверной БШ, хотя большинство из них и имеют определенные симптомы «склеродермического» спектра [17, 20]. В исследовании A.N. Vaeg и соавт. [12] при АЦА-позитивной БШ была отмечена более выраженная железистая дисфункция по данным сиалометрии и теста Ширмера (те же данные были получены в исследованиях С. Salliot и соавт. [27], Т. Kitagawa и соавт. [30]), а также более выраженная лимфоидная инфильтрация слюнных желез в сравнении с группой АЦА-негативной БШ. В то же время выраженность фиброза слюнных желез при данных вариантах БШ не различалась, что не позволяет предполагать в качестве причины столь выраженных ксеростомии и ксерофтальмии лишь профиброзный потенциал возможной ССД [7, 28].

Крайне интересным представляется факт возможности развития при БШ, ассоциированной с АЦА, такого специфического для БШ осложнения, как MALT-лимфома слюнных и/или слезных желез (крайне редко данное состояние бывает первичным), даже у пациентов, серонегативных по РФ, антителам к Ro/SSA, La/SSB [24, 26]. Более того, по мнению некоторых исследователей [24, 26], частота возникновения MALT-лимфомы у пациентов с АЦА-позитивной БШ может быть выше, чем у серонегативных по АЦА пациентов с БШ, хотя в других исследованиях данное предположение не нашло подтверждения [20, 25]. Требуются дальнейшие исследования для оценки частоты выявления при АЦА-позитивной БШ таких факторов риска возникновения MALT-лимфомы, как криоглобулинемия, моноклональная секреция и повышение сывороточного уровня IgM (особенно учитывая частое обнаружение повышенного уровня IgM при ПБЦ, который, в свою очередь, бывает ассоциирован как с АЦА, так и с БШ [33]). ЛАГ, выявляемая при лимитированной форме ССД в 10% случаев, при БШ описана казуистически редко [34, 35], однако, принимая во внимание, что в реальной клинической практике серопозитивность по АЦА априори принято считать признаком лимитированной формы ССД, частота выявления ЛАГ при АЦА-позитивной БШ может быть гораздо выше, поэтому в отношении данного аспекта требуются дальнейшие исследования.

Основываясь на приведенных выше данных, некоторые авторы считают целесообразным включение АЦА в ряд патогенетически связанных с БШ аутоантител [22], что представляется особенно актуальным с учетом того, что пациенты с достоверной БШ, серопозитивной по АЦА, но серонегативной по антителам к Ro/SSA-, La/SSB-антителам и РФ, согласно классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [5] и ACR/EULAR 2016 г. [6], не будут иметь серологического критерия. В этом случае для постановки диагноза БШ, согласно все тем же критериям, необходимо наличие как офтальмологического, так и стоматологического критерия, что далеко не всегда бывает при БШ, особенно на ранних стадиях.

Таким образом, БШ, ассоциированная с АЦА, представляет собой субтип БШ, отличающийся от «классического» варианта заболевания как в лабораторном, так и в клиническом аспекте и характеризующийся повышенным риском возникновения ССД. В исследованиях не был выявлен универсальный предиктор, с помощью которого можно было бы с большой долей вероятности прогнозировать развитие ССД в данной группе пациентов [20]. Поэтому только длительное и тщательное наблюдение за пациентами данной группы позволит в каждом конкретном случае корректно решить вопрос о нозологической принадлежности заболевания.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014 Oct 21;186(15):E579–E586. doi: 10.1503/cmaj.122037
2. Nocturne G, Mariette X. Sjogren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Brit J Haematol*. 2015 Feb;168(3):317–27. doi: 10.1111/bjh.13192
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена. Руководство для врачей. Москва: Издательство МГУ; 2013. 1608 с. [Cafonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegreņa. Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjogren's syndrome. A guide for doctors]. Moscow: MSU Publishing House; 2013. 1608 p. (In Russ.)].
4. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: Clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35:312–21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.12.004
5. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al; for the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a data driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87. doi: 10.1002/acr.21591
6. Shiboski CH, Shiboski SC, le Seror R, et al; and the International Sjogren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2017 Jan;69(1):35–45. doi: 10.1002/art.39859
7. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Anticentromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2010;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140
8. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1627–31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
9. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343–487 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznyye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343–487 (In Russ.)].
10. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86–99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
11. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; Canadian Scleroderma Research Group, and Marvin Fritzler. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39:787–94. doi: 10.3899/rheum.111133
12. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Anticentromere antibodies are associated with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2016 Oct;68(10):1554–9. doi: 10.1002/acr.22859
13. Grace M, Varada, Dhanesh ES. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies. *Indian J Dermatol*. 2014;59:195–6. doi: 10.4103/0019-5154.127686
14. Elqatni M, Mekouar F, Amezyane T, Ghafir D. A Rare Entity: RACAND Syndrome. *Intern Med*. 2014;53:2749. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2757
15. Bolster L, Taylor-Gjevrev RM, Nair B, Gjevrev JA. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:189. doi: 10.1186/1752-1947-4-189
16. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2250–62. doi: 10.1002/art.21952
17. Tanaka N, Muro Y, Suzuki Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):115–21. doi: 10.1080/14397595.2016.1176327
18. Gelber AC, Pillemer SR, Baum BJ, et al. Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjogren's syndrome compared with limited scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1028–32. doi: 10.1136/ard.2005.046003
19. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32:297–301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
20. Bourmia VKK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47. doi: 10.1186/ar2958
21. Katano K, Kawano M, Koni I, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;10:2238–44.
22. Kyung-Eun Lee, Ji-Hyoun Kang, Jeong-Won Lee, et al. Anti-centromere antibody-positive Sjogren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Rheum Dis*. 2015 Sep;18(7):776–82. doi: 10.1111/1756-185X.12684
23. Yan SM, Zeng XF, Zhao Y, Dong Y. A clinical analysis of primary Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Zhonghua Nei ke Za Zhi*. 2008;47:296–9.
24. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):272–80.
25. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, et al. Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(12):785–8.
26. Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjogren's syndrome with anticentromere antibodies — a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol*. 2010;29:789–91. doi: 10.1007/s10067-009-1359-9
27. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34:2253–8.
28. Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. Systemic Sclerosis-Associated Sjogren's Syndrome and Relationship to the Limited Cutaneous Subtype. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2243–9. doi: 10.1002/art.21922
29. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1488–94.
30. Kitagawa T, Shibusaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anticentromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):105–12. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z
31. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:24–9. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.017
32. Van den Hoogen F, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47. doi: 10.1002/art.38098
33. Bowlus CB, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(0):441–4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041
34. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69–77 [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
35. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, et al. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjogren syndrome. *Medicine*. 2007;86:299–315. doi: 10.1097/MD.0b013e3181579781

Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины

Петухов А.И., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А.

ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Контакты: Алексей Иванович Петухов; drpetukhov@yandex.ru

Contact: Aleksey Petukhov; drpetukhov@yandex.ru

Поступила 16.08.17

Для оценки эффективности и безопасности внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты (ГНК) при остеоартрите (ОА) проанализированы включенные в зарубежные базы данных (Medline/PubMed) научные публикации, посвященные актуальным лабораторным, экспериментальным и клиническим исследованиям, проведенным за последние 20 лет.

Результаты немногочисленных лабораторных исследований (*in vitro*) отдельных препаратов ГНК подтверждают их положительное влияние на суставной хрящ. Анализ литературы, посвященной их применению *in vivo*, показал, что целый ряд разрешенных к применению в России препаратов ГНК для внутрисуставного введения не изучались в клинических исследованиях, что вызывает сомнения в их эффективности. В то же время опубликованные работы свидетельствуют о достижении значимого клинического эффекта терапии ГНК, преимущественно на ранней стадии ОА, и неудовлетворительных результатах ее применения при терминальном гонартрозе. Данные, касающиеся сопоставления клинической эффективности различных препаратов, весьма противоречивы.

Таким образом, необходимы дополнительные постмаркетинговые сравнительные исследования разрешенных к применению в Российской Федерации препаратов ГНК со стратификацией пациентов в зависимости от особенностей клинического фенотипа заболевания, имеющихся факторов риска прогрессирования ОА, а также степени морфологических изменений тканей сустава, верифицированной при магнитно-резонансной томографии и/или артроскопии.

Ключевые слова: коленный сустав; остеоартрит; гонартроз; гиалуроновая кислота.

Для ссылки: Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):239-248.

INJECTABLE HYALURONIC ACID DRUGS FOR THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN THE CONTEXT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE Petukhov A.I., Kornilov N.N., Kulyaba T.A.

To evaluate the efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid (HA) in osteoarthritis (OA), the authors have analyzed the scientific publications included in foreign databases (Medline/PubMed) on the relevant laboratory, experimental, and clinical studies conducted over the past 20 years.

A few *in vitro* laboratory studies of individual HA drugs confirm their positive effect on articular cartilage. Analysis of the literature on their *in vivo* use has shown that a variety of intraarticular HA drugs permitted for use in Russia have not been studied in clinical trials, which raises doubts about their efficacy. At the same time, the published works suggest that a significant clinical effect is achieved with HA therapy mainly in early OA and that this therapy for end-stage knee OA yields poor results. The data regarding the clinical efficacy of different HA drugs are very contradictory.

Thus, there is a need for additional comparative postmarketing research of HA drugs permitted for use in the Russian Federation, by stratifying patients according to the characteristics of the clinical phenotype of the disease, available risk factors for OA progression, and the magnitude of morphological changes in joint tissues, as verified by magnetic resonance imaging and/or arthroscopy.

Keywords: knee joint; osteoarthritis; hyaluronic acid.

For reference: Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):239-248 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248

Имеющиеся в настоящее время данные об эффективности применения гиалуроновой кислоты (ГНК) для инъекционной терапии остеоартрита (ОА) коленного сустава неоднозначны. Обзоры опубликованных оригинальных клинических исследований и метаанализов приводят сообщество ортопедов к противоречивым выводам, вплоть до того что эффективность гиалуронатов как класса ставится под сомнение [1]. Так, из анализа 10 актуальных клинических рекомендаций по неоперативному лечению гонартроза следует, что 30%

специалистов не рекомендуют применение препаратов ГНК (AAOS, NICE), 30% — рекомендуют использовать их по узким показаниям (EULAR, ACR), а 40% — четких рекомендаций не дают (OARSI) [2].

Цель обзора заключается в систематизации информации об эффективности и безопасности внутрисуставного применения ГНК. Для этого будут проанализированы доступные источники, содержащие результаты не только клинических, но и экспериментальных исследований.

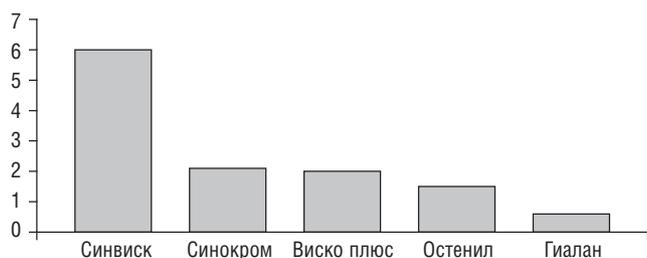
Патоморфологическое обоснование эффективности гиалуроновой кислоты при гонартрозе

Большое значение может иметь изучение механизма действия ГНК на патологически измененные ткани коленного сустава и динамики морфологических изменений под влиянием препаратов данной группы при гонартрозе [3].

Гонартроз, который раньше рассматривался как хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание, поражающее все структурные элементы коленного сустава (хрящ, субхондральный слой кости, мениски, синовиальную оболочку – СО, связки и околосуставные мышцы) и клинически проявляющееся болью и ограничением функции, по современным представлениям, относится к хроническим воспалительным заболеваниям сустава. Несмотря на успехи, достигнутые на протяжении последних десятилетий в изучении патогенеза ОА коленных суставов, имеющиеся на сегодняшний день средства для его лечения пока недостаточно эффективны, поэтому инвалидизация пациентов, связанная с данным заболеванием, продолжает оставаться высокой [4].

Морфологическая сущность ОА заключается в дисбалансе анаболических и катаболических процессов во всех тканях сустава. Суставной хрящ состоит из хондроцитов и внеклеточного матрикса, который на 70% представлен водой и на 30% – протеогликанами, коллагеновыми волокнами и неколлагеновыми гликопротеинами [5].

Большинство взаимодействий между хондроцитами и внеклеточным матриксом осуществляется посредством мембранных рецепторов, таких как CD44, Toll-подобные рецепторы (ТПР), молекула межклеточной адгезии 1 (ММКА1), которые могут связывать не только ГНК, но и коллаген, хондроитин, а также фрагменты коллагена II типа, фибронектина и агрекана, т. е. структурные компоненты матрикса [6]. Следует заметить, что CD44, ТПР, ММКА1 также экспрессируются на синовиоцитах, остеобластах и остеоцитах, что позволяет предположить наличие в СО и субхондральной кости схожих с хрящом механизмов взаимодействия клеток с матриксом [7]. Известно, что через 10 нед после внутрисуставного введения ГНК достоверно снижается уровень интерлейкина 6 (ИЛ6) и матриксной металлопротеиназы 13 (ММП13), что может способствовать замедлению прогрессирования структурных изменений [8]. Молекула ГНК, связываясь с CD44, ТПР, ММКА1, может подавлять провоспалительную стимуляцию. При повреждении внеклеточного матрикса возрастает количество его фрагментов, которые активируют вышеупомянутые рецепторы хондроцитов, синовиоцитов и остеоцитов, что приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ММП13 и синтетазы оксида азота 2 [9].



Молекулярная масса препаратов ГНК (миллионы дальтон)

Исследования *in vitro* демонстрируют, что препараты ГНК, так же как и эндогенная ГНК, способны блокировать этот механизм, конкурируя с фрагментами матрикса за связывание с вышеупомянутыми рецепторами [10–12]. Кроме того, ГНК может оказывать прямой противовоспалительный эффект, подавляя продукцию ИЛ1, ИЛ6 и ФНО α посредством других механизмов, в частности, увеличивая экспрессию ассоциированной с рецептором ИЛ1 киназы М и митоген-активированной протеинкиназы-фосфатазы 1 [13–16]. Также была доказана способность ГНК оказывать противовоспалительное и регенераторное действие посредством активации Т-регуляторных клеток – клеток торможения миграции полиморфно-ядерных нейтрофилов в полость сустава и стимуляции хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток [17, 18]. Появились данные о способности препаратов ГНК стимулировать выработку эндогенной ГНК, которая может взаимодействовать с хондроцитами, связываясь с CD44-рецепторами [4, 19].

Начиная с 1974 г., когда J.G. Peuron и E.A. Balazs [20] впервые предложили использовать внутрисуставное введение экзогенной ГНК, на ее применение в клинической практике возлагались большие надежды, причем основной акцент делался на способность ГНК восстанавливать утраченные реологические свойства синовиальной жидкости (СЖ) [20, 21].

Изучение эффективности введения гиалуронатов в коленный сустав

Каждый врач должен стремиться добросовестно, точно и осмысленно использовать лучшие результаты клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [22]. С позиций доказательной медицины, каждый оригинальный лекарственный препарат должен исследоваться в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, а затем и в клинической практике. В отношении дженериков, если молекула нового препарата соответствует оригинальной, то, как правило, выполняются исследования по биоэквивалентности и в клинической практике, полный спектр исследований *in vivo* и *in vitro* не требуется. Подобный подход в отношении гиалуронатов для внутрисуставного введения при гонартрозе сомнителен, так как препараты ГНК, используемые в клинической практике в качестве «протезов» СЖ, различаются по молекулярной массе, длине цепочек и наличию поперечных связей между ними, концентрации, вязкости, объему вводимого препарата, режиму дозирования, комбинации с другими активными веществами. В связи с этим экстраполировать данные исследований конкретных торговых марок на весь класс этих препаратов некорректно, так как они, несомненно, обладают разными физико-химическими и биологическими свойствами. Молекулярная масса препаратов ГНК представлена на рисунке.

Отдельное место среди зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ГНК занимает синвиск 1 (гиалан G-F 20), который активно изучался во многих экспериментальных и клинических исследованиях.

Изучение гиалуроновой кислоты *in vitro*

При анализе базы данных Medline/PubMed (ключевые слова: osteoarthritis, viscosupplementation, hyaluronic acid, hylans, sodium hyaluronate, intra-articular injection/infiltration, *in vitro*) за последние 20 лет нам удалось найти всего 37 сообщений, посвященных этой теме; лишь в 6 стать-

ях за период с 2001 по 2013 г. был доступен полный текст описания лабораторных исследований, в которых изучалось воздействие ГНК на суставной хрящ [23–28] (табл. 1). По две статьи пришлось на изучение гиалгана (Италия) и хаймовиса (США) и по одной публикации – на препараты синвиск (США) и синвиск 1 (США).

Лабораторные исследования подтвердили основные предположения о механизмах действия ГНК внутри сустава.

G. Lisignoli и соавт. [23], показали, что гиалган может замедлить апоптоз хондроцитов при ОА, регулируя процессы деградации матрикса хряща.

P. Brun и соавт. [24] установили, что гиалган повышает выживаемость хондроцитов человека в условиях окислительного стресса, что считается одним из возможных механизмов действия ГНК при ОА. Положительное влияние хаймовиса на поврежденные воспалением хондроциты человека и клетки СЖ в лабораторных условиях подтвердили и М.М. Smith и соавт. [28].

Некоторые исследователи в лабораторных условиях выявили изменение реологических свойств СЖ после добавления препаратов ГНК [25–27]. P. Mathieu и соавт. [25], изучая синвиск 1, предположили, что этот эффект основан на взаимодействии между белками СЖ и экзогенной ГНК. A. Schiavinato и R.A. Whiteside [26] оценивали действие хаймовиса на суставной хрящ коров и также пришли к выводу, что смазочные свойства СЖ и защита суставных поверхностей от механического износа после использования препарата ГНК заметно улучшались. Экспериментальные данные K.A. Waller и соавт. [27] подтвердили, что синвиск не только улучшает смазочные свойства СЖ, но и опосредованно может предотвращать апоптоз хондроцитов за счет снижения коэффициента трения.

Таким образом, результаты лабораторных исследований (*in vitro*) для отдельных препаратов ГНК подтверждают их положительное влияние на суставной хрящ, однако обращает на себя внимание тот факт, что подобных сообщений в доступной литературе крайне мало и только отдельные производители изучали действие препаратов ГНК в эксперименте.

Исследования эффективности гиалуроновой кислоты *in vivo*

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях ОА, дают фундаментальное понимание, каким образом ГНК влияет на все структурные элементы сустава,

позволяя экстраполировать полученные данные на клиническую практику.

В базах данных Medline/PubMed за последнюю декаду мы нашли 52 источника, в которых оценивалось действие ГНК на различных моделях ОА, из них в 9 было выполнено сравнительное исследование различных препаратов ГНК.

В эксперименте на животных изучались препараты гиалган (Италия) – 6 работ, синвиск (США) – 4, хаймовис (США) – 3, гиалган G-F 20 (США) – 2, дьюралан (США) – 1, супартз (США) – 1, артз (Япония) – 1.

Исследования, посвященные внутрисуставному введению ГНК лабораторным животным, за последние 10 лет отражены в табл. 2 [29–37].

Большинство авторов получили схожие результаты по хондропротективному эффекту ГНК. Одна из наиболее приближенных к ОА человека моделей ОА использовалась в исследованиях M. Cack и соавт. [31] и M.M. Smith и соавт. [32], которые выполняли двустороннюю латеральную менискэктомию овцам, после чего им в полость суставов вводили гиалган, хаймовис (HYADD4-G) или физиологический раствор. Через 6 мес сравнивали состояние оперированных и интактных суставов. Реологические параметры и содержание ГНК в СЖ оценивали с использованием микрометрии Фурье.

В результате лечения обоими препаратами ГНК опорная функция конечностей восстановилась через 6 нед. В то же время влияния на степень тяжести ОА и параметры СЖ в ходе исследования обнаружено не было [31]. M.M. Smith и соавт. [32] пришли к выводам, что и гиалган, и хаймовис снижают васкуляризацию и фиброз СО, а хаймовис также повышает выработку высокомолекулярной (ВМК) ГНК.

Схожие результаты, подтверждающие хондропротективный эффект ГНК, приводят S. Elmotsy и соавт. [36]. Они создавали модель гонартроза путем двустороннего пересечения ПКС у кроликов. Спустя 5 нед после операции им вводили артз или синвиск (гиалган G-F 20) еженедельно в правые коленные суставы в течение 3 нед. В левые коленные суставы вводили физиологический раствор. Выполнялось гистологическое и биомеханическое исследование, оценивались реологические свойства СЖ. Кроме хондропротективного эффекта, авторы обнаружили, что гиалган G-F 20 замедлил прогрессирование ОА и улучшил реологические свойства СЖ на фоне снижения коэффициента трения в суставе.

Таблица 1 Экспериментальные данные *in vitro* об эффективности препаратов ГНК, используемых для внутрисуставного введения

Авторы, год публикации	Препарат	Экспериментальная модель	Результаты
Lisignoli G. и соавт., 2001 [23]	Гиалган	Хондроциты из коленного сустава больных ОА	Снижение индукции апоптоза хондроцитов за счет рецепторов CD44 и ММКА1
Brun P. и соавт., 2003 [24]	Гиалган	Нормальные и поврежденные хондроциты человека	Увеличение жизнеспособности нормальных и поврежденных хондроцитов, восстановление после окислительного стресса клеток
Mathieu P. и соавт., 2009 [25]	Синвиск 1	СЖ из коленных и плечевых суставов больных ОА	Изменение реологических свойств синовиальной жидкости <i>in vitro</i>
Schiavinato A., Whiteside R.A., 2012 [26]	Хаймовис	Суставные хрящи коров	Улучшение увлажняющих и защитных свойств для поверхности суставного хряща при механическом воздействии
Waller K.A. и соавт., 2012 [27]	Синвиск	Суставные хрящи коров	Предотвращение апоптоза, индуцированного трением
Smith M.M. и соавт., 2013 [28]	Хаймовис	Хондроциты и фибробласты человека	Улучшение экспрессии клеточных анаболических ферментов и противовоспалительных цитокинов

Таблица 2 Эффективность препаратов ГНК в условиях экспериментального моделирования ОА

Авторы, год публикации	Препараты	Экспериментальная модель	Результаты
Greenberg D.D. и соавт., 2006 [29]	Гиалган, синвиск	Суставы собак	Противовоспалительный эффект у обоих препаратов, более выраженный у синвиска
Ottaviani R.A. и соавт., 2007 [30]	Гиалган, синвиск, супартз	Воздушные мешки мышей-альбиносов	Все три препарата вызывают воспалительную реакцию. Негиалуруоновая (белковая) часть синвиска вызывает иммунологический ответ
Cake M. и соавт., 2008 [31]	Хаймовис, гиалган	ОА у овец, индуцированный менискэктомией	Улучшение функции сустава без влияния на реологические параметры синовиальной жидкости. Эффект от хаймовиса более выражен
Smith M.M. и соавт., 2008 [32]	Хаймовис, гиалган	ОА у овец, индуцированный менискэктомией	Гиалган уменьшает васкуляризацию и фиброз СО, хаймовис снижает васкуляризацию, гиперплазию, повышает выработку высокомолекулярной ГНК
Gomis A. и соавт., 2009 [33]	Хаймовис, гиалган	Морские свинки (с повышенной движением ноцицептивной активностью)	Снижение ноцицептивной активности
Boettger M.K. и соавт., 2011 [34]	Синвиск, гиалган, дьюралан	Коленные суставы крыс (с индуцированным брадикинином болевым синдромом)	Снижение активности ноцицептивной системы
Li P. и соавт., 2012 [35]	Гилан G-F 20	Суставы кроликов с оперативно индуцированным ОА (рассечение передней крестообразной связки – ПКС)	Восстановление структуры хряща
Elmorsy S. и соавт., 2014 [36]	Синвиск, артз	Повреждение ПКС у кролика	Хондропротективное действие и улучшение смазочных свойств СЖ
Liu C.C. и соавт., 2015 [37]	Гилан G-F 20	Повреждение ПКС и резекция медиального мениска у крыс	Подавление деструкции суставного хряща и синовиита

Противовоспалительное и хондропротективное действие гиалгана и синвиска выявили также D.D. Greenberg и соавт. [29] в эксперименте на собаках. Для объективной оценки состояния СЖ и хряща использовались гистологические, биохимические и иммуногистохимические методы. Р. Li и соавт. [35] сообщили не только о возможности восстановления хрящевой ткани, но и о снижении образования остеофитов при использовании гилана G-F 20 в эксперименте на кроликах.

Аналогичные результаты получили и С.С. Liu и соавт. [37], они отметили, что раннее внутрисуставное введение гилана G-F 20 замедляет прогрессирование посттравматического гонартроза со снижением выраженности синовиита.

Данные о снижении активности ноцицептивных рецепторов, которое авторы связывают с изменением реологических свойств СЖ и концентрацией ГНК, приводят А. Gomis и соавт. [33]. В эксперименте на морских свинках после медиальной менискэктомии и пересечения ПКС авторы сравнили гиалган и хаймовис. Оба препарата снижают чувствительность внутрисуставных рецепторов, при этом эффект хаймовиса был значимо выше.

Учитывая имеющиеся клинические сообщения о случаях развития острой воспалительной реакции после введения ГНК в полость сустава, R.A. Ottaviani и соавт. [30] провели анализ выраженности воспаления после внутрисуставного введения синвиска, гиалгана и супартза. В качестве экспериментальной модели были выбраны мыши-альбиносы. Гистологический анализ показал значительное увеличение общего количества клеток в СО после использования всех трех препаратов ГНК. Рост числа клеток был связан с их миграцией из кровеносного русла, а не с пролиферацией фибробластов. При введении синвиска также наблюдались повышенное количество лимфоцитов в СО и появление антител к негиалуруоновой составляющей препарата.

В одном из сообщений была представлена оценка влияния гиалгана, синвиска и дьюралана на боль в суставах. Эксперимент М.К. Boettger и соавт. [34] был проведен на крысах. Авторы сообщили, что индуцированная брадикинином болевая реакция в суставах купировалась уже после однократного введения любого из исследуемых препаратов за счет значительного антиноцицептивного эффекта, который не отмечался при введении физиологического раствора. Антиноцицептивный эффект синвиска и дьюралана был более продолжительным.

Из более чем 20 препаратов, присутствующих на рынке в России, только четыре (синвиск/гилан G-F 20, гиалган, хаймовис и дьюралан) проходили испытания на животных [38].

Для облегчения получения разрешительных документов в России и за рубежом ряд компаний-производителей предпочитают регистрировать данные препараты как медицинское устройство («протез или имплантат синовиальной жидкости»), а не фармакологическое средство. Представление гиалуранатов лишь в качестве «протезов» довольно спорно, если учесть данные о том, что время нахождения низкомолекулярных (НМК) экзогенных ГНК в полости сустава составляет от 2 ч до 3 сут, и только у ВМК-препаратов, таких как синвиск, сроки полувыведения могут достигать 2–3 нед [39]. U. Undqvist и соавт. [40] подтвердили, что сначала выводится НМК-составляющая ГНК, а позднее и более медленно элиминируются их ВМК-фрагменты. Таким образом, учитывая все биологические эффекты ГНК, данные препараты не должны восприниматься только как «протезы» СЖ.

Клинические исследования эффективности гиалуруоновой кислоты при гонартрозе

Подавляющее большинство доступных на рынке препаратов ГНК, к сожалению, не проходили полноценных клинических испытаний. Так, А. Migliore и соавт. [41], про-

анализировав 312 публикаций об использовании ГНК, из которых только 26 были представлены рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), пришли к заключению, что в Италии из 62 разрешенных препаратов 30 используются для лечения патологии коленного сустава, при этом лишь 8 из них – с клинически доказанной эффективностью, режим дозирования обоснован для 9, и всего для двух (гиалгана и синвиска) есть данные о наличии структурно-модифицирующего эффекта. Имеются и работы, сравнивающие эффект ГНК с плацебо (ПЛ). В РКИ с плацебо-контролем X. Chevalier и соавт. [42] изучали эффективность гилана G-F 20 (в качестве ПЛ использовался физиологический раствор). Группа из 253 пациентов была разделена на две подгруппы и наблюдалась в течение 26 нед. После введения ГНК интенсивность боли была ниже, чем в группе ПЛ ($p=0,047$). Ответ на лечение по критерию OMERACT-OARSI в группе ГНК через 26 нед также был несколько лучше, чем при использовании ПЛ, однако это различие недостоверно ($p=0,059$). Повышенного риска развития местных воспалительных реакций в ходе исследования не зафиксировано. В своих выводах X. Chevalier и соавт. отмечают, что внутрисуставная терапия гиланом G-F 20 является безопасной и эффективной. Она обеспечивает клинически значимое уменьшение боли в течение 26 нед, однако различие в сравнении с ПЛ минимально.

Для сравнительного анализа эффективности внутрисуставного введения препаратов ГНК при ОА нами проанализированы результаты РКИ по данным доступной отечественной и зарубежной литературы за последние 10 лет. Критериями отбора были наличие контрольной группы и включение в исследование не менее 40 пациентов.

Из 21 публикации, пригодной для анализа, 9 сообщали об использовании синвиска или синвиска 1 (США), 5 – о препарате гиалган (Италия), три были посвящены орто-

виску (США) и по одному – синовиалу, гиалубриксу (Италия), гоу-он (Италия) и остенилу (Швейцария). Наибольшие суммарные выборки пациентов представлены для синвиска/синвиска 1 (818 пациентов) и гиалгана/гиалектина/гиаларта ($n=857$). Почти в 4 раза меньше было число больных при исследовании ортовиска ($n=271$), остенила ($n=219$), синовиала ($n=192$), гоу-он ($n=172$), а выборка для препарата гиалубрикс составила 109 больных.

Сведения об авторах, исследованных препаратах, количестве составивших изучаемых групп, методах оценки и осложнениях отражены в табл. 3 [42–56].

ГНК в исследуемых обзорах сравнивалась с физиологическим раствором, глюкокортикоидами (ГК), стволовыми клетками. Сравнивались между собой и разные препараты ГНК. В некоторых работах в качестве контроля использовался контралатеральный коленный сустав, в который инъекции не выполнялись.

V. Karatosun и соавт. [43] установили, что в группе пациентов, использующих ВМК-ГНК, индекс HSS увеличился с $71,8 \pm 11,6$ до $86,7 \pm 11,6$, а при введении НМК-ГНК – с $66,7 \pm 11,0$ до $86,6 \pm 9,1$ ($p < 0,01$). Значимых различий между группами не наблюдалось.

R.J. Petrella и M. Petrella [45] анализировали применение ГНК в сравнении с ПЛ. Исходная интенсивность боли по WOMAC была одинаковой в обеих группах ($20,0 \pm 12,1$ и $20,6 \pm 12,3$ мм соответственно). На 3-й неделе в обеих группах она значительно уменьшилась ($p < 0,05$), однако у пациентов, получивших ГНК, это уменьшение было более значительным, чем в группе ПЛ (соответственно $8,0 \pm 9,9$ и $2,8 \pm 7,9$ мм; $p < 0,02$). Через 3 нед после лечения у больных, получивших ГНК, при оценке боли, функционального статуса и качества жизни были получены более благоприятные результаты, чем в группе ПЛ, но через 6 и 12 нед различий между группами не было.

Таблица 3 Методы оценки клинической эффективности и данные об осложнениях при внутрисуставном введении препаратов ГНК (клинические исследования)

Автор, год публикации	Препараты	Число пациентов	Методы оценки, достоверность	Неблагоприятные реакции
Karatosun V. и соавт., 2005 [43]	Синвиск, ортовиск	92	Hospital for Special Surgery Knee Score ($p < 0,01$)	Нет
Ozturk C. и соавт., 2006 [44]	Ортовиск	40	Боль (ВАШ, WOMAC; $p < 0,05$)	Нет
Petrella R.J. и соавт., 2006 [45]	Гиалган	106	Боль WOMAC ($p < 0,01$)	Нет
Kotevoglou N. и соавт., 2006 [46]	Синвиск	59	Боль WOMAC ($p < 0,05$)	Нет
Atamaz F. и соавт., 2006 [47]	Синвиск	80	Боль (ВАШ, WOMAC), функция WOMAC, MPT	Нет
Jü ni P. и соавт., 2007 [48]	Синвиск, ортовиск, остенил	660	Боль WOMAC ($p=0,025$)	Нет
Raman R. и соавт., 2008 [49]	Синвиск, гиалган	392	Боль ВАШ (через 6 нед $p=0,02$; через 12 мес $p=0,04$)	Одна
Diracoglu D. и соавт., 2009 [50]	Синвиск	63	Боль (ВАШ, $p=0,02$; WOMAC, $p=0,04$)	Нет
Rossini M. и соавт., 2009 [51]	Гиалган	150	Боль (ВАШ), АД ($p=0,03$)	Нет
Chevalier X. и соавт., 2010 [42]	Синвиск 1	253	Боль WOMAC ($p=0,047$)	Нет
Pavelka K. и соавт., 2011 [52]	Синовиал, синвиск	381	Боль WOMAC ($p=0,049$)	Нет
Wang Y. и соавт., 2011 [53]	Синвиск	78	Объем и дефекты хрящевой ткани, MPT ($p=0,001$, $p=0,005$ для хрящей медиального и латерального мыщелков большеберцовой кости)	Нет данных
Filardo G. и соавт., 2012 [54]	Гиалубрикс	109	IKDC, KOOS, Tegner score, EQ-5D. Общая оценка состояния здоровья ($p=0,039$)	Нет
Berenbaum F. и соавт., 2012 [55]	Гоу-он, гиалган	437	WOMAC ($p=0,021$)	Нет
Saw K.Y. и соавт., 2013 [56]	Гиалган	50	IKDC ($p=0,022$), MPT-контроль ($p=0,013$)	Нет

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; MPT – магнитно-резонансная томография; IKDC – International Knee Documentation Committee score; KOOS – Knee injury and osteoarthritis outcome score; Tegner score – Tegner Knee Scoring Scale; EQ-5D – EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire); АД – амплитуда движений.

N. Kotevoglou и соавт. [46] сравнивали гиалуронат натрия, гилан G-F 20 и ПЛ. Во всех группах боль по WOMAC существенно уменьшилась по сравнению с исходным значением. Ни один из препаратов ГНК существенно не отличался от ПЛ, но в обеих группах, получавших ГНК, через 6 мес интенсивность боли была значительно меньше исходной ($p < 0,05$). В группе ПЛ после окончания 1-го месяца функциональный статус ухудшился, а через 6 мес он не отличался от исходного. В обеих группах ГНК он улучшился после первой инъекции и оставался значительно лучше, чем в группе ПЛ, до конца наблюдения ($p < 0,001$). Пациенты всех групп отметили улучшение качества жизни после первой инъекции. При сравнении групп, получавших ГНК, отмечено, что ВМК-препараты могут быть более эффективными в лечении гонартроза, чем НМК-гиалуронаты, но авторы считают, что неоднородность предыдущих исследований ограничивает категоричность этих выводов.

P. Jüni и соавт. [48] сравнивали синвиск, ортовиск и остенил. Авторы отметили снижение боли во всех трех группах. Достоверных различий эффективности между группами не выявлено.

В независимом проспективном рандомизированном исследовании R. Raman и соавт. [49] сравнили клиническую эффективность внутрисуставного введения гилана G-F 20 ($n=199$) и гиалуроната натрия ($n=193$) при гонартрозе. Оценка проводилась через 6 нед, 3, 6, 12 мес. Боль в коленном суставе и удовлетворенность пациентов измерялись по ВАШ. Функциональный результат был оценен с использованием WOMAC и EQ-5D. Боль уменьшилась с 6,7 до 3,2 см к 6-й неделе ($p=0,02$), и этот эффект в основном сохранялся через 12 мес (3,7 см; $p=0,04$) при использовании гилана G-F 20. В группе гиалуроната натрия боль уменьшилась с 6,6 до 5,7 см к 6-й неделе ($p > 0,05$) и до 4,1 см через 3 мес ($p=0,04$), но через 6 мес она уже существенно не отличалась от исходного (5,9 см; $p > 0,05$). Существенных различий между двумя группами по EQ-5D на протяжении 6 нед и 3 мес не было. Количество неблагоприятных реакций (НР) в группе гилана G-F 20 было больше, чем при использовании гиалуроната натрия (соответственно 39 и 30).

M. Rossini и соавт. [51] сравнивали эффективность клондроната и гиалгана. Боль значительно уменьшилась в обеих группах после первой инъекции и продолжала уменьшаться даже через 2–4 нед после последней инъекции без существенных различий между группами. В обеих группах отмечалось существенное улучшение функционального статуса без статистических различий между ними.

G. Filardo и соавт. [54] применяли гиалубрикс и его сочетание со стволовыми клетками. В обеих группах наблюдалось клиническое улучшение, но сравнение между двумя группами не показало статистически значимых различий между ними.

F. Vegenbaum и соавт. [55] сравнивали эффективность гоу-он и гиалгана. Группы Intention to Treat и Per Protocol составили 217 и 209 пациентов для гоу-он и 171 и 172 пациента для гиалгана соответственно. Уровень боли по WOMAC через 6 мес после введения гоу-он снизился с $47,5 \pm 1,0$ до $22,9 \pm 1,4$ мм, а при использовании гиалгана — с $48,8 \pm 1,0$ до $18,4 \pm 1,5$ мм ($p=0,021$). Оба препарата переносились хорошо.

Необходимо отметить, что почти все исследования, включенные в настоящий анализ, были ориентированы

на симптоматическую эффективность лечения и только в трех из них изучалось влияние терапии на структурные изменения.

S. Ozturk и соавт. [44] оценивали безопасность и эффективность ГНК в сочетании с ГК и без него у больных гонартрозом. Инъекции выполнялись еженедельно в течение 3 нед, через 6 мес этот курс повторялся. Эффективность лечения оценивали по динамике индекса WOMAC и по ВАШ. Через 1 год прогрессирование гонартроза контролировали с помощью МРТ. В ходе исследования у пациентов, получивших комбинированное лечение, наблюдалось значительное уменьшение боли по WOMAC и ВАШ ($p < 0,05$). В течение первого года ни в одной из групп прогрессирования по данным МРТ не наблюдалось. Уменьшение боли и улучшение функции отмечались у всех пациентов, но сочетанное введение ГНК и ГК на ранних сроках обеспечивало более выраженный обезболивающий эффект.

Y. Wang и соавт. [53] наблюдали 78 пациентов с ОА коленного сустава (2-й и 3-й стадии по Келлгрену–Лоуренсу), 39 из них было выполнено четыре курса по три инъекции гилана G-F 20 с интервалом 6 мес. Контрольную группу составили 39 больных. Спустя 24 мес удалось проанализировать результаты у 55 (71%) пациентов. Всем участникам исследования была выполнена МРТ коленного сустава перед включением, через 12 и 24 мес от начала терапии. Было отмечено достоверное замедление потери объема хряща на медиальном и латеральном мыщелках большеберцовой кости ($-0,3 \pm 2,7$ и $-1,4 \pm 4,3\%$), в сравнении с контрольной группой ($2,3 \pm 2,6$ и $1,4 \pm 2,6\%$; $p=0,001$ и $p=0,005$ соответственно). Лучшие результаты зафиксированы на менее пораженных участках хрящевой ткани.

В другом исследовании, где авторы применяли физиотерапию и два вида ГНК (гиалуронат натрия и гилан G-F 20) для лечения ОА коленного сустава, 80 пациентов наблюдались в течение 12 мес. В первой группе больным вводили в сустав один из препаратов ГНК раз в неделю, на протяжении 3 нед с повторением курса через 6 мес. Во второй группе пациенты получили 5 курсов различного физиотерапевтического лечения на протяжении 3 нед. При гистологическом исследовании и МРТ наблюдалось замедление деструкции хрящевой ткани при использовании ГНК [47].

В третьей работе с применением МРТ и гистологического контроля K.Y. Saw и соавт. [56] тоже подтвердили репаративный эффект гиалгана (восстановление объема и уменьшение дефектов) в группе пациентов ($n=25$), получивших пять инъекций с недельным интервалом после операции (артроскопия) и по три инъекции с недельным интервалом через 6 мес. В контрольной группе ($n=25$) применялась ГНК + стволовые клетки. Для оценки эффективности через 6 мес были выполнены повторная артроскопия с биопсией и МРТ. Авторы сообщили о лучшем эффекте в группе с использованием стволовых клеток, в сравнении с монотерапией ГНК, однако в работе были отмечены и высокие репаративные возможности ГНК.

Ни в одном из сообщений нет сведений о повышенном риске НР после внутрисуставного введения ГНК.

Из клинических исследований, не включенных в число анализируемых из-за отсутствия группы сравнения, необходимо отметить работу D.D. Waddell и V. Joseph [57], наблюдавших 1342 пациента с терминальной стадией

гонартроза в период с 1997 по 2010 г. Больные получили от 1 до 7 курсов гиалана G-F 20 с интервалом между курсами от 9 до 22 мес. Критериями исключения стали: разрывы хряща, вызывающие «механические» симптомы, ограничение разгибания $>20^\circ$, фронтальная деформация конечности (варусная $>10^\circ$, вальгусная $>15^\circ$), рентгенологическая картина, подтверждающая полное отсутствие хряща на смежных суставных поверхностях («кость-на-кость»). В результате число пациентов, которым не понадобилось эндопротезирование коленного сустава, составило 75% через 7,3 года после начала лечения. Не исключено, что столь убедительных результатов авторам удалось добиться благодаря тщательно подобранному критерию включения в исследование: всем пациентам, имевшим критерии исключения, тотальная артропластика была выполнена в среднем через 3 мес. Несмотря на отсутствие группы сравнения и рандомизации, это исследование дает четкое понимание того, у какой клинической подгруппы больных ОА терапия препаратами ГНК может быть наиболее эффективной.

Представляет интерес работа R.D. Altman и соавт. [58], исследовавших препарат эуфлекса (Израиль), представленный 20 мг гиалуроната натрия в 2 мл физиологического раствора. В изучаемые группы вошли пациенты со 2-й и 3-й стадией гонартроза: в основной группе вводился ГНК ($n=293$), в контрольной — физиологический раствор ($n=295$). Значительно больший положительный ответ был продемонстрирован для подгруппы пациентов со 2-й стадией, однако в группе с 3-й стадией ОА отмечалась лучшая реакция после второго курса введения препарата. Оценить, являются ли достигнутые результаты уникальными для эуфлекса, или они могут быть получены при введении других препаратов ГНК, авторы по имеющимся данным не смогли.

Неблагоприятные реакции внутрисуставного введения гиалуронатов

Несмотря на то что в анализируемых работах отмечен лишь один случай возникновения НР, нельзя отрицать, что, как любые инвазивные манипуляции, внутрисустав-

ные инъекции ГНК могут сопровождаться такими явлениями. Они отмечаются редко, но все же встречаются [59]. Возможны аллергические реакции от кожной сыпи в зоне инъекции до анафилактического шока. С. Tikiz и соавт. [60] описывают случаи развития псевдоподагрического артрита после инъекций ГНК. А. Lussier и соавт. [61] отмечают, что важна техника введения; так, при использовании переднего доступа частота НР выше, а при боковом доступе — ниже.

Инфекционный артрит относится к числу серьезных НР и может возникать после любых внутрисуставных инъекций. Сведения о частоте его развития после введения ГНК крайне малочисленны [62]. О риске роста числа инфекционных осложнений сообщили Y.K. Lee и соавт. [63], они оценили количество инфекций коленных суставов у взрослого населения старше 50 лет. Авторы пришли к заключению, что частота инфекционного артрита коленных суставов увеличилась на 6,7% в год, тогда как количество рецептов для внутрисуставного использования ГНК за этот период выросло примерно в 1,5 раза. Таким образом, вопросы асептики при терапии ОА коленного сустава ГНК не теряют своей актуальности из-за риска возникновения гнойных инфекций, поэтому инъекции должны проводиться только в специально оборудованных перевязочных кабинетах.

Данных о неблагоприятном взаимодействии ГНК с другими лекарственными средствами нами обнаружено не было.

Сравнительный анализ действия высокомолекулярных и низкомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты

Нами выявлено 8 сравнительных исследований ВМК- и НМК-препаратов ГНК на экспериментальных моделях (табл. 4). Среди представителей ВМК были синвиск, хаймовис и дьюралан, а НМК — гиалган, супартз и артз. В четырех статьях показана более высокая эффективность ВМК-препаратов по сравнению с НМК, в двух — различий не выявлено и в двух — эффективность НМК-препаратов была выше [29–34, 36, 64].

Таблица 4 Сравнительный анализ эффективности высокомолекулярных и низкомолекулярных препаратов ГНК на экспериментальных моделях ОА

Авторы, год публикации	Препараты (молекулярная масса, кДа)	Сравнительная оценка эффективности	Результаты
Greenberg D.D. и соавт., 2006 [29]	Гиалган (500–730), синвиск (6000)	Синвиск был более эффективен ($p<0,05$)	Противовоспалительный эффект
Ottaviani R.A. и соавт., 2007 [30]	Гиалган (500–730), синвиск (6000), супартз (600–1200)	Не проводилась	Все три препарата вызывают воспалительную реакцию, а синвиск также индуцировал иммунный ответ
Сакс М. и соавт., 2008 [31]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Хаймовис несколько более эффективен	Улучшение функции сустава без влияния на реологические параметры СЖ
Smith M.M. и соавт., 2008 [32]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Нет различий	Снижение васкуляризации и фиброза СО (оба препарата), хаймовис повышал выработку ВМК-ГНК
Gomis A. и соавт., 2009 [33]	Хаймовис (–), гиалган (500–730)	Гиалган более эффективен ($p=0,01$)	Снижение ноцицептивной активности
Boettger M.K. и соавт., 2011 [34]	Синвиск (6000), гиалган (500–730), дьюралан (–)	Дьюралан и Синвиск более эффективны ($p=0,0020$)	То же
Galois и соавт., 2012 [64]	Гиалган (500–730), синвиск (6000)	Нет различий	Хондропротективное действие
Elmorsy S. и соавт., 2014 [36]	Синвиск (6000), артз (600–1200)	Синвиск более эффективен ($p<0,01$)	Хондропротективное действие и улучшение смазочных свойств СЖ

В клинических исследованиях С.Р. Chen и соавт. [65] сравнивали гилан G-F 20 с Нуа-Joint (молекулярная масса 500–730 кДа) и пришли к заключению, что концентрация противовоспалительных цитокинов выше при использовании ВМК-препарата.

В метаанализе Н. Zhao и соавт. [66] проанализировано 20 исследований, включавших 3034 пациента. Авторы утверждают, что ВМК-ГНК обладает преимуществом в достижении обезболивающего действия в первые два-три месяца от начала лечения, не отличаясь по частоте развития НР от НМК- и среднмолекулярных препаратов, а отдаленные результаты терапии в этих группах не различались.

Среди метаанализов следует отметить работу F. Wang и X. He [67], в которой анализируются исследования, сравнивающие действие ГНК и ГК. Критериям отбора соответствовали 7 статей (583 пациента). Авторы пришли к выводу, что через месяц после лечения эффективность гормональных препаратов и ГНК была одинакова, тогда как через 3 и 6 мес уменьшение артралгий было более значительным после введения ГНК.

Одним из самых обширных современных метаанализов, посвященных эффективности ГНК, является исследование А. Костюка, А. Альмадиевой и А. Аканова [68]. Авторы анализировали данные РКИ, метаанализов, систематических обзоров, клинических руководств и экономических обзоров (всего 62 источника). Кроме эффективности препаратов ГНК, в работе изучалась экономическая целесообразность их применения. Авторы установили, что введение препаратов ГНК в коленные суставы обладает длительным симптом-модифицирующим эффектом. Они считают, что гилан G-F 20 (синвиск 1) наиболее эффективно уменьшает боль и улучшает функциональный статус, обеспечивая более продолжительное клиническое улучшение в сравнении с НПВП, внутрисуставным введением ГК и других препаратов ГНК. Он также оказывает хондропротекторное действие, отдалая эндопротезирование. Данный препарат имеет наиболее благоприятные фармакоэкономические показатели. Авторы также высказывают предположение о существовании связи между молекулярной массой и эффективностью препаратов ГНК.

Таким образом, анализ современных публикаций не позволяет ответить на все спорные вопросы об использовании препаратов ГНК при гонартрозе. С одной стороны, имеющиеся экспериментальные работы *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования свидетельствуют как

о структурно-модифицирующем влиянии, так и о клинической значимости препаратов ГНК, которые могут обеспечивать уменьшение функции сустава на срок от 4 до 26 нед, за счет улучшения свойств СЖ, угнетения выработки провоспалительных цитокинов и торможения катаболических процессов в тканях сустава [69]. С другой стороны, для большинства из присутствующих на рынке препаратов ГНК нет научных данных, подтверждающих их эффективность при ОА. Следует подчеркнуть, что на современном этапе наиболее полно изученными с позиций доказательной медицины являются синвиск (гилан GF-20; США) и гиалган (Италия).

Данные о более высокой эффективности ГНК на ранней стадии ОА требуют дальнейшего более глубокого изучения, особенно с учетом выявленной возможности замедлять течение патологического процесса [70]. Кроме того, интерес представляет и ответ на вопрос, может ли терапия ГНК быть эффективной у пациентов с умеренным и выраженным ОА, которым показано хирургическое лечение, но они от него по тем или иным причинам воздерживаются. Именно такому контингенту больных рекомендуется назначение ГНК по данным Российско-Европейского консенсуса (рекомендации ESCEO) об алгоритмах лечения ОА коленного сустава от 2016 г. [71]. Вышеперечисленные факты заставляют констатировать назревшую острую необходимость в проведении дополнительных постмаркетинговых сравнительных исследований разрешенных к применению в Российской Федерации препаратов ГНК со стратификацией пациентов, которая будет учитывать особенности клинических симптомов заболевания, имеющиеся известные факторы риска прогрессирования ОА, а также степень морфологических изменений тканей сустава, верифицированную по данным МРТ и/или артроскопии.

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

- Zhu J, Lei P, Hu Y. Intraarticular hyaluronate injection for knee osteoarthritis – reconsider the rationale. *Ann Transl Med.* 2015;3(15):214. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.21
- Altman RD, Schemitsch E, Bedi A. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):132-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.013
- Чичасова НВ. Препараты гиалуруновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2013;7(4):85-91 [Chichasova NV. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisk® (Hylan G-F 20): Efficacy and safety. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2444
- Коваленко ВН, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практическое руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Киев: Морион; 2005. 592 с. [Kovalenko VN, Bortkevich OP. *Osteoartroz. Prakticheskoe rukovodstvo* [Osteoarthritis. A Practical Guide]. 2nd ed. Kiev: Morion; 2005. 592 p.]
- Корж НА, Головаха МЛ, Орлянский В. Повреждения хряща коленного сустава: Монография. Запорожье, Украина: Просвита; 2013. 128 с. [Korzh NA, Golovakha ML, Orlyanskii V. *Povrezhdeniya khryashcha kolennogo sustava: Monografiya* [Knee cartilage damage: Monograph]. Zaporozh'e, Ukraina: Prosvita; 2013. 128 p.]
- Bobacz K, Sunk IG, Hofstaetter JG, et al. Toll-like receptors and chondrocytes: The lipopolysaccharide-induced decrease in cartilage matrix synthesis is dependent on the presence of toll-like receptor 4 and antagonized by bone morphogenetic protein 7. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1880-93. doi: 10.1002/art.22637
- Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharm Ther.* 2014;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002

8. Hiraoka N, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res*. 2011;29:354-60. doi: 10.1002/jor.21240
9. Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilagematrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:50-6. doi: 10.1038/nrrheum.2010.198
10. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Molecular size hyaluronan differently modulates toll-like receptor-4 in LPS-induced inflammation in mouse chondrocytes. *Biochimie*. 2010;92:204-15. doi: 10.1016/j.biochi.2009.10.006
11. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Small hyaluronan oligosaccharides induce inflammation by engaging both tolllike-4 and CD44 receptors in human chondrocytes. *Biochem Pharmacol*. 2010;80:480-90. doi: 10.1016/j.bcp.2010.04.024
12. Yasuda T. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is inhibited by hyaluronan via intercellular adhesion molecule-1 in articular chondrocytes stimulated with type II collagen peptide. *J Pharmacol Sci*. 2012;118:25-32. doi: 10.1254/jphs.11044FP
13. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, et al. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1051-8. doi: 10.1136/ard.2007.086884
14. Del Fresno C, Otero K, Gomez-Garcia L, et al. Tumor cells deactivate human monocytes by up-regulating IL-1 receptor associated kinase-M expression via CD44 and TLR4. *J Immunol*. 2005;174:3032-40. doi: 10.4049/jimmunol.174.5.3032
15. Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;403:184-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.135
16. Wancket LM, Frazier WJ, Liu Y. Mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)-1 in immunology, physiology, and disease. *Life Sci*. 2012;90:237-48. doi: 10.1016/j.lfs.2011.11.017
17. Bollyky P, Lord JD, Masewicz SA, et al. Cutting edge: high molecular weight hyaluronan promotes the suppressive effects of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2007;179(2):744-7. doi: 10.4049/jimmunol.179.2.744
18. Reitingger S, Lepperding G. Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59:71-6. doi: 10.1159/000342200
19. Knudson W, Loeser RF. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis. *Cel Mol Life Sci*. 2002;59:36-44. doi: 10.1007/s00018-002-8403-0
20. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974;22(8):731-6.
21. Беленький АГ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Учебное пособие. Москва; 2005. 28 с. [Belen'kii AG. *Preparaty gialuronovoi kisloty v lechenii osteoartroza. Uchebnoe posobie* [Preparations of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. Tutorial]. Moscow; 2005. 28 p. (In Russ.)].
22. Sackett D, Rosenberg W, Grey J, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71
23. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-FAS-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. Evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1800-7. doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1800::AID-ART317>3.0.CO;2-1
24. Brun P, Panfilo S, Daga Gordini D, et al. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(3):208-16. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7
25. Mathieu P, Conrozier T, Vignon E, et al. Rheologic behavior of osteoarthritic synovial fluid after addition of hyaluronic acid: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):3002-9. doi: 10.1007/s11999-009-0867-x
26. Schiavinato A, Whiteside RA. Effective lubrication of articular cartilage by an amphiphilic hyaluronic acid derivative. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012;27(5):515-9. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2011.11.012
27. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, et al. Preventing friction induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F20. *J Rheumatol*. 2012;39(7):1473-80. doi: 10.3899/jrheum.111427
28. Smith MM, Russell AK, Schiavinato A, et al. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (HYMOVIS®) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. *J Inflamm (Lond)*. 2013;27(10):26. doi: 10.1186/1476-9255-10-26
29. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, et al. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):814-22. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006
30. Ottaviani RA, Wooley P, Song Z, et al. Inflammatory and immunological responses to hyaluronan preparations. Study of a murine biocompatibility model. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(1):148-57. doi: 10.2106/JBJS.E.01135
31. Cake M, Read R, Edwards S, et al. Changes in gait after bilateral meniscectomy in sheep: effect of two hyaluronan preparations. *J Orthop Sci*. 2008;13(6):514-23. doi: 10.1007/s00776-008-1279-6
32. Smith MM, Cake MA, Ghosh P, et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1172-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken219
33. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, et al. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):798-804. doi: 10.1016/j.joca.2008.11.013
34. Boettger MK, Kummel D, Harrison A, et al. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):110. doi: 10.1186/ar3394
35. Li P, Raitcheva D, Hawes M, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1336-46. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.004
36. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(1):121-7. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005
37. Liu CC, Su LJ, Tsai WY, et al. Hylan G-F 20 attenuates posttraumatic osteoarthritis progression: Association with upregulated expression of the circadian gene NPAS2. *Life Sci*. 2015 Nov 15;141:20-4. doi: 10.1016/j.lfs.2015.09.007. Epub 2015 Sep 24.
38. Росздравнадзор. Электронный ресурс: www.roszdravnadsor.ru [Roszdravnadsor. Electronic resource: www.roszdravnadsor.ru].
39. Vitanzo PC, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2006;35(9):421-8.
40. Undqvist U, Tolmachev V, Kalremo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-13. doi: 10.2165/00003088-200241080-00004
41. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences Regarding Branded HA in Italy, Part 2: Data from Clinical Studies on Knee, Hip, Shoulder, Ankle, Temporomandibular Joint, Vertebral Facets, and Carpometacarpal Joint. *Clin Med Insights: Arthr Musculoskelet Disord*. 2016;9:117-31. doi: 10.4137/CMAMD.S39143
42. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623

43. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, et al. Comparison of two hyaluronan drugs in patients with advanced osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized, double-blind study with long term follow-up. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:213-8.
44. Ozturk C, Atamaz F, Hepguler S, et al. The safety and efficacy of intraarticular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blind, randomized study. *Rheumatol Int*. 2006;26:314-9. doi: 10.1007/s00296-005-0584-z
45. Petrella RJ, Petrella M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33:951-6.
46. Kotevogl N, Iyibozkurt PC, Hi O, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:325-30. doi: 10.1007/s00296-005-0611-0
47. Atamaz F, Kirazli Y, Akkoc Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26:873-8. doi: 10.1007/s00296-005-0096-x
48. Jü ni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Swiss Viscosupplementation Trial Group. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3610-9. doi: 10.1002/art.23026
49. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008;15:318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr.
50. Diracoglu D, Vural M, Baskent A. The effect of viscosupplementation on neuromuscular control of the knee in patients with osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2009;22:1-9. doi: 10.3233/BMR-2009-0207
51. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, et al. Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:773-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep084
52. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial®) vs hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1294-300. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.016
53. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195
54. Filardo G, Kon E, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229. doi: 10.1186/1471-2474-13-229
55. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
56. Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29:684-94. doi: 10.1016/j.arthro.2012.12.008
57. Waddell DD, Joseph B. Delayed total knee replacement with HylanG-F 20. *J Knee Surg*. 2016;29(2):159-68.
58. Altman RD, Farrokhyar F, Fierlinger A, et al. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee. *Cartilage*. 2016;7(3):229-37. doi: 10.1177/1947603515620890
59. Mir AP, Metin O, Aysin P. Accuracy and outcome of sonographically guided intra-articular sodium hyaluronate injection in patients with osteoarthritis of the hip. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1391-5. doi: 10.7863/jum.2005.24.10.1391
60. Tikiz C, Unlu Z, Sener A, Efe M. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2005;24:244-50. doi: 10.1007/s10067-004-1013-5
61. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with Hylan for the treatment of osteoarthritis findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996;23(1):579-85.
62. Shemesh S, Heller S, Salai M, et al. Septic arthritis of the knee following intraarticular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):757-60.
63. Lee YK, Kim KC, Ha YC, et al. Utilization of Hyaluronate and Incidence of Septic Knee Arthritis in Adults: Results from the Korean National Claim Registry. *Clin Orthop Surg*. 2015 Sep;7(3):318-22. doi: 10.4055/cios.2015.7.3.318. Epub 2015 Aug 13.
64. Galois L, Etienne S, Henrionnet C, et al. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee. *Biomed Mater Eng*. 2012;22(4):235-42. doi: 10.3233/BME-2012-0713
65. Chen CP. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid. *Exper Gerontol*. 2014 Apr;52:30-5. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.016
66. Zhao H, Liu H, Liang X, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387-96. doi: 10.1017/s40259-016-0186-1
67. Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Exper Ther Med*. 2014;5:493-500. doi: 10.3892/etm.2014.2131
68. Костюк А, Альмадиева А, Аканова А. Клиническая и экономическая эффективность использования гилан g-f 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе. *Ревматология*. 2016;9(171):56-70 [Kostyuk A, Al'madieva A, Akanova A. Clinical and cost-effectiveness of the use of g-f 20 gilan in the management of patients with pain and mobility restriction in osteoarthritis. *Revmatologiya*. 2016;9(171):56-70 (In Russ.)].
69. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31(10):2036-45. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030
70. Куропаткин ГВ. Оценка применения гилана gf-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(3):79-87 [Kuropatkin GV. Evaluation of the use of gf-20 gilan in patients with knee osteoarthritis (preliminary results). *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2016;22(3):79-87 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87.
71. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеоартроза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641-53 [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653

Синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия)

Бекетова Т.В.¹, Коновалов Р.Н.²

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

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Center of Neurology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
tvbek@rambler.ru

Contact: Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 19.02.18

Синдром Сусака (СС), или ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, является крайне редким тяжелым инвалидирующим заболеванием, в основе которого предполагают аутоиммунные нарушения. СС характеризуется микроангиопатией с триадой поражения головного мозга, внутреннего уха, сетчатки и относится к междисциплинарным проблемам. Ключевое значение для диагностики СС имеют результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга, флюоресцентной ангиографии сетчатки, аудиометрии и взаимодействии врачей различных специальностей — ревматологов, неврологов, офтальмологов, отоларингологов. Представлены описание случая СС и обзор литературы с акцентом на опубликованные в 2018 г. пилотные рекомендации по лечению СС, предполагающие сочетанное применение высоких доз глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина, цитостатиков и ритуксимаба.

Ключевые слова: синдром Сусака; ретино-кохлео-церебральная васкулопатия; васкулит центральной нервной системы; ритуксимаб; внутривенный иммуноглобулин.

Для ссылки: Бекетова ТВ, Коновалов РН. Синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия). Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):249-252.

SUSAC'S SYNDROME (RETINOCOCHLEOCEREBRAL VASCULOPATHY)

Beketova T.V.¹, Konovalov R.N.²

Susac's syndrome (SS), or retinocochleocerebral vasculopathy, is an extremely rare severe incapacitating disease, the basis for which is assumed to be autoimmune disorders. SS is characterized by microangiopathy with a triad of lesions of the brain, inner ear, and retina and refers to interdisciplinary problems. The results of brain magnetic resonance imaging, retinal fluorescein angiography, and audiometry and the interaction of physicians of various specialties, such as rheumatologists, neurologists, ophthalmologists, and otolaryngologists, are of key importance for the diagnosis of SS. The paper describes a case of SS and reviews the literature with emphasis on pilot recommendations for the treatment of this condition, which have been published in 2018, suggesting the combined use of high-dose glucocorticoids, intravenous immunoglobulin, cytostatic agents, and rituximab.

Keywords: Susac's syndrome; retinocochleocerebral vasculopathy; central nervous system vasculitis; rituximab; intravenous immunoglobulin.

For reference: Beketova TV, Konovalov RN. Susac's syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):249-252 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-249-252

Синдром Сусака (СС), или ретино-кохлео-церебральная васкулопатия, впервые описанная в 1979 г. J. Susak и соавт. [1], является крайне редким тяжелым инвалидирующим заболеванием и характеризуется микроангиопатией с поражением сосудов мозга, внутреннего уха и сетчатки, в основе которой предполагают аутоиммунные нарушения, приводящие к окклюзирующей эндотелиопатии капилляров и прекапилляров [2–4]. В связи с отсутствием очагов некроза СС рассматривают как микроангиопатию, а не васкулит.

Поражение головного мозга при СС относят к гипоксически-ишемическому типу приобретенных миелинопатий [4, 5]. Эндотелиопатия приводит к сужению и окклюзии артериол, последующим микроинфарктам с повреждением аксонов, нейронов и миелина в белом веществе головного мозга [3]. Морфологические изменения в головном мозге характеризуются очаговой микроангиопатией, глиозом и воспалительной реакцией с преимущественным присутствием лимфоцитов. Лабораторная воспалительная активность СС не свойственна.

Синонимами СС являются встречающиеся в литературе термины RED-M (Microangiopathy with Retinopathy, Encephalopathy, Deafness — микроангиопатия

с ретинопатией, энцефалопатией, глухотой) и SECRET (Small Infarcts of Cochlear, Retina and Encephalitic Tissue — микроинфаркты в слуховом нерве, сетчатке и ткани мозга). Случаи СС могут скрываться за диагнозом так называемой серонегативной системной красной волчанки (СКВ).

Для СС характерна клиническая триада с поражением головного мозга, сетчатки и слухового нерва, что отмечают в 85% случаев. Вместе с тем в дебюте болезни типичная триада признаков наблюдается менее чем у 20% пациентов; как правило, манифестная фаза характеризуется моноорганным поражением [6–8], что существенно затрудняет своевременную диагностику СС. Заболевание дебютирует обычно в 20–40 лет, в 1,5–3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [2, 4, 8]. В то же время имеются данные, что у мужчин заболевание протекает тяжелее и чаще наблюдается полная триада клинических признаков, чем у женщин [8].

Поражение сетчатки приводит к снижению зрения, но при вовлечении исключительно периферических отделов в некоторых случаях оно протекает асимптомно. Энцефалопатия при СС может дебютировать сильными (порой мигренозными) головными болями или начи-

наться с нарушений концентрации внимания и памяти, появления депрессии, агрессивного поведения. Поражение слухового нерва сопровождается тугоухостью, звоном в ушах, нистагмом, головокружением, что в свою очередь может влиять на прогрессирование психических нарушений.

P. Smith и соавт. [9] высказано интересное предположение, что СС был болен художник Ф. Гойя, с чем связан мрачный второй период его творчества. Одной из первых работ, на которой отразилось влияние заболевания Гойи, стала серия офортов «Капричос» (рис. 1). Представлены свидетельства, что болезнь началась остро в возрасте 46 лет с сильных головных болей, которые сопровождались слабостью, нарушениями координации, грохочущим шумом в ушах и прогрессирующим снижением слуха. Присоединились паралич правой руки и расстройства речи, отмечался эпизод потери зрения, были галлюцинации. Постепенно зрение восстановилось, исчезли головокружения и нарушения координации, но долго сохранялся парез правой руки. До конца жизни художник оставался глухим, общаясь с окружающими с помощью записок и рисунков, которые во время длительного выздоровления становились все более мрачными.

Известно, что проявления СС могут исчезать самостоятельно через несколько лет. Наиболее часто СС протекает монофазно, но возможно и полифазное течение с чередой обострений и ремиссий в течение 1–2 лет [3, 6–8]. В зависимости от выраженности клинических проявлений энцефалопатии и изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выделяют 4 степени тяжести течения СС, от легкой до крайне тяжелой [10].

В качестве иллюстрации клинического течения СС приводим следующее наблюдение.

Пациент 55 лет, имеющий в анамнезе указания на перенесенный миокардит, в конце августа 2017 г. в течение суток испытывал выраженное головокружение, шум в ушах, головную боль и отмечал нечеткость зрения, прошедшие самопроизвольно. Выполненная в этот день МРТ не выявила патологических изменений в головном мозге, околоносовых пазухах и ячейках носовидных отростков височных костей. В сентябре 2017 г. развился короткий, в течение 10 мин, эпизод диплопии, через 2 нед — эпизод дизартрии, также прошедший самостоятельно. С конца октября 2017 г. присоединилась острая двусторонняя нейросенсорная тугоухость, проводилось лечение глюкокортикоидами (ГК), шунтирование барабанной полости без существенного эффекта. В течение последующих 2 мес тугоухость постепенно уменьшалась, но полностью слух не восстановился.

В конце декабря 2017 г. присоединилось острое выпадение верхневисочного квадранта поля зрения справа. Отмечались



Рис. 1. Ф. Гойя. Сон разума рождает чудовищ

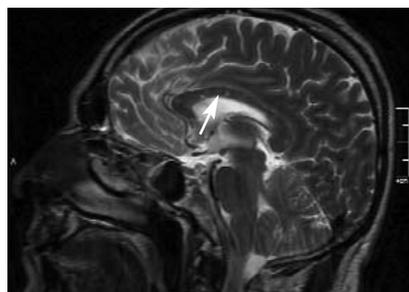


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента (сагиттальный срез, T2-ВИ): множественные гиперинтенсивные очаги (2–4 мм) в нижних отделах мозолистого тела

сердцебиение и слабость, при эхокардиографическом исследовании, за исключением открытого овального окна диаметром 2 мм, не выявлено существенной патологии, как и при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Отсутствовали изменения в анализах мочи и лабораторная воспалительная активность (С-реактивный белок — 5,1 мг/л, СОЭ — 5 мм/ч), получены отрицательные результаты исследования на сифилис, вирусы гепатита В и С, иммунодефицита человека.

В ФГБНУ «Научный центр неврологии» при МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника выявлены множественные, гиперинтенсивные в T2-взвешенном изображении (T2-ВИ) округлые и овальные очаги до 4 мм в глубоких отделах белого вещества больших полушарий и в мозолистом теле. При повторной МРТ головного мозга через 2 нед отмечена отрицательная динамика с увеличением количества очагов, прежде всего в мозолистом теле, размером 2–3 мм, в количестве до 12 (рис. 2). Электроэнцефалография не выявила эпилептической активности. При исследовании ликвора отмечен умеренный цитоз (57 клеток в 1 мкл) с преобладанием лимфоцитов, белок — 0,67 г/л, глюкоза — 2,9 ммоль/л, отсутствие антител к вирусам герпеса, Эпштейна—Барр, цитомегаловирусу. В ликворе не обнаружено олигоклонального IgG, что в сочетании с отсутствием патологических изменений при исследовании зрительных и акустических вызванных потенциалов позволило отвергнуть диагноз рассеянного склероза (РС).

Офтальмоскопических признаков изменений прозрачных сред глаза, диска зрительного нерва не отмечено. При исследовании полей зрения справа сохранялось выпадение в верхневисочном квадранте. При флюоресцентной ангиографии глазного дна — картина правосторонней ретинопатии с гипофлюоресцентными зонами выраженной ишемии сетчатки с микроаневризмами по ходу темпоральной аркады и в нижнем квадранте, а также признаки двустороннего ангиита с формированием на периферии гипофлюоресцентных очажков в виде муфт по ходу артериол.

При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в сыворотке крови не обнаружено антител к цитоплазме нейтрофилов, антиядерных антител, антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте, кардиолипинам и β2-гликопротеидам, интерлейкин 6 в пределах нормы. Отмеченное ранее небольшое повышение уровня ревматоидного фактора до 1,4 нормы при повторном исследовании отсутствовало.

На основании наличия типичной клинической триады, включающей ишемическую ретинопатию, нейросенсорную тугоухость и поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде типичных округлых очаговых изменений в мозолистом теле и глубоком белом веществе головного мозга, диагностирован СС. Начато лечение высокими дозами ГК внутривенно и внутрь, внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) с последующим присоединением анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ).

Дифференциальную диагностику СС проводят с РС, острым рассеянным энцефаломиелитом, инфекционными энцефалитами, болезнью Меньера, изолированным васкулитом ЦНС, поражением ЦНС при СКВ, болезни Бехчета. Полиорганный характер поражения с вовлечением органов зрения и слуха требует проведения дифференциальной диагностики с такими заболеваниями

Схемы лечения СС в зависимости от тяжести поражения ЦНС, предложенные R. Rennebohm и соавт. [10]

Крайне тяжелое поражение ЦНС	Тяжелое поражение ЦНС	Поражение ЦНС средней тяжести	Легкое поражение ЦНС	Отсутствие поражения ЦНС
Характеристика				
<ul style="list-style-type: none"> Тяжелая энцефалопатия Тяжелая деменция и нарушения речи Мультифокальная неврологическая симптоматика Выраженная зависимость в повседневной деятельности Недержание, потребность в постоянном уходе Невозможность взаимодействия, выполнения аудиодиаграммы При МРТ мозга – обширное ишемическое поражение преимущественно белого вещества и мозолистого тела, при повторной МРТ – множественные новые очаги 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренная энцефалопатия, нарушения мышления Умеренно тяжелые когнитивные и речевые расстройства Мультифокальная неврологическая симптоматика Существенная зависимость в повседневной деятельности Амбулаторный режим, но возможна потребность в уходе Возможно взаимодействие, выполнение аудиодиаграммы При МРТ мозга – умеренно тяжелое ишемическое поражение преимущественно белого вещества, особенно мозолистого тела, при повторной МРТ – новые очаги 	<ul style="list-style-type: none"> Мягкая энцефалопатия и спутанность сознания Когнитивные и речевые расстройства от легких до умеренных Вариабельная неврологическая симптоматика Некоторая зависимость в повседневной деятельности Полностью амбулаторный режим, но может иметь недостаточную силу и устойчивость Возможно взаимодействие, выполнение аудиодиаграммы При МРТ мозга – очаги умеренной интенсивности, преимущественно в белом веществе, особенно задней части мозолистого тела, при повторной МРТ – отсутствие новых очагов 	<ul style="list-style-type: none"> Мягкие когнитивные и/или личностные изменения для посторонних Мягкие расстройства речи или их отсутствие Полная независимость в повседневной деятельности Полная самостоятельность При МРТ мозга – легкие ишемические изменения, при повторной МРТ – отсутствие новых очагов ишемии 	<ul style="list-style-type: none"> Изолированное поражение сетчатки и/или органа слуха При МРТ мозга – отсутствие или минимальные очаги поражения.
Лечение				
<p>А. ГК В/в МП 1 г/сут 3–7 дней, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (max 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД</p> <p>Б. ВВИГ ВВИГ 2 г/кг в течение 2 дней, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес</p> <p>В. ЦФ В/в ЦФ 10–15 мг/кг дважды 1 раз в 2 нед. При улучшении или противопоказаниях к ЦФ: переходят к пункту Г. Если без улучшения: в/в ЦФ 10–15 мг/кг 1 раз в 2 нед, затем 10–15 мг/кг трижды 1 раз в 3 нед, затем 10–15 мг/кг 1–3 введения 1 раз в 4 нед, затем назначение ММФ или ММФ+ТАК (пункт Г)</p> <p>Г. ММФ или ММФ+ТАК ММФ 2 г/сут (если применяют отдельно) ИЛИ: ММФ 1 г/сут + ТАК 4 мг/сут до стабилизации, затем только ММФ не менее 2 лет</p> <p>Д. РТМ РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости</p>	<p>А. ГК В/в МП 1 г/сут 3–7 дней, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (max 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД</p> <p>Б. ВВИГ ВВИГ 2 г/кг в течение 2 дней, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес</p> <p>В. ЦФ В/в ЦФ необязательно (возможно использование по схеме крайне тяжелого) или переход к пункту Г</p> <p>Г. ММФ или ММФ+ТАК ММФ 2 г/сут (если применяют отдельно) ИЛИ: ММФ 1 г/сут + ТАК 4 мг/сут до стабилизации, затем только ММФ не менее 2 лет</p> <p>Д. РТМ РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости</p>	<p>А. ГК В/в МП 1 г/сут 3–7 дней, затем ПРЕД 1 мг/кг/сут (max 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД</p> <p>Б. ВВИГ ВВИГ 2 г/кг в течение 2 дней, затем 1 г/кг 1 раз в 2 нед* до стабилизации, затем 1,5 г/кг 1 раз в 3 нед при стабильности, затем 2 г/кг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес, затем 1 г/кг 1 раз в 4 нед не менее 6 мес. *Возможен переход к схеме 1 раз в 4 нед</p> <p>В. ЦФ В/в ЦФ не требуется, переходят к пункту Г</p> <p>Г. ММФ ММФ 2 г/сут не менее 2 лет</p> <p>Д. РТМ РТМ необязательно, но предпочтительно РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес, затем через 6 мес при необходимости</p>	<p>А. ГК В/в МП необязательно, ПРЕД 1 мг/кг/сут (max 80 мг) 4 нед, затем снижение дозы ПРЕД</p> <p>Б. ВВИГ ВВИГ 2 г/кг в течение 2 дней, затем 1 г/кг каждые 4 нед в течение 6–12 мес</p> <p>Г. ММФ ММФ 2 г/сут не менее 2 лет</p> <p>Д. РТМ РТМ необязательно; как правило, не используют. РТМ 1 г дважды через 2 нед, затем через 4–6 мес</p>	<p>А. ГК В/в МП 1 г/сут 3 дня, затем ПРЕД в дозе 40–60 мг/сут 1–2 нед, затем снижение дозы ПРЕД</p> <p>Б. ВВИГ ВВИГ 2 г/кг в течение 2 дней, затем 1 раз в 2 нед 1 г/кг, затем ВВИГ повторно до стабилизации</p> <p>Г. ММФ ММФ 2 г/сут не менее 2 лет</p> <p>Д. РТМ РТМ необязательно; как правило, не используют</p>

Примечание. МП – метипред, ПРЕД – преднизолон, ТАК – такролимус.

из группы системных васкулитов, как гранулематоз с полиангиитом (ГПА) Вегенера, синдром Когана [11, 12]. В отличие от СС, для ГПА типично сочетание отита с поражением верхних дыхательных путей (некротический ринит, синусит), а также вовлечение в патологический процесс почек и легких. Патогномичным признаком синдрома Когана является интерстициальный кератит, не встречающийся при СС.

Ключевое значение для подтверждения диагноза СС имеют результаты МРТ головного мозга, флюоресцентной ангиографии сетчатки и аудиометрии. Картина, выявляемая при МРТ головного мозга у больных СС, во многом напоминает изменения при РС, наблюдаются множественные очаги, расположенные перивентрикулярно, в глубоком белом веществе головного мозга и мозолистом теле. Однако, в отличие от РС, при СС поражается центральная часть мозолистого тела и формируются типичные очаговые изменения, которые при Т2-ВИ МРТ напоминают «жемчужное ожерелье» или «снежки» (snow-ball), как в представленном клиническом наблюдении, что считают патогномичным для СС [3, 8, 13, 14].

В поздней стадии СС может присоединяться атрофия мозолистого тела. Кроме того, для СС характерны очаги в базальных ганглиях, в 30% случаев при Т1-ВИ МРТ выявляют интенсивное накопление контраста в оболочках [3, 13]. Описано вовлечение спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника [15]. Таким образом, для острой фазы СС характерна МРТ-триада, включающая специфические изменения в мозолистом теле, очаги в глубоком белом веществе и контрастирование мозговых оболочек. В цереброспинальной жидкости обнаруживают незначительный лимфоцитарный плеоцитоз и умеренное повышение содержания белка [2], что присутствовало в представленном клиническом наблюдении.

При флюоресцентной ангиографии выявляют множественную окклюзию ветвей артерии сетчатки, что также является патогномичным признаком СС. Поскольку при СС макулярная область сетчатки остается интактной, может сохраняться нормальная острота зрения. Оптическая когерентная томография сетчатки полезна при динамическом мониторинге больных СС с ретинопатией и для дифферен-

циальной диагностики с РС, при котором типично диффузное истончение слоя нервных волокон, в то время как при СС оно носит пятнистый характер [16]. Повреждение слухового нерва приводит к тугоухости, что порой может быть мало выражено и выявляться лишь при аудиометрии с типичным снижением восприятия низких частот.

Следует подчеркнуть, что ключевое значение для диагностики СС наряду с подробным планомерным инструментальным обследованием имеет взаимодействие врачей разных специальностей — ревматологов, неврологов, офтальмологов, отоларингологов. Роль ревматологов в ведении больных СС особенно возросла в последние годы в связи с эффективным применением агрессивной длительной терапии иммуносупрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Рандомизированные клинические исследования при СС отсутствуют, что в первую очередь связано с крайней редкостью заболевания. В основе терапии СС лежит применение сверхвысоких доз ГК (внутривенно 1 г/сут, внутрь 1 мг/кг в сутки), ВВИГ в сочетании с циклофосфаном (ЦФ) или микофенолата мофетиллом (ММФ) и ГИБП, прежде всего РТМ. В отличие от РС, при котором эффективны β-интерфероны и natalizумаб, у пациентов с СС эти препараты могут вызывать отрицательную динамику клинических симптомов [17, 18], что подчеркивает важность дифференциальной диагностики СС и РС. В некоторых случаях СС тяжелого течения применяют плазмаферез [19]. Поскольку повреждения органа слуха и сетчатки быстро становятся необратимыми, лечение должно быть назначено как можно раньше, что также позволяет избежать развития когнитивных нарушений. Продолжительность активной терапии варьирует в зависимости от тяжести течения СС и составляет от 4–6 мес до нескольких лет. После достижения стойкой ремиссии проводят поддерживающую терапию цитостатиками и/или ГК длительностью не менее 2 лет.

В 2018 г. группой американских исследователей под руководством R. Rennebohm [10], в которую вошли невро-

лог, офтальмолог и ревматолог, опубликованы пилотные рекомендации по лечению СС, основанные на накопленном клиническом опыте лечения относительно крупной когорты пациентов. Предложенные рекомендации следует рассматривать как начальный этап планирования дальнейших направлений исследования потенциально эффективных методов лечения СС.

R. Rennebohm и соавт. предложено модифицировать схему лечения прежде всего в зависимости от тяжести поражения ЦНС, что подробно представлено в таблице [10]. При тяжелом течении рекомендовано одновременное использование сверхвысоких доз ГК внутривенно и внутрь, ВВИГ, ЦФ или ММФ (в том числе в сочетании с такролимусом), а также РТМ. При легком поражении ЦНС предложено сокращать схему лечения, ограничиваясь ГК, ММФ и редуцированным курсом ВВИГ. Для лечения случаев с преимущественным поражением сетчатки и органа слуха также рекомендовано применять сокращенные курсы ГК и ВВИГ в сочетании с ММФ.

Применение агрессивных иммуносупрессивных схем лечения, несомненно, требует взвешенной оценки соотношения их потенциальной эффективности и риска осложнений терапии, которые по тяжести могут конкурировать с проявлениями СС; необходим тщательный мониторинг пациентов с контролем показателей безопасности лечения.

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

- Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology*. 1979;29(3):313-6. doi: 10.1212/WNL.29.3.313
- Jarius S, Kleffner I, Dorr JM, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflamm*. 2014;11:46. doi: 10.1186/1742-2094-11-46
- Nazari F, Azimi A, Abdi S. What is Susac syndrome? — A brief review of articles. *Iran J Neurol*. 2014;13(4):209-14.
- Шмидт ТЕ. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. *Неврологический журнал*. 2016;(5):6-18 [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of the central nervous system. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2016;(5):6-18 (In Russ.)].
- Van der Knaap MS, Valk J. MR of adrenoleukodystrophy: histopathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1989;10 Suppl. 5:S12-4.
- Dorr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:307-16. doi: 10.1038/nrneurol.2013.82
- Van der Kooij SM, van Buchem MA, Overbeek OM, et al. Susac syndrome: a report of four cases and a review of the literature. *Neth J Med*. 2015;73:10-6.
- Vishnevskia-Dai V, Chapman J, Sheinfeld R, et al. Susac syndrome: clinical characteristics, clinical classification, and long-term prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(43):5223. doi: 10.1097/MD.0000000000005223
- Smith PE, Chitty CN, Williams G, Stephens D. Goya's deafness. *Pract Neurol*. 2008;8(6):370-7. doi: 10.1136/jnnp.2008.161349
- Rennebohm RM, Asdaghi N, Srivastava S, Gertner E. Guidelines for treatment of Susac syndrome — An update. *Int J Stroke*. 2018 Jan 1:1747493017751737. doi: 10.1177/1747493017751737
- Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):19-28 [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19-28 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1288
- Бекетова ТВ. Синдром Когана. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):463-8 [Beketova TV. Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitis: A clinical case and a review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):463-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-463-468
- Sinnecker T, Kuchling J, Dusek P, et al. Ultrahigh field MRI in clinical neuroimmunology: a potential contribution to improved diagnostics and personalised disease management. *EPMA J*. 2015;6(1):16. doi: 10.1186/s13167-015-0038-y
- Kleffner I, Dorr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1287-95. doi: 10.1136/jnnp-2016-314295
- Huale H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):228-31. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.040
- Bernard JT, Romero R, Agrawal K, et al. Optical coherence tomography in Susac's syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(1):110-6. doi: 10.1016/j.msard.2013.05.005
- Zhovtis Ryerson L, Kister I, Snuderl M, et al. Incomplete Susac syndrome exacerbated after natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(5):151. doi: 10.1212/NXI.0000000000000151
- Algahtani H, Shirah B, Amin M, et al. Susac syndrome misdiagnosed as multiple sclerosis with exacerbation by interferon beta therapy. *Neuroradiol J*. 2017 Jan 1:1971400917712265. doi: 10.1177/1971400917712265
- Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, et al. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol*. 2012;19:800-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03627.x

Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога

Шилкина Н.П.¹, Масина И.В.¹, Осипова С.Ю.², Клоков А.В.²

¹ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Ярославль, Россия;
²ГБУЗ ЯО
«Клиническая
больница №10»,
Ярославль, Россия
¹150000, Ярославль,
ул. Революционная, 5;
²150023, Ярославль,
ул. Гагарина, 12

¹Yaroslavl State Medical
University, Ministry of
Health of Russia,
Yaroslavl, Russia;
²Clinical Hospital Ten,
Yaroslavl, Russia
¹5, Revolyutsionnaya St.,
Yaroslavl 150000; ²12,
Gagarin St., Yaroslavl
150023

Контакты: Наталия
Петровна Шилкина;
shilkin39@mail.ru

Contact: Natalia Shilkina;
shilkin39@mail.ru

Поступила 12.01.18

Представлено клиническое описание редкого системного иммуновоспалительного заболевания, которое характеризовалось эпизодами лихорадки, поражением хрящей, реактивным артритом. В ходе диагностического поиска исключалось инфекционное заболевание (с определением широкого спектра возможных возбудителей), а также септическое состояние в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа, наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге. Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом с использованием всех доступных клинических, функциональных и лучевых методов исследования, а также с заболеванием крови, прежде всего с миеломной болезнью. Полученные при этом данные позволили трактовать изменения только как реактивные. Повышения титров аутоантител не выявлено. Клинические симптомы и хороший эффект терапии преднизолоном позволили установить диагноз рецидивирующего полихондрита – редкого заболевания, которое, по современным представлениям, относится к группе иммуновоспалительных болезней. Высказано предположение о роли аутовоспаления в его патогенезе.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит; аутовоспаление; аутоиммунитет.

Для ссылки: Шилкина НП, Масина ИВ, Осипова СЮ, Клоков АВ. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):253–256.

RELAPSING POLYCHONDRITIS IN RHEUMATOLOGY PRACTICE

Shilkina N.P.¹, Masina I.V.¹, Osipova S.Yu.², Klokov A.V.²

The paper provides a clinical description of relapsing polychondritis, a rare systemic immunoinflammatory disease that was characterized by fever episodes, cartilage damage, and reactive arthritis. Diagnostic searching could rule out an infectious disease (by determining a wide variety of potential pathogens), as well as a septic condition due to a pronounced leukemoid reaction of the myeloid type, and the presence of toxigenic neutrophil granulation in peripheral blood and bone marrow. All available clinical, functional, and radiological studies were used to make a differential diagnosis with paraneoplastic syndrome due to blood disease, primarily with myeloma. The data obtained could interpret the changes only as reactive. No increased autoantibody titers were identified. Clinical symptoms and the good effect of prednisolone therapy allowed a diagnosis of relapsing polychondritis, a rare disease that belongs to the group of immunoinflammatory diseases according to the current ideas. It is suggested that autoinflammation plays a role in its pathogenesis.

Keywords: relapsing polychondritis; autoinflammation; autoimmunity.

For reference: Shilkina NP, Masina IV, Osipova SYu, Klokov AV. Relapsing polychondritis in rheumatology practice. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):253–256 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018- 253-256

Преобладающие механизмы активации иммунитета предполагают деление иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека на две основные категории: аутоиммунные (АИЗ) и аутовоспалительные (АВЗ) [1–3]. Основными звеньями патогенеза АИЗ являются механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов. АВЗ – разнородная группа генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления [4] с наличием периодических приступов лихорадки и клинической симптоматики, напоминающей инфекционный процесс или ревматические болезни, но ни инфекционный агент, ни иммунодефицит, ни высокие титры каких-либо антител, характерные для АИЗ, не определяются. Возвратные эпизоды системного воспалительного процесса, помимо лихорадки, проявляются асептическим воспалением серозных оболочек, суставов, миндалин, кожных покровов, слизистых оболочек [4–6]. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой обследован 101 пациент с подобной симптомати-

кой, среди которых были больные с семейной средиземноморской лихорадкой (син. периодическая болезнь), болезнью Бехчета и криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (КАПС) [7]. Предполагается, что гиперпродукция провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 – во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением, характерный для многих ИВЗ [1].

Редко встречается и рецидивирующий полихондрит – прогрессирующее многосистемное воспалительное заболевание хрящевой ткани неутонченной природы, необычного течения и, как правило, труднодиагностируемое. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) он относится к классу XIII (M.94.1). Распространенность рецидивирующего полихондрита составляет 3,5 случая на 1 млн населения. К настоящему времени, по суммарным данным из различных медицинских центров, известно более 800 случаев заболевания [8, 9].

В лечении используются глюкокортикостероиды, включая пульс-терапию, иммуносупрес-

сивные препараты, преимущественно метотрексат. Появились также сообщения о применении генно-инженерных биологических препаратов [1, 2, 8, 10].

Приводим клиническое наблюдение, которое вызвало значительные затруднения при постановке диагноза и подборе лекарственной терапии.

Пациент С., 1960 г. р., армянин. Поступил в терапевтическое отделение ГБУЗ ЯО КБ №10 г. Ярославля 01.11.2017 г. При поступлении предъявлял жалобы на лихорадку с периодическими подъемами температуры до 38,5–39,0 °С, независимо от времени суток, снижающуюся до субфебрильных значений или до нормы после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сопровождающуюся болями в икроножных мышцах. Имели место похудание за 2 мес на 5 кг, снижение аппетита, потливость в ночное время, общая слабость. Из анамнеза известно, что около 6 мес назад впервые наблюдалась подобная клиническая картина, но менее выраженная и кратковременная: около месяца были периодические подъемы температуры до высоких значений, общая слабость. На фоне лечения НПВП состояние улучшалось. Пациент чувствовал себя удовлетворительно. С конца августа 2017 г. периодически стал отмечать повышение температуры до 39,0 °С, которое сопровождалось сильными болями в ногах, преимущественно в мышцах голени. Затем присоединились потливость в ночное время, общая слабость, снижение аппетита, больной стал терять в весе. Обратился в поликлинику и был направлен в стационар для обследования с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза».

Из анамнеза жизни выяснено, что страдает сахарным диабетом 2-го типа более 10 лет (целевой уровень HbA1c < 7%), дистальной полинейропатией нижних конечностей.

При поступлении состояние средней тяжести, положение активное, сознание ясное, выражение лица спокойное. Больной пониженного питания. Кожные покровы бледно-землистого цвета, сухие, чистые, тургор тканей снижен. Слизистые оболочки бледно-розового цвета, чистые, влажные. Периферические лимфатические узлы, щитовидная железа не увеличены. Перкуторно над легкими звук ясный легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена, видимая пульсация сосудов отсутствует, границы относительной и абсолютной тупости не расширены. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, число сердечных сокращений 88 в 1 мин. Артериальное давление на плечевых артериях 120/70 мм рт. ст. с обеих сторон. Живот правильной формы, в акте дыхания участвует, симметричный. При пальпации мягкий, безболезненный. Перкуторно печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. При пальпации край ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется. Стул регулярный. Область почек не изменена, почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон, дизурии, отеков нет.

При поступлении: 02.11.2017 г. анализ крови общий: л. — $7,5 \cdot 10^9$ /л, эр. — $3,57 \cdot 10^{12}$ /л, Hb — 109 г/л, тр. — $407 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы: п. — 14%, с. — 59%, лимф. — 24%, мон. — 3%, СОЭ — 23 мм/ч.

Имели место умеренная анемия и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

03.11.2017 г. анализ крови биохимический: билирубин — 9,6 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 43 Ед/л, аспаратаминотрансфераза — 22 Ед/л, щелочная фосфатаза —

322 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза — 56 Ед/л, амилаза — 94 Ед/л, креатинин — 80 мкмоль/л, мочевины — 7,7 ммоль/л, холестерин — 4,1 ммоль/л, общий белок — 87 г/л, альбумин — 37,4 г/л, калий — 5,1 ммоль/л, натрий — 146 ммоль/л, сывороточное железо — 3,2 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) — 74 мг/л

В анализе мочи наблюдалась эритроцитурия (до 5 эритроцитов в поле зрения), в остальном без патологии.

Электрокардиография: синусовая тахикардия, нормальное положение электрической оси сердца.

Анализ крови на вирус иммунодефицита человека, гепатита В и С — отрицательные.

Рентгенограмма грудной клетки — без патологии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: удвоение почек. УЗИ щитовидной железы: узел щитовидной железы (0,6×0,3 см).

При посеве крови и исследовании толстой кишки получены отрицательные результаты.

Назначены цефеперазона сульбактам 2 г/сут внутривенно и дезинтоксикационная терапия. Через 48 ч состояние больного не улучшилось, сохранялась лихорадка до 39,0 °С, боли в нижних конечностях, выраженная общая слабость, плохой аппетит. В повторном анализе крови наблюдался рост количества лейкоцитов до $15 \cdot 10^9$ /л, появились миелоциты (2%), юные нейтрофилы (1%), выросло количество палочкоядерных нейтрофилов до 21%, СОЭ увеличилась до 55 мм/ч. Для исключения инфекционного эндокардита выполнена эхокардиография: данных, свидетельствующих о наличии клапанного поражения, не выявлено. На УЗИ брюшной полости в динамике отмечено увеличение печени, селезенки и почек. К терапии подключен левофлоксацин 500 мг внутривенно. Проводилась дифференциальная диагностика между инфекционным процессом, включая туберкулез, злокачественным новообразованием, заболеванием крови. Больной консультирован инфекционистом, выполнен анализ крови на лептоспироз, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, повторно дважды проводился посев крови. Все результаты отрицательные.

15.11.2017 г. выполнена стерильная пункция, в миелоидном ростке обнаружены недифференцированные бласты (3,4%), промиелоциты (8,2%), миелоциты (16,0%), метамиелоциты (20,0%), палочкоядерные нейтрофилы (15,0%), сегментоядерные нейтрофилы (10,2%). Индекс созревания нейтрофилов — 1,9 (норма — 0,8). Найдены плазматические клетки — 10,4%. Заключение: костный мозг умеренно клеточный. Тип кроветворения эритрономобластический. Гранулоцитопоз гиперплазирован и представлен всеми клетками ядра. Преобладают элементы менее зрелые, и поэтому индекс созревания нейтрофилов резко увеличен. Нередко среди лейкоцитов обнаруживаются признаки токсичности: токсигенная зернистость нейтрофилов, вакуолизация цитоплазмы. Отмечалось увеличение количества бластных элементов до 3,4% и плазматических элементов до 10,4%. Среди них встречаются двух- и трехядерные клетки, обнаруживаются и небольшие их скопления. Эритроцитоз резко сокращен и представлен только небольшим процентом клеток (8%). Эритроцитарный ряд представлен элементами с индексом созревания эритроцитов, близким к норме, — 0,7. Соотношение «лейко/эритро» в значительной степени изменено в пользу белой крови за счет повышенной пролиферации ее элементов и составляет 12/1. Тромбоцитопоз представлен достаточным (12–17 в препарате) количеством мегакариоцитов, как с отшнуровкой, так и без отшнуровки тромбоцитов.

Заключение: картина костного мозга больше соответствует реактивному его состоянию, однако, учитывая некоторые морфологические особенности плазматических клеток, нельзя исключить очаговую форму миеломы — тот случай, когда материал взят не из опухолевого узла.

Выполнены рентгенограммы черепа и костей таза, на которых патологии не выявлено, белок Бенс-Джонса в моче отсутствовал, белковые фракции не изменены.

17.11.2017 г. при повторной стеральной пункции изменения в основном были аналогичными. Имел место рост плазматических клеток до 15,0%. Среди них встречались двух- и трехядерные клетки. Однако в данном материале плазматические клетки распределялись достаточно неравномерно, в том числе и в виде небольших скоплений как зрелых, так и незрелых форм, поэтому при подсчете клеток их процент мог в определенной степени варьировать. **Заключение:** картина в значительной степени соответствует реактивному состоянию костного мозга. Данный материал содержит больший процент плазматических клеток. Это в определенной степени увеличивает вероятность попадания в опухолевый узел.

21.11.2017 г. в стеральном пункте при третьей пункции (через неделю) со стороны миелоидного роста оставалось увеличение содержания молодых форм — миелоциты 27,8%, отмечается гипергранулярность, встречались гиперсегментированные нейтрофилы, созревание не нарушено, плазматические клетки составили 6,8%, единичные проплазмоциты. Эритропоэз унетен, задержка гемоглобинизации, микроформы нормоцитов. Мегакариоцитопоз: мегакариоциты в количестве 20–23 в препарате различной степени зрелости, преобладают малодетельные. **Заключение:** лейкомоидная реакция миелоидного типа. Реактивный плазмоцитоз.

На повторной рентгенограмме органов грудной клетки появился увеличенный трахеобронхиальный лимфатический узел справа размером 1,5×0,6 см и несколько лимфатических узлов в подмышечных областях 0,5×0,5 см, мягких, с кожей не спаянных. Параллельно продолжался поиск злокачественного новообразования. Взята кровь на онкомаркеры опухоли предстательной железы, печени, желудочно-кишечного тракта, результат отрицательный. Выполнены фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия: диагностированы хронический атрофический гастрит и хронический колит; данных, свидетельствующих о наличии опухолевого процесса, не обнаружено.

Больной консультирован гематологом. Повторно в гематологическом центре просмотрен мазок стерального пункта. **Заключение:** лейкомоидная реакция по нейтрофильному типу, синдром повышенной СОЭ, нормохромная анемия легкой степени тяжести, синдром эритроцитурии. Рекомендовано выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной и брюшной полости, иммунохимические анализы крови и мочи, УЗИ сосудов почек. На КТ брюшной полости сохранялись гепатомегалия, выявлены киста правой доли печени и мелкая киста правой почки. Состояние больного не улучшалось, сохранялась лихорадка, интоксикационный синдром. По анализам крови имел место лейкоцитоз до $11,4 \cdot 10^9/\text{л}$, ане-

мия (Hb в пределах 90–95 г/л), сдвиг в сторону миелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов (14 и 18%), СОЭ увеличилась до 75 мм/ч, уровень СРБ — до 133 мг/л. Такая клиническая картина не исключала сепсис, хотя анализы на гемокультуру трижды были отрицательными. Анализ крови на прокальцитонин отрицательный. Антибактериальная терапия была изменена, назначен меронем по 1,0 г внутривенно (в/в) 3 раза в сутки ежедневно. Эффекта не отмечалось. Было незначительное снижение температуры до 37,7 °С, но затем вновь появились температурные свечи до 39,5 °С. При этом в ответ на прием НПВП наблюдалось снижение температуры, иногда до нормальных значений, но с последующим быстрым подъемом.

На 23-й день пребывания в стационаре, 23.11.2017 г., у пациента появились резкие боли в области ушных раковин, левая ушная раковина увеличилась в размере, появилась выраженная гиперемия, за исключением мочки уха. На следующий день аналогичные явления развились со стороны правого уха (рис. 1), наблюдались отек и гиперемия в области переносицы, отек, гиперемия и боль при движении в области голеностопных суставов (рис. 2), боли в коленных суставах.

Консультирован отоларингологом 23.11.2017 г.: перихондрит левой ушной раковины. Рекомендован курс антибиотиков, НПВП и мазь «тридерм» местно.

26.11.2017 г. больному в/в был введен преднизолон в дозе 60 мг, после чего температура снизилась до нормы, гиперемия и боль в области ушных раковин уменьшились. Был назначен преднизолон ежедневно в дозе 30 мг/сут в/в. Наблюдалось снижение температуры до нормы или субфебрильных значений (не выше 37,3 °С), регрессия суставного синдрома, уменьшение размеров печени и селезенки, положительная динамика со стороны крови: уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов до 7%, снижение СОЭ до 50 мм/ч, однако сохранялось повышение уровня СРБ до 130 мг/л. Имело место улучшение общего самочувствия в виде появления аппетита, уменьшения слабости, исчезновения ночной потливости. При иммунологическом исследовании крови, наблюдалось увеличение концентрации IgE до 1014,5 МЕ/мл (при норме <100 МЕ/мл), IgA до 4,97 г/л (норма до 4,0 г/л), ревматоидного фактора до 21,5 ед/л (при норме <15 ед/л). Антиядерные антитела (АНА) не обнаружены. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА): к миелопероксидазе IgG — 13,42 отн.ед./мл (норма <20), к протеиназе 3 IgG — 0,37 отн.ед./мл (норма <20).



Рис. 1. Перихондрит правой ушной раковины



Рис. 2. Артрит голеностопных суставов

Пациенту был поставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит с поражением хрящей ушных раковин, носа, реактивным артритом голеностопных и коленных суставов, лейкомоидной реакцией миелоидного типа. По МКБ-10 класс XIII (М.94.1).

Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2-го типа (целевой уровень HbA1c <7%). Дистальная полинейропатия нижних конечностей.

Была продолжена терапия глюкокортикоидами с выраженным положительным эффектом. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение ревматолога по месту жительства с рекомендацией последующего снижения дозы препарата.

В этапы диагностического поиска входило исключение инфекционного заболевания с определением широкого спектра возможных возбудителей, результаты были отрицательными. Затем предполагалось наличие септического состояния в связи с выраженной лейкомоидной реакцией крови миелоидного типа, наличием токсигенной зернистости нейтрофилов в периферической крови и костном мозге. Гемокультура, взятая до назначения антибиотиков, и последующие трехкратные посева крови наличия возбудителя не выявили. Первичный очаг также не был обнаружен. Проводилась дифференциальная диагностика с паранеопластическим синдромом с использованием всех доступных клинических, функциональных и лучевых методов исследования с негативным результатом. Выраженные изменения при повторных пункциях костного мозга послужили поводом для обследования на наличие заболевания крови, прежде всего миеломной болезни, но полученные данные позволили трактовать изменения только как реактивные.

Далее к эпизодам лихорадки присоединились симптомы полихондрита, реактивного артрита и получен хо-

роший эффект от терапии преднизолоном. Данная клиническая картина укладывается в критерии рецидивирующего полихондрита – редкого заболевания, которое, по современным представлениям, относится к группе иммуновоспалительных заболеваний.

В доступной литературе не исключается аутоиммунный механизм процесса [8], в частности связанный с наличием АНЦА или антител к коллагену II [10]. В то же время отсутствие повышения уровня аутоантител и клинические проявления позволяют обсудить предположение, что данный случай можно отнести к группе аутовоспалительных заболеваний, вероятно, генетически обусловленных.

Таким образом, в результате длительного и сложного диагностического поиска с использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, наблюдения за динамикой симптомов, с учетом эффекта от проводимой терапии, было высказано предположение, что не исключается участие в патогенезе заболевания аутовоспалительного процесса. Было рекомендовано исследование цитокинового профиля, в частности интерлейкина 1 и интерлейкина 17, антител к коллагену II типа и проведение молекулярно-генетического исследования в лаборатории г. Москвы.

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, 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 Rheumatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003-18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. Современная ревматология. 2015;9(1):48-54 [Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):48-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-48-54
- Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания: общее понятие, механизмы развития, клиническая картина, подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(2):49-63 [Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases: general idea, development mechanisms, clinical presentation, treatment. *Nefrologiya = Nefrology*. 2012;16(2):49-63 (In Russ.)].
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):55-64 [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(2):55-64 (In Russ.)].
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН и др. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии – российский опыт. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):271-80 [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, et al. Autoinflammatory diseases in rheumatology: Russian experience. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):271-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2071-280
- Черняк ВИ, Савельев АИ, Погромов АП и др. Рецидивирующий полихондрит. Клиническая медицина. 2014;(11):22-8 [Chernyak VI, Savel'ev AI, Pogromov AP, et al. Relapsing poly-chondritis. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2014;(11):22-8 (In Russ.)].
- Kawai H, Nakajima A. Images in clinical medicine. Red puffy ears. *N Engl J Med*. 2010;362:928. doi: 10.1056/NEJMc0901800
- Джураева ЭР, Ганиева НА. Современные подходы к лечению рецидивирующего полихондрита. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Приложение. Материалы III Европейского конгресса ревматологов. 2016. С. 116-7 [Dzhuraeva ER, Ganieva NA. Contemporary approaches to the treatment of the relapsing polychondritis. Problems of public health organization and informatization. Application. Materials of III Euroasian Congress of revmatology. 2016. P. 116-7 (In Russ.)]. ISSN 2219-6587

Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение больных псориазическим артритом таблетированным таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом апремиласт»

Для ссылки: Резолюция Совета экспертов «Лекарственное обеспечение больных псориазическим артритом таблетированным таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом апремиласт». Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):257-258.

RESOLUTION OF THE PANEL OF EXPERTS ON «THE PHARMACEUTICAL PROVISION OF PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS WITH THE TARGETED SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUG APREMILAST AS TABLETS»

For reference: Resolution of the Panel of Experts on «The pharmaceutical provision of psoriatic arthritis patients with the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug apremilast as tablets». Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):257-258 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-257-258

1. В настоящее время расширяются возможности терапии больных псориазическим артритом (ПсА) за счет появления новых групп лекарственных препаратов, в частности, ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа – апремиласта в таблетированной форме. Апремиласт относится к группе таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2016 г. для лечения активного ПсА и бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени.

Цель Совета экспертов: рассмотреть имеющиеся в настоящее время результаты исследований, касающихся краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности апремиласта, и обсудить механизмы лекарственного обеспечения больных ПсА новыми таблетированными препаратами таргетного действия.

Эффективность и безопасность апремиласта были подтверждены в ряде международных рандомизированных клинических исследований (РКИ): ESTEEM 1 и 2, ACTIVE и PALACE 1–4 – с участием российских научно-практических центров. На большой когорте пациентов была доказана эффективность апремиласта в лечении таких клинических проявлений ПсА, как артрит, дактилит, энтезит, спондилит, а также среднетяжелого и тяжелого псориаза, включая проблемные формы (псориаз ногтей, пластин, волосяной части головы, ладонно-подошвенный псориаз). Результаты РКИ ACTIVE с участием когорты пациентов, не получавших генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП), показали, что апремиласт оказывает терапевтический эффект начиная со 2-й недели терапии, сохраняя достигнутый результат, оцениваемый по критериям ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, у 61,3; 30,7; 12,0; 35,4% пациентов соответственно через 1 год терапии и у 66,5; 37,3; 21,0; 49,4% пациентов через 2 года терапии. Опыт, накопленный в рамках РКИ PALACE 1–4, свидетельствует о том, что эффективность терапии остается стабильной в течение 5 лет. Данные долгосрочных наблюдений свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности апремиласта. В РКИ не было выявлено ни одного случая развития оппортунистических заболеваний и реактивации туберкулезной инфекции. В результатах ретроспективного исследования было показано, что на фоне применения апремиласта риск развития инфекций, требующих госпитализации, у пациентов с псориазом и ПсА минимален. Проведенный

субанализ результатов РКИ ESTEEM и PALACE продемонстрировал, что апремиласт безопасен при лечении пациентов с отягощенным коморбидным фоном (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, метаболический синдром) и не усугубляет их течение. Режим дозирования апремиласта не зависит от массы тела больного, активности ПсА или тяжести псориаза, возраста; также не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Нежелательные реакции при сочетанном приеме апремиласта и метотрексата не обнаружены.

Вышеизложенные данные показывают, что терапия апремиластом может стать оптимальным терапевтическим подходом к лечению пациентов с ПсА и псориазом, имеющих сопутствующие заболевания (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и т. д.), а также с высоким риском развития и/или реактивации инфекционных заболеваний. Апремиласт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, у пациентов, имеющих нарушения психики, а также у больных с недостаточной массой тела.

В России в исследованиях PALACE 1–3 приняли участие центры из следующих городов: Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Казань, Новосибирск, Пенза, Кемерово, Ярославль, Нижний Новгород, Воронеж, Смоленск, Владимир, Рязань. В России в РКИ PALACE 1–3 было включено 126 пациентов, при этом общее число пациентов в вышеуказанных исследованиях составило 1493. Общая длительность терапии составила 5 лет. На Совете экспертов были представлены данные 5-летней терапии апремиластом, полученные в российской когорте пациентов. Анализ результатов показал, что в целом по исходным характеристикам пациенты, участвовавшие в исследованиях в Российской Федерации, соответствовали общей когорте пациентов в исследованиях PALACE 1–3. Было обращено внимание на высокую частоту мутилирующей формы ПсА в российской группе пациентов (21%) по сравнению с общей популяцией (1%). Почти в половине случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом (47%), а также наличие дактилита (у 49%) и энтезитов (у 68%). У больных со спондилитом средний уровень BASDAI составлял 6,8 балла, что соответ-

существует высокой активности спондилита. Несмотря на наличие некоторых отличий по базовым характеристикам пациентов, включенных в РКИ в России, эффективность и профиль безопасности апремиласта в российской когорте оказались сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

На настоящий момент апреиласт включен в международные рекомендации по лечению ПсА и псориаза — GRAPPA, EULAR, ACR, NICE, European S3 Guidelines и др. В соответствии с российскими рекомендациями, назначение апреиласта рекомендовано пациентам с недостаточным ответом или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) либо при наличии противопоказаний к их назначению. Кроме того, апреиласт может быть применен у пациентов с недостаточным ответом/непереносимостью ГИБП или при наличии противопоказаний к применению ГИБП. Своевременное назначение терапии апреиластом пациентам с активным ПсА, среднетяжелым и тяжелым псориазом позволяет улучшить исходы указанных заболеваний как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

2. Апреиласт включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 год. В соответствии с данными государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП на 2018 г., апреиласт представлен единственным торговым наименованием — ОТЕСЛА®.

Лекарственный препарат апреиласт может применяться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Затраты на терапию апреиластом как в дневном, так и в круглосуточном стационаре полностью покрываются оплатой по тарифам клинико-статистической группы, которая применяется в ряде регионов России.

Включение апреиласта в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, на 2018 г. позволяет назначать апреиласт в рамках программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (дополнительного лекарственного обеспечения). Таблетированная форма выпуска и режим приема апреиласта также обуславливают целесообразность его назначения в амбулаторных условиях.

3. Фармакоэкономический анализ* продемонстрировал целесообразность применения апреиласта в рамках оказания медицинской помощи пациентам с активным ПсА и среднетяжелым и тяжелым псориазом в рамках программы государственных гарантий.

Решения Совета экспертов

1. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ПсА апреиласт рекомендуется больным с активным артритом, энтезитами и дактилитами при недостаточном ответе либо непереносимости предшествующей терапии БПВП или с противопоказаниями к назначению БПВП, а также с недостаточным ответом/непереносимостью ГИБП или противопоказаниями к назначению ГИБП.

2. Апреиласт может быть рекомендован пациентам с ПсА и наличием сопутствующей патологии, в частности, с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и при повышенном риске развития инфекционных заболеваний.

3. Совет экспертов постановил, что режим приема и таблетированная форма апреиласта обуславливают целесообразность его назначения в амбулаторных условиях.

4. Рекомендовать президиуму Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» рассмотреть целесообразность применения селективных иммунодепрессантов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи при поликомпонентной иммуномодулирующей терапии с включением ГИБП, гормональных и химиотерапевтических лекарственных препаратов с использованием специальных методов лабораторной и инструментальной диагностики больных (старше 18 лет) системными воспалительными ревматическими заболеваниями, и подготовить обоснование с решением Ассоциации.

5. Внести предложение по изменению клинико-статистических групп и схем лечения ПсА в дневном и круглосуточном стационаре.

*Расчеты сделаны на базе аналитической модели для принятия решений, разработанной ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России и предназначенной для фармакоэкономической оценки применения лекарственных препаратов, с помощью методов анализа эффективности, в том числе анализа затрат. Расчет сделан исходя из массы тела пациента, равной 80 кг. Не требуется увеличения дозы апреиласта для пациентов с избыточной массой тела. Без НДС и оптово-розничных надбавок.

**Ответы на вопросы
к статье А.М. Сатыболдыева и соавт.
«Ревматическая полимиалгия»**

(с. 227):

- 1 - Б
- 2 - Б
- 3 - Б
- 4 - А
- 5 - В
- 6 - Е
- 7 - А, Б, Д, Е
- 8 - Д
- 9 - В
- 10 - Г