

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2018; 56(3)

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

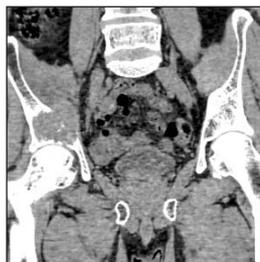


Фото на обложке:
 Смирнова Л.А.,
 Симонова О.В.,
 Сухих Е.Н.,
 Немцов Б.Ф.
 «Коксит как проявление
 паранеопластического
 синдрома».
 МСКТ костей таза,
 фронтальная плоскость

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(3):259–396

© 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

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

Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии	263
<i>Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М.</i>	

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы	272
<i>Попкова Т.В., Новикова Д.С.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124)	280
<i>Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Мазуров В.И., Черных Т.М., Сороцкая В.Н., Сальникова Т.С., Сайковский Р.С., Решетько О.В., Попова Т.А., Шмидт Е.И., Тюрин В.П., Шилкина Н.П., Бокарев И.Н., Каневская М.З., Якушин С.С.</i>	

Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом	286
<i>Князева Л.А., Дамьянов Н., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горайнов И.И.</i>	

Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2	293
<i>Лиля А.М., Мазуров В.И., Зюнова Е.В., Несмеянова О.Б., Плаксина Т.В., Кречикова Д.Г., Решетько О.В., Денисов Л.Н., Гордеев И.Г., Покровский Т.Г., Антипова О.В., Кропоткина Т.В., Поварова Т.В., Шестерня П.А., Ушакова Е.Н., Сорока Н.Ф., Кундер Е.В., Еремеева А.В., Черняева Е.В., Иванов Р.А., Пухтинская П.С.</i>	

Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой	302
<i>Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л.</i>	

Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия»	310
<i>Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Насонов Е.Л.</i>	

Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом	316
<i>Демидова Н.В., Галушко Е.А., Глухова С.И., Савушкина Н.М., Сатыбалдыев А.М., Черкасова М.В., Хорошко Н.В., Маглеваний С.В., Гордеев А.В.</i>	

Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета	321
<i>Овчаров П.С., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Алекберова З.С., Насонов Е.Л.</i>	

Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом	328
<i>Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Удачкина Е.В., Маркелова Е.И., Новиков А.А., Горбунова Ю.Н., Волков А.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Борисова М.А., Лукина Г.В.</i>	

Цертолизумаб пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы	333
<i>Новиков П.И., Смитиенко И.О., Соколова М.В., Моисеев С.В.</i>	

Идиопатический лобулярный паникулит в ревматологической практике: собственные данные	339
<i>Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г.</i>	

Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом	346
<i>Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	

Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России	351
<i>Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П.</i>	

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

Внесуставные проявления ревматоидного артрита	356
<i>Муравьев Ю.В.</i>	

ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Принципы хирургического лечения больных с остеоартритом I плюснефалангового сустава	363
<i>Нурмухаметов М.Р.</i>	

ОБЗОРЫ

Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы	373
<i>Белов Б.С., Соловьев С.К., Тарасова Г.М., Асеева Е.А.</i>	

Сердечная недостаточность при системной красной волчанке: факторы риска и особенности диагностики	380
<i>Панафидина Т.А., Попкова Т.В.</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Коксит как проявление паранеопластического синдрома	386
<i>Смирнова Л.А., Симонова О.В., Сухих Е.Н., Немцов Б.Ф.</i>	

ДИСКУССИЯ

Определение термина «ревматология»: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?	389
<i>Эрдес Ш.Ф.</i>	

ИНФОРМАЦИЯ

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №20 от 31 марта 2018 г.	391
--	-----

C O N T E N T S

EDITORIAL

- Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. 263
Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M.

INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. 272
Popkova T.V., Novikova D.S.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). 280
Nasonov E.L., Stanislav M.L., Mazurov V.I., Chernykh T.M., Sorotskaya V.N., Salnikova T.S., Saikovskiy R.S., Reshet'ko O.V., Popova T.A., Shmidt E.I., Tyurin V.P., Shilkina N.P., Bokarev I.N., Kanevskaya M.Z., Yakushin S.S.
- Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis 286
Knyazeva L.A., Damjanov N., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I.
- Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind phase III clinical study ASART-2. 293
Lila A.M., Mazurov V.I., Zonova E.V., Nesmeyanova O.B., Plaksina T.V., Krechikova D.G., Reshet'ko O.V., Denisov L.N., Gordeev I.G., Pokrovskaya T.G., Antipova O.V., Kropotina T.V., Povarova T.V., Shesternya P.A., Ushakova E.N., Soroka N.F., Kunder E.V., Eremeeva A.V., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A., Pukhtinskaya P.S.
- The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. 302
Mesnyankina A.A., Solovyev S.K., Aseva E.A., Nasonov E.L.
- The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia» 310
Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V., Feklistov A.Yu., Nasonov E.L.
- Adalimumab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis after achieving sustained remission 316
Demidova N.V., Galushko E.A., Glukhova S.I., Savushkina N.M., Satybaldyev A.M., Cherkasova M.V., Khoroshko N.V., Maglevanyi S.V., Gordeev A.V.
- Factors associated with anxiety and depression spectrum disorders in Behcet's disease 321
Ovcharov P.S., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Glukhova S.I., Alekberova Z.S., Nasonov E.L.
- Impact of antirheumatic therapy on the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with early rheumatoid arthritis 328
Kirillova I.G., Novikova D.S., Popkova T.V., Udachkina E.V., Markelova E.I., Novikov A.A., Gorbunova Yu.N., Volkov A.V., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Borisova M.A., Lukina G.V.
- Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects. 333
Novikov P.I., Smitienko I.O., Sokolova M.V., Moiseev S.V.
- Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data 339
Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G.
- Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. 346
Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.
- Validation of the EQ-5D-5L version in Russia 351
Akulova A.I., Gaydukova I.Z., Rebrov A.P.

CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis 356
Muravyev Yu.V.

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Principles of surgical treatment in patients with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint 363
Nurmukhametov M.R.

REVIEWS

- Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. 373
Belov B.S., Solovyev S.K., Tarasova G.M., Aseva E.A.
- Heart failure in systemic lupus erythematosus: risk factors and diagnostic features 380
Panafidina T.A., Popkova T.V.

CLINICAL OBSERVATIONS

- Coxitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome 386
Smirnova L.A., Simonova O.V., Sukhikh E.N., Nemtsov B.F.

DISCUSSION

- Definition of the term «rheumatology»: Do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this? 389
Erdes Sh.F.

INFORMATION

- Minutes No. 20 of the Meeting of Expert Council Task Force on Rheumatology Specialty, Ministry of Health of Russia, on March 31, 2018. 391

Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии

Насонов Е.Л.^{1,2}, Олюнин Ю.А.¹, Ли́ла А.М.¹

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

²ФГАОУ 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 115552; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 04.05.18

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на достигнутые успехи в лечении РА, связанные с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием стратегии лечения, позволяющие добиться ремиссии у многих пациентов, остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни, применение которой позволит быстро индуцировать состояние ремиссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА и подходов к ранней диагностике, совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ремиссия; рефрактерность.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–271.

RHEUMATOID ARTHRITIS: THE PROBLEMS OF REMISSION AND THERAPY RESISTANCE

Nasonov E.L.^{1,2}, Olyunin Yu.A.¹, Lila A.M.¹

Rheumatoid arthritis (RA) is an immunoinflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis and systemic visceral organ damage that results in early disability and shorter patient survival. Despite RA treatment advances associated with the design of novel drugs and the improvement of treatment strategies to achieve remission in many patients, there are still many theoretical and clinical problems concerning both the definition of the concept of remission, its characteristics and types and approaches to the optimum policy of symptomatic and pathogenetic drug therapy at different stages of the disease, the use of which will be able to rapidly induce and maintain remission in the long-term. Further investigations are needed to study the nature of heterogeneity of pathogenetic mechanisms of RA and approaches to early diagnosis, to improve methods for monitoring disease activity and biomarkers for the efficiency of and resistance to therapy and, finally, to develop differentiation therapy, including those related to a search for new therapeutic targets.

Keywords: rheumatoid arthritis; remission; refractoriness.

For reference: Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):363–271 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторов «сигнальных молекул» и особенно совершенствование стратегии лечения РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также глюкокортикоидов (ГК), привело к кардинальному улучшению прогноза при этом заболевании [2, 3]. В рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target) задачей терапии РА является не только симптоматическое улучшение состояния пациента, а достижение состояния клинической ремиссии [4, 5], кото-

рая обуславливает снижение риска потери трудоспособности, инвалидности и увеличение продолжительности жизни пациентов до популяционного уровня [6]. Детальная характеристика и обоснование современных рекомендаций, касающихся лечения РА, представлены в предыдущих публикациях [2, 3, 7]. По данным эпидемиологических исследований, широкое внедрение современной стратегии лечения РА в клиническую практику привело к более высокой частоте развития ремиссии, по сравнению с предыдущими десятилетиями [8, 9]. Тем не менее остается много теоретических и клинических проблем, касающихся как определения самого понятия «ремиссия», ее характеристики и типов, так и подходов к оптимальной тактике «симптоматической» и «патогенетической» лекарственной терапии на разных стадиях болезни, применение которой позволяет быстро индуцировать состояние ремиссии и поддерживать ее в долгосрочной перспективе [10]. Это связано с гетерогенностью патогенетических механизмов РА, что

находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром [2, 3].

В настоящее время для характеристики ремиссии при РА используются главным образом клинические «инструменты», позволяющие косвенно оценивать признаки воспаления — боль и припухлость суставов, но не собственно интенсивность воспалительного поражения синовиальной оболочки и внутренних органов. Для характеристики состояния ремиссии разработано несколько индексов [11–13], каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки [14, 15], в большей или меньшей степени, допускает наличие «остаточного» воспаления суставов и полностью игнорирует «аутоиммунный» компонент патогенеза РА. Так, например, значения индекса DAS сильно зависят от «острофазовых» показателей — СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) [16]. Это может «преувеличивать» реальную эффективность некоторых препаратов, например ингибиторов интерлейкина 6 (ИЛ6) и Янус-киназы, которые в большей степени влияют на лабораторные (СОЭ и СРБ), чем на клинические параметры (число болезненных — ЧБС — и припухших — ЧПС — суставов, общее состояние пациентов), в отличие от других ГИБП [17]. Поэтому в настоящее время, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR), для характеристики ремиссии рекомендуется учитывать значения индекса SDAI и критерии Boolean [11, 16]. В то же время корректный подсчет ЧПС и/или ЧБС нередко затруднен, отличается относительно низкой воспроизводимостью [18], не позволяет выявить субклиническое воспаление суставов [19] и не учитывает другие возможные проявления ревматоидного воспаления (например, теносиновит). Другой аспект этой проблемы связан со вкладом важной составляющей всех индексов активности РА — показателя «общая оценка состояния здоровья пациентом» (PGA — patients global assessment). В частности, имеются данные о том, что у трети пациентов с РА, у которых при клиническом осмотре отсутствуют болезненные и припухшие суставы и концентрация СРБ ≤ 1 мг/л, отмечаются значения PGA > 1 [20]. Состояние этих пациентов описывается термином «около ремиссии» (near-remission) [21]. Примечательно, что состояние «около ремиссии» наблюдается значительно чаще, чем «ремиссия» (в соотношении от 1:1 до 1:4). Установлено, что PGA может быть связана не столько с «активностью воспаления», сколько с социальными, демографическими, психологическими и другими факторами, коморбидностью, наличием вторичной фибромиалгии или остеоартрита [22]. Полагают, что эти пациенты для достижения ремиссии нуждаются не столько в интенсификации противовоспалительной терапии, сколько в подборе адекватной анальгетической терапии, физиотерапии, коррекции психологических факторов (антидепрессанты и др.).

С точки зрения клинических перспектив пациентов в рамках ремиссии следует рассматривать состояние «временной», «стойкой», «лекарственной» (с ГИБП или без ГИБП) или «безлекарственной» клинической ремиссии. Наряду с клинической ремиссией разрабатываются подходы к выделению так называемой «инструментальной/серологической ремиссии»: сочетание клинической ремиссии

и отсутствие воспаления при ультразвуковом исследовании (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и серологических признаков воспаления (нормализация СОЭ и СРБ), а также «иммунологической ремиссии» — клиническая и «инструментальная/серологическая ремиссия» в сочетании с серонегативностью по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к цитруллинированным белкам (АЦБ) или документированная «сероконверсия» РФ и АЦБ [10].

При РА (как и других хронических заболеваниях) именно «стойкая» (стабильная — sustained, глубокая — deep) ремиссия, а не временная ремиссия, сменяющаяся обострением, ассоциируется с благоприятным исходом заболевания [23, 24]. «Стойкая» ремиссия должна длиться не менее 6 мес и предполагает прием ГК в дозе менее 5 мг/сут. При достижении стойкой ремиссии рекомендуется постепенное снижение интенсивности (и даже полная отмена) терапии ГИБП, а затем и БПВП [10, 25]. В целом на фоне терапии, которая проводится согласно современным стандартам, стойкая ремиссия достигается у 20–40% пациентов [2, 9]. Одним из решающих факторов возможности достижения стойкой ремиссии является ранее начало терапии, что соответствует концепции «окна возможности» (window of opportunity) [26]. У пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), сочетанное применение МТ являлось предиктором «стойкой» ремиссии, в то время как исходная активность заболевания, ЧПС, возраст, пол, длительность заболевания, функциональная недостаточность плохо коррелировали с последующим развитием ремиссии [27]. В исследовании CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) было показано, что быстрота достижения ремиссии лучше всего коррелирует с последующим развитием стойкой ремиссии [28]. По данным шведского регистра пациентов, страдающих РА (n=29 084), стойкая ремиссия по критериям ACR/EULAR-Boolean имела место у 17,5% пациентов [29] в среднем через 2,5 года от начала заболевания, чаще при раннем РА (p<0,001), и ассоциировалась с более молодым возрастом, мужским полом, более низкой базальной активностью заболевания и значениями индекса HAQ. Материалы регистра NOAR (Norfolk Arthritis Register), включающего 868 пациентов с ранним артритом, свидетельствуют о том, что в течение 5 лет наблюдения только у 12% пациентов была достигнута стойкая ремиссия, а 54% пациентов никогда не достигали состояния ремиссии [30]. К факторам, которые ассоциировались с невозможностью достижения ремиссии, относились женский пол, высокий счет ЧБС, нарушение функциональной активности, депрессия, ожирение и артериальная гипертензия. Данные регистра NOR-DMARD (n=1326) также свидетельствуют о том, что наличие симптомов депрессии и тревоги достоверно снижает шансы на достижение ремиссии [31]. Интересно, что в другом исследовании, выполненном этой группой авторов, была отмечена дискордантность между PGA и объективными признаками активности воспаления (ЧБС/ЧПС), что существенно влияло на частоту достижения ремиссии [32]. Сходные данные о роли депрессии как фактора, затрудняющего достижение ремиссии, были получены другими исследователями [33]. К числу факторов, снижающих вероятность достижения ремиссии, также относятся курение [34] и ожирение [35].

Снижение дозы (или отмена) ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, необходимо по многим причинам: уменьшение риска «перелечивания» пациентов, способствующего развитию нежелательных реакций (НР), улучшение приверженности лечению и снижение его стоимости [36]. Вызывает опасение тот факт, что уменьшение дозы и особенно полная отмена ГИБП потенциально могут приводить к обострению заболевания, «ускользанию» эффекта терапии и увеличению риска НЯ при возобновлении терапии тем же самым ГИБП, связанных с усилением их иммуногенности [37]. Однако, по данным клинических исследований, реэскалация терапии ГИБП эффективна у большинства пациентов и не сопровождается увеличением риска НР [38]. Эффективность и тактика снижения дозы ГИБП у пациентов, достигших ремиссии, детально рассмотрены в наших предыдущих публикациях [39] и обзорах других авторов [10, 40, 41].

«Безлекарственная» ремиссия, определяемая как отсутствие синовита после отмены ГК, ГИБП и БПВП, наблюдается у 10–15% пациентов с РА [7, 23, 41]. По данным исследования BeSt, стойкая «безлекарственная» ремиссия наблюдалась у 13% пациентов через 4 года от начала терапии [42]. Предикторами ремиссии были мужской пол, отсутствие АЦБ, небольшая продолжительность заболевания. В исследованиях ERAS (British Early Rheumatoid Arthritis Study) и EAC (Leiden Early Arthritis Clinic) «безлекарственная» ремиссия отмечена у 15 и 9% пациентов соответственно [43] и была связана с небольшой длительностью заболевания, серонегативностью по АЦБ и РФ, отсутствием эрозий в суставах. В исследовании EMPIRE (Etanercept and Methotrexate in Patients to induce Remission in Early Arthritis) «безлекарственная» ремиссия отмечена у 3,6% пациентов, получавших как комбинированную терапию этанерцептом (ЭТЦ) и МТ, так и монотерапию МТ [44]. По данным исследования PRIZE, 22% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ и МТ, находились в состоянии «безлекарственной» ремиссии через год после прекращения терапии [45]. По данным исследования AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) [46], ремиссия (DAS28 <2,6) после отмены терапии абатацептом (АБЦ) в комбинации с МТ, монотерапии МТ или монотерапии АБЦ в течение 18 мес сохранялась соответственно у 14,8; 12,4 и 7,8% пациентов. Частота «безлекарственной» ремиссии у пациентов, получавших лечение тоцилизумабом (ТЦЗ), составила 6% в исследовании АСТ-RAY [47] и 10% в исследовании DREAM [48]. Особый интерес представляют материалы рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) IMPROVE [49, 50], в которое вошли пациенты с ранним (длительность <12 мес) РА и недифференцированным артритом (НДА), получавшие «индукционную» терапию преднизолоном (ПРЕД; 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут в течение 7 нед) и МТ (25 мг/нед). Пациентам, которые достигли «ранней» ремиссии (DAS44 <1,6), проводили постепенную отмену терапии, вначале ПРЕД (в течение 3 нед), а затем МТ (в течение 10 нед). Пациенты, которые не достигли «ранней» ремиссии (DAS44 <1,6 в течение 4 мес), были рандомизированы на две группы: «тройная терапия» стандартными БПВП, включавшая МТ, сульфасалазин и гидроксихлорохин, или МТ в комбинации с адалимумабом (АДА). Через 5 лет 48% пациентов (295 из 610) до-

стигли ремиссии (DAS44), 22% – ремиссии по критериям ACR/EULAR-Boolean, а у 54% по крайней мере однократно на протяжении 5 лет наблюдения имела место «безлекарственная» ремиссия, чаще у пациентов с НДА (33%), чем при раннем РА (19%), и чаще у серонегативных по АЦБ/РФ (31%), чем у «серопозитивных» по этим аутоантителам (15%; $p < 0,001$). Важно, что «безлекарственная» ремиссия реже развивалась у пациентов, которым потребовалась эскалация терапии (тройная терапия – 11%, МТ в комбинации с АДА – 13%), чем у пациентов с «ранней» ремиссией (35%). Примечательно, что частота «безлекарственной» ремиссии в исследовании IMPROVE была примерно такой же, как в других исследованиях, в которых для достижения ремиссии применялась индукционная терапия МТ и ГИБП (АБЦ и ЭТЦ) [51, 52]. Большой интерес представляют материалы исследования PROMPT (Probable Rheumatoid Arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [53], в котором было показано, что назначение МТ пациентам с НДА, имеющим высокий риск трансформации заболевания в РА, не только достоверно замедляет развитие РА ($p < 0,001$), но и приводит к увеличению частоты «безлекарственной» ремиссии по сравнению с ПЛ (36% против 0%; $p = 0,027$) [54]. Таким образом, очень раннее назначение МТ является одним из важных «предикторов» последующего развития «безлекарственной» ремиссии при РА, что нашло свое отражение в рекомендациях EULAR по лечению пациентов с ранним артритом [5, 55].

Поскольку, как уже отмечалось, клинические индексы «мало чувствительны» для выявления субклинического синовита, привлекают внимание возможности УЗИ и МРТ суставов. Почти у половины пациентов, находящихся в клинической ремиссии, при УЗИ суставов выявляются синовиальная гипертрофия и другие признаки синовита [56, 57]. В серии исследований продемонстрированы преимущества УЗИ перед клиническими индексами в отношении прогнозирования развития обострения после снижения дозы ГИБП [58, 59]. В то же время материалы недавно проведенных исследований TaSER (Targeting Synovitis in Early Rheumatoid Arthritis) [60] и ARCTIC (Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasound in a Clinical Tight Control regimen) [61] свидетельствуют об отсутствии преимуществ динамического УЗИ суставов по сравнению со стандартным клиническим мониторингом суставных индексов для прогнозирования риска обострения на фоне деэскалации дозы ГИБП. Поэтому в настоящее время роль УЗИ для оптимизации ведения пациентов с РА в отношении прогнозирования развития ремиссии и деэскалации терапии не ясна и требует дальнейших исследований [62, 63]. Данные, касающиеся возможности использования МРТ для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов и развития ремиссии на фоне терапии, также противоречивы [64].

Среди «иммунологических предикторов» резистентности к терапии или потери ремиссии после снижения дозы или отмены ГИБП лучше всего охарактеризована роль аутоантител – АЦБ и РФ. Напомним, что гиперпродукция АЦБ (особенно в комбинации с РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов, экстраартикулярными (системными) проявлениями, риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в пер-

вую очередь кардиоваскулярных осложнений [65, 66]. РФ и АЦБ могут выявляться в сыворотках пациентов с РА (и здоровых кровных родственников больных РА), а также у пациентов с артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до появления клинических симптомов РА [67]. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный, которые различаются по молекулярным механизмам патогенеза, факторам генетической предрасположенности (HLA-DR и др.) и внешней среды (курение, периодонтит, патология легких и др.), тяжести течения и эффективности проводимой терапии [68]. Установлено, что АЦБ и РФ не только являются биомаркерами РА, но и могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов боли, воспаления и деструкции костной ткани [66, 69]. Обнаружение РФ и АЦБ ассоциируется неблагоприятным прогнозом в целом и с меньшей вероятностью достижения ремиссии, в частности [70]. Имеются данные о связи между гиперпродукцией аутоантител и эффективностью анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) [71] и АБЦ [72]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов, в сыворотках которых выявляется широкий спектр аутоантител к посттрансляционно модифицированным белкам, особенно высок риск обострения РА на фоне снижения дозы ГИБП [73]. Анализ материалов исследования IMROVE свидетельствует о том, что у пациентов, в сыворотках которых выявляются IgG, IgM, IgA антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП2), антитела к карбамилированным белкам, IgM и IgA РФ, антитела к ацетилованным белкам, отмечается более выраженный ранний эффект терапии МТ и ПРЕД, чем у пациентов с ограниченным спектром аутоантител, но реже развивается «безлекарственная» ремиссия [74]. Примечательно, что в крови пациентов с РА обнаруживаются В-клетки памяти, экспрессирующие цитруллинированные белки, несмотря на развитие ремиссии на фоне лечения БПВП [75]. Полагают, что присутствие этой субпопуляции патогенных аутореактивных В-клеток затрудняет достижение ремиссии (и деэскалацию терапии) на фоне лечения стандартны-

ми БПВП и ГИБП, не влияющими на В-клеточный компонент патогенеза РА. Совсем недавно было показано, что комбинированная терапия АБЦ и МТ (исследование AGREE) приводит к снижению концентрации (или сероконверсии) АЦБ и РФ, коррелирующее с развитием стойкой ремиссии и замедлением деструкции суставов [76]. Следует напомнить, что АБЦ не только подавляет активацию Т-клеток, но и оказывает ингибирующий эффект на функциональную активность В-клеток [72]. Это позволяет предположить, что аутоиммунные нарушения, развивающиеся на самой ранней стадии РА, могут быть особенно «чувствительны» к комбинированной терапии АБЦ (или РТМ) и МТ, что в свою очередь может приводить к более высокой частоте развития «безлекарственной» ремиссии.

Среди других биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие «безлекарственной» ремиссии, привлекает внимание динамика субпопуляций Т-клеток [77, 78]. Установлено, что на фоне лечения ингибиторами ФНО α развитие стойкой ремиссии ассоциируется с увеличением числа наивных Т-клеток и Т-регуляторных клеток в кровяном русле и уменьшением числа клеток, связанных с воспалением.

Представляют интерес данные, полученные при изучении так называемого «мультибиомаркерного индекса активности» (multi-biomarker disease activity – MBDA), который основан на определении 12 воспалительных параметров [79, 80] (см. таблицу). Установлено, что высокие значения MBDA позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов [81, 82]. По данным исследования RETRO ((REDuction of Therapy in RA Patients in Ongoing Remission), обнаружение АЦБ и увеличение счета MBDA позволяют прогнозировать риск обострения на фоне отмены ГИБП [83]. В исследовании DREAM [Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy] было показано, что динамика концентрации ИЛ6 и ММП3 позволяет прогнозировать риск обострений на фоне отмены ТЦЗ [48]. В качестве перспективного биомаркера привлекает внимание кальпротектин (известный также как S100A8/F9 и MRP8/14), который, в отличие от СРБ, синтезируется не в печени, а гранулоцитами, локализуемыми в зоне воспаления, а его концентрация коррелирует с клинико-лабораторной активностью РА [84]. Имеются данные о том, что базальный сывороточный уровень кальпротектина позволяет прогнозировать эффективность терапии АДА, инфликсимабом и РТМ [85], но не возможность деэскалации терапии ингибиторами ФНО α [86].

Еще одна возможность прогнозирования развития ремиссии и/или успешной деэскалации терапии ГИБП связана с определением концентрации этих препаратов и антилекарственных антител в кровяном русле [87]. Однако данные, касающиеся возможности лекарственного мониторинга эффективности терапии ГИБП, противоречивы [88].

Анализ представленных выше исследований, свидетельствующих о несомненных успехах в лечении РА, связанных с возможностью достижения «стойкий» и даже «безлекарственной» ремиссии, заставляют обратить внимание на ряд нерешенных проблем, а именно – существование форм заболевания, при которых развитие ремиссии, а иногда даже значимого снижения активности и за-

Характеристика мультибиомаркерного индекса активности (MBDA)

Показатель	Категория	Биомаркеры
Инфильтрация «воспалительными» клетками тканей и пролиферация клеток	Молекулы адгезии и факторы роста	VCAM-1, EGF, VEGF-A
Локальное воспаление	Цитокины	ИЛ6 ФНО-R1
Деструкция хряща и кости	ММП	ММП1 ММП3
Стромальная активность		YKL-40
Системное воспаление		Лептин Резистин SAA СРБ

Примечание. VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; EGF – эпидермальный фактор; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А; ФНО-R1 – рецептор ФНО суперсемейства 1А; ММП – матриксные металлопротеиназы; SAA – сывороточный А-амилоид.

медления прогрессирования заболевания, не представляется возможным, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает современная ревматология. Сформулирована концепция о существовании так называемого «рефрактерного» РА, который, согласно предварительному определению, рассматривается как субтип заболевания, при котором последовательное назначение оптимальных доз МТ в комбинации с ГК и как минимум двух ГИБП с разными механизмами действия (например, ингибиторов ФНО α или ИЛ6-рецепторов и РТМ или АБЦ), в течение 18–24 мес не приводит к значимому снижению воспалительной активности РА [89]. В целом, развитие «рефрактерности» более характерно для развернутого, чем для раннего РА [90]. Согласно предварительным данным, тяжелый рефрактерный РА наблюдается у 5–10% пациентов, которые «не отвечают» на три последовательно назначаемых ГИБП [91, 92]. Частичная «рефрактерность» к лечению имеет место значительно чаще. Так, по данным РПКИ, эффективность ГИБП (эффект по АСР70) у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам ФНО α , редко превышает 10% [90], у 20–30% пациентов отмечен недостаточный эффект «первого» ГИБП и у 20% – снижение эффекта «второго» ГИБП в течение 2 лет терапии [93]. Значение ингибиторов Янус-киназы в качестве «третьего» компонента терапии при неэффективности БПВП и ГИБП для характеристики «рефрактерного» РА требует дальнейшего изучения.

Резистентность к терапии при РА может быть связана со многими факторами, имеющими как субъективную, так и объективную природу. Условно выделяют несколько подтипов «рефрактерности» к терапии при РА: множественную «рефрактерность», связанную с особенностями патогенеза РА, «рефрактерность», развитие которой определяется нарушениями фармакокинетики ГИБП (в том числе и генетически детерминированными), и «мнимую рефрактерность» [89]. Как уже отмечалось, одной из причин «мнимой» резистентности к терапии может быть несоответствие между наличием объективных признаков воспаления и самочувствием пациентов. Это может быть связано с плохо изученными биомеханическими факторами, такими как «невоспалительные» механизмы боли (нарушение центральной сенситизации?), депрессия, фибромиалгия, особенности психики, вторичные дегенеративные изменения в суставах и др. [94–97], что приводит к некорректной оценке активности заболевания [94]. Примечательно, что у пациентов с РА, имеющих вторичную фибромиалгию, по данным УЗИ признаки воспаления суставов выражены в меньшей степени, чем у больных без фибромиалгии при сходных значениях индекса DAS [98]. Недавно было показано, что у подгруппы «рефрактерных» пациентов с РА на самом деле преобладают симптомы боли, не связанные с воспалением [99]. В другом недавнем исследовании при анализе синовиальных биоптатов в комбинации с экспрессией широкого спектра генов было выделено три основных субтипа синовиального воспаления: «высоко воспалительный», который характеризуется выраженной воспалительной инфильтрацией синовиальной ткани; «низко воспалительный», для которого характерна гиперэкспрессия генов, связанных с фиброзом (трансформирующий фактор роста β), гликопротеинами и нейрональных генов; а также смешанный субтип. У пациентов с «высоко воспалитель-

ным» субтипом отмечено выраженное повышение уровней маркеров воспаления, аутоантител, а концентрация СРБ коррелировала с выраженностью боли. Этого не наблюдалось у пациентов с «низко воспалительным» субтипом. По мнению авторов, эти данные подтверждают представления о роли различных механизмов (воспалительных и нейрональных) в развитии боли у пациентов с РА [100]. Важные результаты получены при изучении распространенности синдрома фибромиалгии при РА с использованием методов нейровизуализации – динамической функциональной МРТ головного мозга. Ранее было показано, что развитие болей при фибромиалгии связано с механизмами центральной сенситизации, для которой характерно нарушение функции головного мозга, в первую очередь связи между сетью пассивного режима работы мозга (default mode network) и корой островковой доли (insula), ответственной за формирование сознания, эмоций и др. Сходные изменения обнаружены у пациентов с РА, имеющих симптомы, ассоциирующиеся с фибромиалгией, что подтверждает положение о смешанном характере болей при РА, связанных не только с воспалением, но и с центральной сенситизацией [101].

Другой причиной резистентности к терапии может быть избыточная масса тела. Установлено, что у больных РА с ожирением отмечаются более выраженные признаки активности, интенсивность боли и коморбидность, чем у пациентов с нормальной массой тела [102]. Следует обратить внимание на то, что ожирение само по себе приводит к увеличению СОЭ, и это может влиять на интерпретацию значений индексов активности, включающих этот лабораторный компонент. Избыточная масса тела приводит к снижению эффективности ингибиторов ФНО α , но не АБЦ и ТЦЗ [35]. Среди причин резистентности к терапии следует принимать во внимание плохую приверженность лечению, которая при РА колеблется от 30 до 90% [103], а также неправильное в отношении температурных режимов хранение лекарственных препаратов [104].

Рассматривая объективные причины лекарственной резистентности, следует напомнить, что «не ответившие» на терапию подразделяются на «первичных» и «вторичных». Учитывая гетерогенность механизмов патогенеза РА на разных стадиях болезни [105–107], первичная «резистентность» к терапии может быть связана с выбором «неправильного» препарата, не влияющего на преобладающие механизмы патогенеза заболевания [108], нарушением фармакокинетики ГИБП, связанным с синтезом антилекарственных антител, хотя последнее более характерно для «вторичной» резистентности [93]. Как и при противораковой терапии, интенсивно изучается роль генетических факторов резистентности, однако связь между полиморфизмом генов, участвующих в регуляции метаболизма МТ [109], генов цитокинов и эпигенетических факторов, которые потенциально могут влиять на эффективность ГИБП, изучена недостаточно [110, 111]. Например, по данным метаанализа, который включал оценку прогностического значения 14 биомаркеров (несколько когорт) и 65 биомаркеров (однократные исследования без дальнейшей валидации), значимое увеличение шансов (>15%) эффективности или резистентности к терапии ГИБП обнаружено только для позитивности для РФ/АБЦ, эффективности РТМ и TNF-308 GG генотипа и эффективности ингибиторов ФНО α [110].

Таким образом, лечение РА по-прежнему остается сложной, во многом не решенной проблемой современной ревматологии и медицины. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение природы гетерогенности патогенетических механизмов РА, подходов к ранней диагностике, на совершенствование методов мониторинга активности заболевания, биомаркеров эффективности и резистентности к терапии и, наконец, на разработку дифференцированной терапии, в том числе связанной с поиском новых «терапевтических» мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:948-59. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:16-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Ajeganova S, van Steenberg HW, van Nies JA, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):867-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
- Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- 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. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86. doi: 10.1002/art.30129
- Prevo ML, van Gestel AM, van Thof MA, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1101-5. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1101
- 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:S100-8.
- Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;8(2):15-20 [Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):15-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-15-20
- Gaujoux-Viala C, Mouderde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.008
- Smolen JS, Collaud Basset S, Boers M, et al. Clinical trials of new drugs for the treatment of rheumatoid arthritis: focus on early disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1268-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209429
- Schoels M, Alasti F, Smolen JS, Aletaha D. Evaluation of newly proposed remission cut-points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):155. doi: 10.1186/s13075-017-1346-5
- Cheung PP, Gossec L, Mak A, March L. Reliability of joint count assessment in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:721-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.003
- Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:792-8. doi: 10.1136/ard.2010.134445
- Ferreira RJO, Dougados M, Kirwan JR, et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1573-8. doi: 10.1093/rheumatology/kex211
- Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1702-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201519
- Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:251. doi: 10.1186/s13075-016-1151-6
- Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249-62. doi: 10.1177/1759720X17720366
- Einarsson JT, Geborek P, Saxne T, et al. Sustained Remission Improves Physical Function in Patients with Established Rheumatoid Arthritis, and Should Be a Treatment Goal: A Prospective Observational Cohort Study from Southern Sweden. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1017-23. doi: 10.3899/jrheum.150995

25. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
26. Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130
27. Hamann P, Holland R, Hyrich K, et al. Factors Associated With Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):783-93. doi: 10.1002/acr.23016
28. Kuriya B, Xiong J, Boire G, et al; CATCH Investigators. Earlier time to remission predicts sustained clinical remission in early rheumatoid arthritis – results from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *J Rheumatol*. 2014;41(11):2161-6. doi: 10.3899/jrheum.140137
29. Einarsson JT, Willim M, Ernestam S, et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 12. doi: 10.1093/rheumatology/key054
30. Cook MJ, Diffin J, Scire CA, et al. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1601-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew210
31. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1906-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284
32. Michelsen B, Kristianslund EK, Hammer HB, et al. Discordance between tender and swollen joint count as well as patient's and evaluator's global assessment may reduce likelihood of remission in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:708-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210283
33. Matcham F, Davies R, Hotopf M, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):835-43. doi: 10.1093/rheumatology/kex528
34. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerre T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):135-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.004
35. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018 Apr 7. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007
36. Betegnie AL, Gauchet A, Lehmann A, et al. Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients' Adherence Using a Self-report Questionnaire. *J Rheumatol*. 2016;43(4):724-30. doi: 10.3899/jrheum.150414
37. Fautrel B, Den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(4-5):550-65. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.006
38. Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, et al. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):1-24. doi: 10.1007/s40744-017-0055-5
39. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106 [Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-99-106
40. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission. *Joint Bone Spine*. 2018. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.002
41. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):515-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212423
42. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):914-21. doi: 10.1136/ard.2008.092254
43. Van der Woude D, Young A, Jayakumar K, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2262-71. doi: 10.1002/art.24661
44. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1027-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
45. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. FRI0089 Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the prize study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A399. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1216
46. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
47. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
48. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
49. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203243
50. Akdemir G, Heimans L, Bergstra SA, et al. Clinical and radiological outcomes of 5-year drug-free remission-steered treatment in patients with early arthritis: IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):111-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211375
51. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133
52. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
53. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525

54. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, et al. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheum.* 2017;69(5):926-31. doi: 10.1002/art.40062
55. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50 [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):138-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
56. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
57. Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):82-92 [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-82-92
58. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
59. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z
60. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1043-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208941
61. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016;354:i4205. doi: 10.1136/bmj.i4205
62. Caporali R, Smolen JS. Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):18-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211458
63. Simpson E, Hock E, Stevenson M, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2018;22(20):1-258. doi: 10.3310/hta22200
64. Burgers LE, Boeters DM, Reijniere M, van der Helm-van Mil AHM. Does the presence of magnetic resonance imaging-detected osteitis at diagnosis with rheumatoid arthritis lower the risk for achieving disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission: results of a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):68. doi: 10.1186/s13075-018-1553-8
65. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016;2(1):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000
66. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
67. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
68. Malmstrom V, Cartina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
69. Catrina AI, Svensson CI, Malmström V, et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2017;13(2):79-86. doi: 10.1038/nrrheum.2016.200
70. Martin-Mola E, Balsa A, Garcia-Vicuna R, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int.* 2016;36(8):1043-63. doi: 10.1007/s00296-016-3506-3
71. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
72. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
73. Figueiredo CP, Bang H, Cobra JF, et al. Antimodified protein antibody response pattern influences the risk for disease relapse in patients with rheumatoid arthritis tapering disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:399-407. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209297
74. De Moel EC, Derksen VFAM, Stoeken G, et al. Baseline autoantibody profile in rheumatoid arthritis is associated with early treatment response but not long-term outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):33. doi: 10.1186/s13075-018-1520-4
75. Pelzek AJ, Gronwall C, Rosenthal P, et al. Disease associated anti-citrullinated protein memory B cells in rheumatoid arthritis persist in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2017;69:1176-86. doi: 10.1002/art.40053
76. Jansen DTSL, Emery P, Smolen JS, et al. Conversion to seronegative status after abatacept treatment in patients with early and poor prognostic rheumatoid arthritis is associated with better radiographic outcomes and sustained remission: post hoc analysis of the AGREE study. *RMD Open.* 2018;30(4):e000564. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000564
77. Burgoyne CH, Field SL, Brown AK, et al. Abnormal T cell differentiation persists in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and predicts relapse. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):750-7. doi: 10.1136/ard.2007.073833
78. Ponchel F, Goëb V, Parmar R, et al. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:2047-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203566
79. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2013;8:e060635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
80. Curtis JR, van der Helm-van Mil AH, Knevel R, et al. Validation of a novel multibiomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1794-803. doi: 10.1002/acr.21767
81. Van der Helm-van Mil AH, Knevel R, Cavet G, et al. An evaluation of molecular and clinical remission in rheumatoid arthritis by assessing radiographic progression. *Rheumatology.* 2013;52:839-46. doi: 10.1093/rheumatology/kes378

82. Markuse I, Dirven L, van den Broek M, et al. A multibiomarker disease activity score for rheumatoid arthritis predicts radiographic joint damage in the BeSt study. *J Rheumatol.* 2014;41:2114-9. doi: 10.3899/jrheum.131412
83. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900
84. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2015;42:760-70. doi: 10.3899/jrheum.140628
85. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
86. Tweehuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, et al. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2018;4(1):e000654. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000654
87. Kiely PD. Biologic efficacy optimization – a step towards personalized medicine. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev356
88. Tweehuysen L, van den Ende CH, Beeren FM, et al. Little Evidence for Usefulness of Biomarkers for Predicting Successful Dose Reduction or Discontinuation of a Biologic Agent in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Rheum.* 2017;69(2):301-8. doi: 10.1002/art.39946
89. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212862
90. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
91. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Oct 4. doi: 10.1093/rheumatology/kex349
92. Kearsley-Fleet L, De Cock D, Watson K, et al. Refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the british society of rheumatology biologics register for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2017;69: Abstract Number 141.
93. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology.* 2016;55:210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
94. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:794-800. doi: 10.1002/art.24430
95. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2006-14. doi: 10.1002/art.38682
96. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, et al. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int.* 2014;34:1275-80. doi: 10.1007/s00296-014-2972-8
97. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:165-71. doi: 10.1016/j.berh.2010.01.011
98. Mian AN, Chaabo K, Wajed J, et al. Rheumatoid arthritis patients with fibromyalgic clinical features have significantly less synovitis as defined by power Doppler ultrasound. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:404. doi: 10.1186/s12891-016-1258-6
99. Unger M, Alasti F, Supp G, et al. The good, the bad and the ugly – refractory rheumatoid arthritis in 2016. *Arthritis Rheum.* 2016;68(Suppl 10):Abstract No. 3015. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-good-the-bad-and-the-ugly-refractory-rheumatoid-arthritis-in-2016/> (27 August 2017, date last accessed).
100. Orange DE, Agius P, DiCarlo EF, et al. Identification of Three Rheumatoid Arthritis Disease Subtypes by Machine Learning Integration of Synovial Histologic Features and RNA Sequencing Data. *Arthritis Rheum.* 2018;70(5):690-701. doi: 10.1002/art.40428
101. Basu N, Kaplan CM, Ichescu E, et al. Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2018 Feb 13. doi: 10.1002/art.40451
102. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
103. Pasma A, van Spijker A, Hazes JMW, et al. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:18-28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
104. Vlieland ND, Gardarsdottir H, Bouvy ML, et al. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. *Rheumatology.* 2016;55:704-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev394
105. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):207-14. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
106. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
107. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
108. Romao VC, Vital EM, Fonseca JE, et al. Right drug, right patient, right time: aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2017;19:1-13. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
109. Yu MB, Firek A, Langridge WHR. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology.* 2018 Mar 12. doi: 10.1007/s10787-018-0459-z
110. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev421
111. Maldonado-Montoro M, Canadas-Garre M, Gonzalez-Utrilla A, et al. Genetic and clinical biomarkers of tocilizumab response in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res.* 2016;111:264-71. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.016

По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы

Попкова Т.В., Новикова Д.С.

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

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

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова; popkovatv@mail.ru

Contact: Tatiana Popkova; popkovatv@mail.ru

Поступила 23.04.18

По материалам Европейской антиревматической лиги (EULAR) в статье представлены новые рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016. Определены три основных принципа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите и других хронических воспалительных артритах, дана общая характеристика рекомендаций с обсуждением дискуссионных проблем.

Ключевые слова: хронические воспалительные артриты; ревматоидный артрит; сердечно-сосудистые заболевания; кардиоваскулярный риск; профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

Для ссылки: Попкова ТВ, Новикова ДС. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):272-279.

ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE 2015/2016 NEW EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) GUIDELINES FOR REDUCING CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIS: GENERAL CHARACTERIZATION AND DISCUSSION PROBLEMS
Popkova T.V., Novikova D.S.

According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis. The authors identify three main principles of prevention of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritis and provide a general characterization of the guidelines, by reviewing the discussion problems.

Keywords: chronic inflammatory arthritis; rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; cardiovascular risk; prevention of cardiovascular events.

For reference: Popkova TV, Novikova DS. According to the materials of the 2015/2016 new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for reducing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: general characterization and discussion problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):272-279 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-272-279

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и другими хроническими воспалительными артритами (ХВА), в частности анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА), повышен по сравнению с общей популяцией. Для РА величина этого риска сопоставима с таковой у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1, 2], что определяет необходимость своевременной профилактики и эффективного лечения ССЗ у больных ХВА.

В 2009 г. была создана рабочая группа Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами, которой сформулированы 10 рекомендаций по скринингу факторов риска (ФР) ССЗ и их коррекции [3]. Появление новых исследований создало предпосылки для выра-

ботки обновленных рекомендаций по профилактике ССЗ при ХВА.

В целом, профилактика ССЗ включает определение категории сердечно-сосудистого риска (ССР) у каждого пациента с использованием таких показателей, как пол, возраст, статус курения, уровень артериального давления (АД), липидные показатели и наличие СД. Эти переменные используются в алгоритмах для расчета прогнозирования 10-летнего риска ССЗ (Фрамингемская модель) [4] и определения суммарного риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет (модель SCORE) [5]. Если риск ССЗ составляет 10% по Фрамингемской шкале или 5% по шкале SCORE, то рекомендовано изменение образа жизни и лечение препаратами, снижающими уровень липидов в сыворотке крови. Кроме того, руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике ССЗ рекомендует стратеги-

фикацию кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [6]. Использование антигипертензивных средств зависит от степени АГ и общего ССР.

В настоящее время алгоритм прогнозирования риска ССЗ при РА отсутствует, а существующие шкалы риска в общей популяции недооценивают его у пациентов с РА [7, 8]. В связи с этим в 2009 г. рабочая группа EULAR предложила использовать коэффициент умножения 1,5 для модели прогнозирования риска по шкале SCORE при наличии определенных характеристик заболевания РА [3]. Кроме того, некоторые ФР (уровень липидов крови и АД) могут быть модифицированы воспалением и противовоспалительной терапией и отличаются по степени выраженности у пациентов с ХВА от таковых в общей популяции.

В состав рабочей группы по созданию обновленных рекомендаций EULAR вошли 26 экспертов из 13 европейских стран, в том числе два представителя пациентов, 14 ревматологов, два кардиолога, три терапевта, один специалист в области здравоохранения и четыре стипендиата. Разработка рекомендаций проводилась в соответствии со стандартизованными рабочими процедурами EULAR 2014 г. [9].

Общие принципы

Рабочая группа EULAR определила три основных принципа по профилактике ССЗ при РА и других ХВА.

Принцип А. Клиницисты должны знать о повышенном риске ССЗ у пациентов с РА, АС и ПсА по сравнению с общей популяцией.

Первый принцип усиливает и расширяет доказательство повышенного риска ССЗ при ХВА. Со времени публикации предыдущих рекомендаций исследований, свидетельствующих об увеличении риска ССЗ при ХВА, стало больше. В датском когортном исследовании показано, что риск инфаркта миокарда (ИМ) при РА сопоставим с таковым при СД 2-го типа и на 70% выше, чем в общей популяции, что соответствует риску ССО у лиц, не страдающих РА, которые на 10 лет старше пациентов с РА [2].

Что касается смертности при РА, то, по данным мета-анализа, включающего восемь исследований с наблюдением пациентов в течение 40 лет, стандартизованный показатель смертности увеличен на 47% по сравнению с общей популяцией и с течением времени не изменяется [10]. Данные Норфолкского регистра подтверждают увеличение общей смертности при РА со стабильными значениями стандартизованного показателя смертности за последние 20 лет [11].

Результаты последних исследований свидетельствуют о значении традиционных, обусловленных РА ФР [хроническое воспаление, позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидному фактору (РФ), внесуставные проявления, функциональная недостаточность], а также наличия атеросклеротических бляшек (АТБ) в сонных артериях и гипотиреоза в увеличении риска заболеваемости и смертности вследствие ССО [12, 13].

В разных работах продемонстрировано увеличение стандартизованного показателя смертности у пациентов с АС с 1,6 до 1,9 [14–16]. Одна из основных причин летальности при АС – ССЗ [17–19]. Так же как и при РА, ФР ССО при АС являются дислипидемия [20], повышенная распространенность АГ [17, 21], СД 2-го типа [17], увеличение толщины комплекса интима – медиа или наличия АТБ [22–24]. Кроме того, отмечено увеличение частоты неатеросклеротических ССЗ (патология аортального клапана

и нарушение проводимости). В настоящее время остается неясным, влияют ли эти изменения на риск ССО [25, 26].

При ПсА значения стандартизованного показателя смертности составляют от 0,8 до 1,6 [15, 27, 28]. В целом, пациенты с ПсА имеют повышенный риск ССЗ, однако данные, касающиеся частоты мозгового инсульта, противоречивы [27, 29]. При ПсА риск ССЗ зависит от высокой распространенности АГ [30, 31] и повышенной артериальной жесткости сосудистой стенки [32].

Принцип В. Ревматолог должен убедиться в том, что у пациента с РА или другим ХВА проводится профилактика ССЗ.

Второй принцип указывает на ответственность ревматолога за координацию мероприятий по профилактике ССЗ при ХВА. Ответственность за проведение профилактики ССЗ должна определяться на местном уровне из-за различий в организации систем здравоохранения и экономических приоритетов в разных странах. В проведении профилактики ССЗ должны принимать участие и другие специалисты в области здравоохранения. В повседневной клинической практике не всегда ясно, кто несет ответственность за оценку и лечение ССЗ у пациентов с ХВА, имеющих высокий кардиоваскулярный риск. В связи с этим ревматолог должен быть уверен, что у пациентов с ХВА оценка ССР, а при необходимости – и что его коррекция проводится регулярно. Также ревматолог должен фиксировать, кто проводит профилактику ССЗ и что пациент осведомлен о необходимости регулярной оценки риска.

Принцип С. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) должно соответствовать рекомендациям по лечению EULAR и Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS) [33, 34].

Цель третьего принципа направлена на то, чтобы эти рекомендации были сопоставимы с другими рекомендациями EULAR. НПВП и ГК используются для лечения ХВА, эффективно снижая воспаление и активность заболевания. В то же время эти препараты могут негативно влиять на сердечно-сосудистую систему и повышать риск ССЗ [35–37]. Рабочая группа EULAR считает, что соотношение «риск» и «польза» при применении НПВП и ГК необходимо оценивать индивидуально у каждого пациента.

РЕКОМЕНДАЦИИ

В обновленной версии представлено 10 рекомендаций по профилактике ССЗ.

Рекомендация 1. Для снижения риска ССЗ необходим эффективный контроль активности ХВА (без изменений, уровень доказательности 2b–3, сила рекомендации В, уровень согласованности мнений 9,1).

В предыдущих рекомендациях EULAR по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами была подчеркнута важность контроля активности болезни с целью снижения риска ССЗ. Новые данные по-прежнему демонстрируют связь между высокой суммарной воспалительной нагрузкой и повышенным риском ССЗ при РА [38–41]. Длительность заболевания не является независимым ФР ССЗ [39]. В то же время кумулятивная активность болезни существенно влияет на риск ССЗ [38–41]. В настоящее время имеются дополнительные данные, свидетельствующие о снижении риска ССЗ у пациентов, получающих противоревматические препараты. Применение традиционных базисных противовоспалительных

препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), связано со значительным снижением риска ССЗ у пациентов с РА [35, 38, 40, 42–45]. В пилотных исследованиях показано, что снижение активности РА коррелирует с суррогатными маркерами риска развития ССЗ: уменьшением толщины комплекса интима–медиа на фоне терапии тоцилизумабом или ритуксимабом (РТМ) [46–48]; улучшением артериальной ригидности и жесткости аорты на фоне лечения МТ и ингибиторами ФНО α [49–52].

При АС и ПсА доказательства связи между воспалением и повышенным риском ССЗ менее убедительны по сравнению с РА. Ввиду общности патогенеза вполне вероятно, что снижение воспалительной активности при АС и ПсА также будет иметь благоприятные последствия для профилактики ССЗ у этих пациентов.

Рекомендация 2. *Оценку риска ССЗ рекомендуется проводить у всех пациентов с ХВА не реже одного раза в 5 лет, переоценку риска – после изменений противоревматической терапии (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,8).*

По сравнению с предыдущими рекомендациями, оценку ССР желательнее проводить не ежегодно, но не реже одного раза в 5 лет, что согласуется с последними рекомендациями ESC [6]. В настоящее время нет убедительных данных о том, что ежегодная оценка риска ССЗ приводит к более значительному снижению смертности от ССО или заболеваемости у пациентов с ХВА по сравнению с 5-летней оценкой ССР. В зависимости от алгоритма, используемого для определения ССР, пациенты могут быть классифицированы как имеющие низкий или средний риск (SCORE <5%); высокий (SCORE \geq 5% и <10%) и очень высокий риск (SCORE \geq 10%). У пациентов, имеющих низкий риск ССО, оценивать ССР следует один раз в 5 лет. Если риск умеренный, оценка ССР может быть проведена раньше, особенно если отмечаются длительно сохраняющаяся активность и быстрое прогрессирование заболевания. Пациентам с ХВА, имеющим высокий ССР или установленные ССЗ, следует проводить лечение и коррекцию всех существующих ФР ССЗ в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Оценку ССР следует проводить после изменений противоревматической терапии (инициирования ГИБП, БПВП или других препаратов), которые могут вызвать выраженное увеличение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) или модифицировать другие кардиоваскулярные ФР ССЗ [53, 54].

Рекомендация 3. *Оценка риска ССЗ при РА, АС или ПсА должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями, следует использовать шкалу SCORE, если национальные рекомендации отсутствуют (уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С–D, без изменений, уровень согласованности мнений 8,7).*

В настоящее время отсутствуют доказательства в отношении преимущества существующих моделей прогнозирования риска ССЗ, специфичных для конкретного заболевания, и оценки индивидуального риска у пациентов с РА. В связи с этим оценку ССР проводят в соответствии с общими рекомендациями для населения. В последнее время определены несколько новых, специфических для РА факторов, связанных с повышенным риском ССЗ, но остается неясным, будут ли они значимо и экономически эффективно улучшать прогнозирование риска ССЗ у пациентов с РА.

Рекомендация 4. *Общий ХС (ОХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) следует использовать при оценке риска ССЗ при РА, АС и ПсА. Концентрацию липидов в сыворотке следует измерять при стабильной активности болезни или ремиссии. Допустимо измерение уровня липидов не натощак (изменена, уровень доказательности 3, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,8).*

Взаимосвязь между уровнями липидов в сыворотке и риском ССЗ при РА является нелинейной и потенциально «парадоксальной». Пациенты с РА и высокой активностью заболевания обычно имеют более низкие уровни ОХС и ХС ЛПНП в крови по сравнению с общей популяцией, в то время как риск ССЗ повышен [53, 55, 56]. При РА также наблюдаются снижение концентрации ХС ЛПВП и повышение уровня триглицеридов по сравнению с их уровнем у здоровых лиц [57, 58]. Подавление активности болезни оказывает влияние на липидный профиль крови. Применение ингибиторов ФНО α и БПВП (в основном МТ) ассоциируется с увеличением концентрации ОХС, ХС ЛПНП и, в большей степени, ХС ЛПВП, что улучшает отношение ОХС/ХС ЛПВП [57–65]. В исследованиях сообщалось о положительном эффекте РТМ, тоцилизумаба и тофацитиниба на показатели липидного спектра крови [47, 66–72]. Однако общий эффект лечения этими препаратами проявляется в увеличении уровней липидов крови без изменений отношения ОХС/ХС ЛПВП [57, 68–72]. ГИБП способствуют более выраженному увеличению содержания липидов и липопротеидов крови по сравнению с БПВП. Тем не менее показано улучшение антиатерогенных свойств ХС ЛПВП на фоне терапии ГИБП [66, 67].

Статины эффективны для снижения уровней атерогенных липидов и липопротеидов у пациентов, получавших тоцилизумаб или тофацитиниб [71–73]. Ранее было показано, что отношение ОХС/ХС ЛПВП является лучшим предиктором риска ССЗ при РА, чем отдельные липидные показатели [74]. С практической точки зрения, как ОХС, так и ХС ЛПВП могут использоваться в онлайн-калькуляторах. Поскольку показатели липидного спектра крови могут быть модифицированы активностью болезни и противовоспалительной терапией, оценку липидного профиля крови предпочтительно проводить, когда пациент имеет стабильную активность заболевания или находится в ремиссии. Наконец, измерение ОХС и ХС ЛПВП можно проводить не натощак, как отмечено в Европейских рекомендациях кардиологов [6].

Рекомендация 5. *Модели прогнозирования риска ССЗ должны быть адаптированы для пациентов с РА с коэффициентом умножения 1,5, если это еще не включено в алгоритм оценки риска (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 7,5).*

Калькулятор риска SCORE рекомендуется для прогнозирования риска ССЗ среди общей популяции [75]. Однако модели прогнозирования риска ССЗ, разработанные для общей популяции, не включают нетрадиционные кардиоваскулярные ФР. В связи со сказанным, если эти модели применяются у пациентов с РА, существует вероятность недооценки будущих ССО. Действительно, несколько моделей прогнозирования ССЗ неточно предсказывают кардиоваскулярный риск у пациентов с РА [7, 76, 77]. В рекомендациях EULAR 2009 г. для определения кардиоваскулярного риска был предложен коэффициент умножения 1,5 к расчетному общему риску ССЗ, если пациенты имели два из перечисленных критериев: продолжительность за-

болезня >10 лет, позитивность по РФ или АЦЦП и наличие внесуставных проявлений [3]. Доказано, что применение этого коэффициента не позволяет адекватно реклассифицировать пациентов [8, 78]. Кроме того, QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm (QRISK) 2 (модель прогнозирования риска ССЗ включает РА как ФР с коэффициентом умножения 1,4 для всех пациентов) [79], как правило, переоценивает риск ССЗ у пациентов с РА. Основываясь на последних эпидемиологических данных, рабочая группа EULAR по-прежнему рекомендует адаптировать общие алгоритмы риска ССЗ (за исключением QRISK 2, в которой коэффициент умножения является неотъемлемой частью алгоритма) с коэффициентом умножения 1,5 для всех пациентов с РА. В отличие от рекомендаций 2009 г., наличие определенных РА-специфичных критериев не обязательно для применения поправочного коэффициента, так как доказано, что увеличение кардиоваскулярного риска наблюдается уже при раннем РА и при отсутствии внесуставных проявлений [80, 81]. Это делает оценку риска ССЗ у пациентов с РА более легкой и, следовательно, более целесообразной в повседневной клинической практике. Поскольку не было получено убедительных доказательств относительно точного риска ССЗ при АС и ПсА, рабочая группа не включила коэффициент умножения для этих заболеваний.

Рекомендация 6. Скрининг бессимптомных АТБ с использованием дуплексного сканирования сонных артерий можно рассматривать как часть оценки риска ССЗ у пациентов с РА (новая, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С–D, уровень согласованности мнений 5, 7).

У пациентов с РА наличие АТБ в сонных артериях ассоциировано с увеличением риска острого коронарного синдрома (ОКС): частота ОКС составила 1,1 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,6–1,7) на 100 пациенто-лет для больных РА без АТБ в сонных артериях и 4,3 (95% ДИ 2,9–6,3) на 100 пациенто-лет для больных с двусторонними АТБ [49, 82]. Сочетание РА-специфичных и традиционных кардиоваскулярных ФР ассоциируется с наличием атеросклероза в сонных артериях [83], а длительность и активность заболевания влияют на размер и нестабильность АТБ при РА [84, 85].

ESC рекомендует проведение скрининга атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском ССЗ. В этих рекомендациях аутоиммунные заболевания (РА, системная красная волчанка и псориаз) признаны заболеваниями с повышенным кардиоваскулярным риском [6]. Использование дуплексного сканирования сонных артерий позволяет реклассифицировать значительную часть пациентов с РА в более высокую группу риска ССЗ [86]. Таким образом, в связи с высокой претестовой вероятностью выявления АТБ сонных артерий у пациентов с РА и клинической важности их выявления (определяет инициацию терапии статинами) проведение дуплексного сканирования сонных артерий крайне целесообразно для оценки риска ССЗ.

Рекомендация 7. Рекомендации в отношении образа жизни должны подчеркивать преимущества здорового питания, регулярных физических упражнений и прекращения курения (изменена, уровень доказательности 3, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 9, 8).

В рекомендациях 2009 г. роль питания или физических упражнений в профилактике ССЗ не обсуждалась [3]. Гиподинамия распространена у пациентов с РА и ассоциируется с неблагоприятным кардиоваскулярным профилем [87]. В настоящее время существуют данные о положительных

эффектах лечебной физкультуры на ССЗ при РА, по крайней мере, в краткосрочной и среднесрочной перспективе [88, 89]. В эпидемиологических исследованиях, проводимых в общей популяции, а также при РА, показано, что регулярная физическая активность способствует снижению уровня С-реактивного белка [88, 90], улучшению микроциркуляции и снижению кардиоваскулярного риска [89].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, бобовых и зерновых культур, содержит меньше красного мяса и больше рыбы по сравнению с обычными западными диетами. Оливковое или растительное масло является основным источником потребления жиров. Показано, что эта диета связана с уменьшением частоты ССЗ у населения в целом [91]. При РА положительный эффект средиземноморской диеты может быть опосредован ее влиянием на активность болезни [92]. Доказательств воздействия диетических изменений на риск ССЗ у пациентов с ХВА нет. Поэтому рабочая группа EULAR рекомендует соблюдать принципы здорового питания, как в общей популяции. Важным остается вопрос о том, как следует пропагандировать здоровый образ жизни для пациентов с ХВА. Очевидно, что эта область нуждается в проведении дальнейших исследований.

Рекомендация 8. Профилактика ССЗ должна проводиться в соответствии с национальными рекомендациями для РА, АС или ПсА; антигипертензивные средства и статины могут использоваться, как и в общей популяции (изменена, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С–D, уровень согласованности мнений 9, 2).

АГ является одним из основных модифицируемых ФР ССЗ при ХВА [93]. У пациентов с РА диагностика АГ проводится недостаточно, а лечение гипотензивными препаратами не всегда эффективно. При коррекции АГ и гиперлипидемии отсутствуют доказательства того, что целевые уровни АД и липидов должны отличаться у пациентов с ХВА по сравнению с общей популяцией. При выборе антигипертензивной терапии используются все основные классы препаратов и нередко необходимо назначение комбинированной терапии. В связи с отсутствием доказательств превосходства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II перед другими классами гипотензивных препаратов, полученных в крупных РКИ при лечении АГ у пациентов с РА, предыдущие рекомендации по предпочтительному использованию этих классов препаратов были опущены.

В ряде исследований проведена оценка эффективности статинов у пациентов с РА, где продемонстрировано уменьшение числа случаев заболеваемости и смертности, обусловленных ССЗ. При этом частота неблагоприятных реакций у пациентов с РА, получающих статины, не отличалась от таковой у лиц, не имеющих РА [94–98]. Можно предположить, что применение статинов, обладающих плеiotропными свойствами, в сочетании с противоревматической терапией может приводить к еще большему снижению риска ССЗ, что требует дальнейших исследований [99, 100].

В последнее время обсуждаются вопросы, связанные с взаимодействием одновременного применения статинов и РТМ. В нескольких доклинических исследованиях было обнаружено неблагоприятное воздействие статинов на эффективность РТМ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [101, 102]. При РА доказательства негативного влияния статинов на эффективность РТМ отсутствуют [103, 104].

Рекомендация 9. НПВП при РА и ПсА следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов с документированным ССЗ или при наличии ФР ССЗ (изменена, уровень доказательности 2a–3, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 8,9).

В рекомендациях 2009 г. указано, что НПВП следует использовать с осторожностью у пациентов с РА и ПсА, в некоторых случаях их назначение противопоказано [3, 105, 106]. В последнее время появились новые данные о роли ингибиторов циклооксигеназы 2 и неселективных НПВП (н-НПВП) в увеличении кардиоваскулярного риска. По данным метаанализа, н-НПВП и коксибы оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при РА и ПсА [35]. Имеются данные о том, что НПВП могут увеличивать риск ССЗ у пациентов с РА в меньшей степени по сравнению с общей популяцией. Отсутствуют данные о безопасности применения НПВП у пациентов с ХВА с уже существующими ССЗ. По имеющимся в настоящий момент сведениям, напроксен обладает наиболее безопасным профилем кардиоваскулярного риска [35, 37]. Диклофенак противопоказан пациентам с установленной сердечной недостаточностью (класс II–IV по NYHA), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий или цереброваскулярным заболеванием, а новые данные подтверждают аналогичные ограничения на использование ибупрофена [105, 106].

Для контроля боли и скованности препаратами первой линии при АС являются НПВП (рекомендации ASAS/EULAR), необходима индивидуальная оценка соотношения «риска» и «пользы» при назначении НПВП пациентам с АС, имеющим ССЗ [107].

Рекомендация 10. ГК: при длительном лечении необходимо минимизировать дозу ГК, рекомендуется снижение дозы при низкой активности болезни или ремиссии; следует регулярно оценивать необходимость продолжения терапии ГК (без изменений, уровень доказательности 3–4, сила рекомендации С, уровень согласованности мнений 9,5).

В проведенных исследованиях имеются противоречивые данные: с одной стороны, ГК быстро и эффективно

уменьшают воспаление при РА, с другой – увеличивают риск ССЗ. Доказан дозозависимый эффект ГК на повышение вероятности развития ССО в группе больных с воспалительными артритами [36, 108, 109]. Длительное применение ГК приводит к увеличению риска смертности. Не существует убедительных доказательств долгосрочного воздействия низких доз ГК на ССО при РА. Несмотря на благоприятные эффекты, обусловленные снижением активности РА при использовании ГК, они могут оказывать негативное влияние на риск ССЗ. Рекомендуется использовать минимально возможные дозы и минимально короткий срок приема ГК у больных РА, что соответствует рекомендациям EULAR по применению ГК [33].

Заключение

В целом, уровень согласованности мнений (LOA) при создании этих рекомендаций был очень высоким, за исключением рекомендаций 5 (LOA – 7,5) и 6 (LOA – 5,7). Как и в 2009 г., в большинстве рекомендаций уровень доказательности был умеренным. Обновленная версия рекомендаций EULAR по профилактике ССЗ у пациентов с РА и другими формами ХВА в 2015–2016 гг. подтверждает и расширяет доказательства повышенного риска ССЗ при всех ХВА, усиливает необходимость своевременной профилактики ССЗ у данной категории пациентов [110]. Поскольку эти рекомендации основаны на общеевропейском консенсусе, есть основания полагать, что они будут способствовать профилактике ССО и смертности в повседневной клинической практике.

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. Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1395-400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
2. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929-34. doi: 10.1136/ard.2010.143396
3. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
4. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
7. Arts EE, Popa C, den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:668-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204024
8. Gomez-Vaquero C, Corrales A, Zacarias A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R91. doi: 10.1186/ar4271
9. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
10. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013;80:29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005

11. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1296-301. doi: 10.1002/acr.22296
12. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:45-52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243
13. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1920-5. doi: 10.1136/ard.2009.122226
14. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191
15. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1182-9. doi: 10.1002/art.30277
16. Exarchou S, Lie E, Lindström U, et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1466-72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207688
17. Chou CH, Lin MC, Peng CL, et al. A nationwide population-based retrospective cohort study: increased risk of acute coronary syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:132-6. doi: 10.3109/03009742.2013.822097
18. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:203-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147
19. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:551-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.007
20. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:579-81. doi: 10.1136/ard.2009.110593
21. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1165-8. doi: 10.1136/ard.2009.116178
22. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
23. Resorlu H, Akbal A, Resorlu M, et al. Epicardial adipose tissue thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:295-9. doi: 10.1007/s10067-014-2568-4
24. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillo JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-65. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c10773
25. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:38-41. doi: 10.3109/03009740903096101
26. Forsblad-d'Elia H, Wallberg H, Klingberg E, et al. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:237. doi: 10.1186/1471-2474-14-237
27. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):12-29. doi: 10.1111/jdv.12163
28. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis – a single-center study from the UK. *J Rheumatol*. 2010;37:2141-4. doi: 10.3899/jrheum.100034
29. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
30. Gulati AM, Semb AG, Rollefstad S, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:819-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206824
31. Edson-Heredia E, Zhu B, Lefevre C, et al. Prevalence and incidence rates of cardiovascular, autoimmune, and other diseases in patients with psoriatic or psoriatic arthritis: a retrospective study using Clinical Practice Research Datalink. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:955-63. doi: 10.1111/jdv.12742
32. Costa L, Caso F, D'Elia L, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol*. 2012;31:711-5. doi: 10.1007/s10067-011-1892-1
33. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1905-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
34. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
35. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
36. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;66:264-72. doi: 10.1002/art.38210
37. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013. Published Online First 8 June 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203137
38. Ajeganova S, Andersson ML, Frostegard J, et al. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40:1958-66. doi: 10.3899/jrheum.130365
39. Arts EE, Franssen J, den Broeder AA, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:998-1003. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204531
40. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206411
41. Zhang J, Chen L, Delzell E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715
42. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:522-9. doi: 10.1002/acr.20371
43. Chatterjee S, Sarkate P, Ghosh S, et al. Early, structured disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy reduces cardiovascular risk in rheumatoid arthritis – a single centre study using non-biologic drugs. *J Assoc Physicians India*. 2013;61:531-4.
44. Desai RJ, Rao JK, Hansen RA, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor treatment and the risk of incident cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *J Rheumatol*. 2014;41:2129-36. doi: 10.3899/jrheum.131464
45. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054

46. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, et al. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:69-75. doi: 10.2147/BTT.S39182
47. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1
48. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169-71. doi: 10.3899/jrheum.110340
49. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, et al. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis – an inception cohort study. *J Rheumatol*. 2012;39:1146-54. doi: 10.3899/jrheum.111334
50. Vassilopoulos D, Gravas A, Vlachopoulos C, et al. Adalimumab decreases aortic stiffness independently of its effect in disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34:359-64. doi: 10.1007/s10067-014-2718-8
51. Vizzardi E, Cavazzana I, Sciatti E, et al. Evaluation of ascending aorta wall in rheumatoid arthritis by tissue and strain Doppler imaging during anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Clin Cardiol*. 2014;37:738-43. doi: 10.1002/clc.22332
52. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2012;126:2473-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410
53. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
54. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
55. Boyer JF, Bongard V, Cantagrel A, et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: results from a French multicenter cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:872-80. doi: 10.1002/acr.21623
56. Liao KP, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:2046-50. doi: 10.1002/acr.22091
57. De Groot L, Jager NA, Westra J, et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1257-61. doi: 10.1093/rheumatology/keu459
58. Filippatos TD, Derdemezis CS, Voulgari PV, et al. Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:169-75. doi: 10.3109/03009742.2012.745013
59. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1282-91. doi: 10.1002/acr.21693
60. Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxy-chloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1619-26. doi: 10.1002/acr.22341
61. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:161-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202089
62. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4 pii: e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
63. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1430-8. doi: 10.1002/art.37916
64. Rho YH, Oeser A, Chung CP, et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf*. 2009;2:34-40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x
65. Ronda N, Greco D, Adorni M, et al. New anti-atherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arch Drug Inf*. 2015;67:1155-64. doi: 10.1002/art.39039
66. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
67. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:560-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201228
68. Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267
69. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):93-101 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Interleukin-6 inhibition and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):93-101 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688593-101
70. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2016 Feb;31(2):202-7. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.202
71. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, et al. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:458-69. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
72. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:117-27. doi: 10.1002/art.38894
73. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013;229:174-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
74. Peters MJL, Voskuyl AE, Sattar N, et al. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1440-3. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02220.x
75. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012;19:403-88. doi: 10.1007/s12529-012-9242-5
76. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2012;110:420-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.044
77. Arts EE, Popa CD, den Broeder AA, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879

78. Corrales A, Parra JA, Gonzalez-Juanatey C, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1764-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203688
79. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ*. 2010;341:c6624. doi: 10.1136/bmj.c6624
80. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-9. doi: 10.1002/art.10419
81. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, et al. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R116. doi: 10.1186/ar2323
82. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1211-20. doi: 10.1002/art.30265
83. Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3413-23. doi: 10.1002/art.21397
84. Semb AG, Rollefstad S, Provan SA, et al. Carotid plaque characteristics and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:359-68. doi: 10.3899/jrheum.120621
85. Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapää-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33:373-9. doi: 10.1080/03009740410010308
86. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101
87. Hernandez-Hernandez V, Ferraz-Amaro I, Diaz-Gonzalez F. Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:722-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket422
88. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:748-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203291
89. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202075
90. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002;13:561-8. doi: 10.1097/00001648-200209000-00012
91. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303
92. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:208-14. doi: 10.1136/ard.62.3.208
93. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
94. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, et al. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:809-16. doi: 10.1002/acr.21643
95. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Systemic inflammation in patients with inflammatory joint diseases does not influence statin dose needed to obtain LDL cholesterol goal in cardiovascular prevention. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1544-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204636
96. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2836-46. doi: 10.1002/art.34524
97. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-induced carotid plaque regression in patients with inflammatory joint diseases: the rosuvastatin in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and other inflammatory joint diseases study. *Ann Rheum Dis*. 2015;67:1718-28. doi: 10.1002/art.39114
98. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0
99. Cojocaru L, Rusali AC, Suta C, et al. The role of simvastatin in the therapeutic approach of rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:326258. doi: 10.1155/2013/326258
100. Lv S, Liu Y, Zou Z, et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:69-76.
101. Cragg MS. The potential effect of statins on rituximab immunotherapy. *PLoS Med*. 2008;5:e77. doi: 10.1371/journal.pmed.0050077
102. Winiarska M, Bil J, Wilczek E, et al. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. *PLoS Med*. 2008;5:e64. doi: 10.1371/journal.pmed.0050064
103. Das S, Fernandez Matilla M, Dass S, et al. Statins do not influence clinical response and B cell depletion after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:463-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202454
104. Lehane PB, Lacey S, Hessey EW, et al. Effect of concomitant statins on rituximab efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1906-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205474
105. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001830.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
106. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
107. Van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1388-96. doi: 10.1093/rheumatology/kes066
108. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
109. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, de Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:68-75. doi: 10.1093/rheumatology/kes353
110. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775

Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124)

Насонов Е.Л.^{1,2}, Станислав М.Л.¹, Мазуров В.И.³, Черных Т.М.⁴, Сороцкая В.Н.⁵, Сальникова Т.С.⁵, Сайковский Р.С.⁶, Решетько О.В.⁷, Попова Т.А.⁸, Шмидт Е.И.⁹, Тюрин В.П.¹⁰, Шилкина Н.П.¹¹, Бокарев И.Н.¹², Каневская М.З.¹², Якушин С.С.¹³

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; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁵ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия; ⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия; ⁷ГУЗ «Саратовский областной госпиталь для ветеранов войн», Саратов, Россия; ⁸МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия; ⁹ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ¹⁰ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ¹¹ГУЗ ЯО «Клиническая больница №8», Ярославль, Россия; ¹²ГУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Еремешанцева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁴394066, Воро-

Цель исследования — оценить долгосрочную безопасность и эффективность терапии препаратом тоцилизумаб (ТЦЗ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) умеренной и высокой активности, завершивших основное исследование WA19926, а также частоту достижения стойкой безлекарственной ремиссии.

Материал и методы. Проведено открытое многоцентровое долгосрочное расширенное исследование III фазы с одной группой (ML28124), в которое включено 49 пациентов с ранним РА умеренной и высокой активности, в том числе 36 (73,5%) женщин и 13 (26,5%) мужчин, средний возраст 53,3±10,8 года. Все пациенты получили внутривенно инфузию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед на протяжении 104 нед (27 инфузий). Критерии оценки безопасности: частота и тяжесть всех нежелательных реакций (НР), серьезных нежелательных реакций (СНР) и НР, представляющих особый интерес; частота НР, приводящих к изменению дозы или прекращению участия в исследовании; частота возникновения клинически значимых лабораторных отклонений. Анализ эффективности (вторичные конечные точки) включал изменения в динамике индекса активности заболевания по 28 суставам, рассчитанного с использованием скорости оседания эритроцитов (DAS28-СОЭ) и упрощенного индекса активности болезни SDAI, числа болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧПС); число пациентов, достигших безлекарственной ремиссии; время до обострения РА у пациентов, достигших безлекарственной ремиссии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что общая частота развития НР составляет 69,4%, частота развития СНР — 10,2%; доля СНР составляла 6,9% от общего числа НР, НР «особого интереса» — 17,2% от общего числа НР. Более трети НР (35,6%) привели к изменению дозы, или прерыванию лечения, или полному прекращению терапии. Среди лабораторных клинически значимых отклонений от нормы выявлены отклонения в общем анализе крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, креатинин крови, глюкоза). Анализ результатов оценки эффективности показал, что основные показатели активности заболевания (DAS28-СОЭ, SDAI, ЧПС, ЧБС), снизились в ходе 104-недельного наблюдения по сравнению с исходным уровнем. Частота развития безлекарственной ремиссии составляла 71,4%; рецидива — 40,0% (медиана времени до рецидива равнялась 23 нед).

Полученные результаты свидетельствуют о приемлемом профиле безопасности ТЦЗ при долгосрочном лечении раннего РА и соответствуют результатам, полученным ранее.

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты; ранний ревматоидный артрит; ремиссия; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Мазуров ВИ и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ML28124). Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):280-285.

LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS OF MODERATE OR HIGH ACTIVITY (RESULTS OF PHASE III MULTICENTER EXTENSION CLINICAL STUDY ML28124)

Nasonov E.L.^{1,2}, Stanislav M.L.¹, Mazurov V.I.³, Chernykh T.M.⁴, Sorotskaya V.N.⁵, Salmnikova T.S.⁵, Saikovskiy R.S.⁶, Reshet'ko O.V.⁷, Popova T.A.⁸, Shmidt E.I.⁹, Tyurin V.P.¹⁰, Shilkina N.P.¹¹, Bokarev I.N.¹², Kanevskaya M.Z.¹², Yakushin S.S.¹³

Objective: to assess the long-term safety and efficiency of tocilizumab (TCZ) therapy in patients with early rheumatoid arthritis (RA) of moderate and high activity, who have completed the basic WA19926 study, as well as the rate of sustained drug-free remission.

Subjects and methods. A long-term open-label multicenter Phase III extension study (ML28124) was conducted using a group of 49 patients (36 (73.5%) women and 13 (26.5%) men; mean age 53.3±10.8 years) with early RA of moderate and high activity. All the patients received an intravenous infusion of TCZ 8 mg/kg every 4 weeks for 104 weeks (a total of 27 infusions). The safety assessment criteria were the rate and severity of all adverse events (AE), serious AE (SAE), and AE of particular interest; the rate of AE causing drug dosage changes or withdrawal from the study; the frequency of clinically significant laboratory abnormalities. The analysis of efficiency (secondary end points) included changes of DAS8, which was calculated using erythrocyte sedimentation rate (ESR) (DAS28-ESR) and SDAI, the of tender joint count (TJC) and swollen joint count (SJC), the number of patients who had achieved drug-free remission; and the time to a RA exacerbation in patients who had achieved non-drug remission.

неж, Московский проспект, 151; *300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а; *115682, Москва, Ореховый бульвар, 28; *410002 г. Саратов, ул. Соборная, 22; *620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; *119049, Москва, Ленинский проспект, 8; *105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; *150030, Ярославль, Суздальское шоссе, 39; *129327, Москва, ул. Ленская, 15; *390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

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; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁴Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁵Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia; ⁶Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia; ⁷Saratov Regional Hospital for War Veterans, Saratov, Russia; ⁸City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia; ⁹N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹⁰N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹¹Clinical Hospital Eight, Yaroslavl, Russia; ¹²A.K. Erameshantsev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹³Academician I.P. Pavlov Rязан State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rязан, Russia; ¹⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁵Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ¹⁶41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ¹⁷151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ¹⁸1a, Yablochkov St., Tula 300053; ¹⁹28, Orekhovyi Boulevard, Moscow 115682; ²⁰22, Sobornaya St., Saratov, Russia 410002; ²¹189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²²8, Leninsky Prospect, Moscow 119049; ²³70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow 105203; ²⁴39, Suzdalskoe Shosse, Yaroslavl 150030; ²⁵15, Lenskaya St., Moscow 129327; ²⁶19, Vysokovoltная St., Rязан 390026

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@iramn.ru

Поступила 16.04.18

Results and discussion. The total rate of AE was found to be 69.4%; that of SAE was 10.2%; SAE were 6.9% of the total number of AE; AE of particular interest were 17.2% of the total number of AE. More than one-third (35.6%) of the AE caused drug dose changes or therapy discontinuation or complete cessation. The laboratory clinically significant abnormalities included those in complete blood cell counts (blood alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total and direct bilirubin, creatinine, and glucose). The evaluation efficiency analysis showed that the main disease activity measures (DAS28-ESR, SDAI, SJC, and TJC) decreased at 104-week follow-up versus at baseline. The rate of drug-free remission was 71.4%; that of recurrence was 40.0% (the median time to recurrence was 23 weeks). The findings suggest that the safety profile of TCZ is acceptable in the long-term treatment of early RA and correspond to earlier results.

Keywords: disease-modifying antirheumatic drugs; early rheumatoid arthritis; remission; interleukin 6; tocilizumab.

For reference: Nasonov EL, Stanislav ML, Mazurov VI, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with early rheumatoid arthritis of moderate or high activity (results of Phase III multicenter extension clinical study ML28124). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):280-285 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-280-285

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии быстро приводит к инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Центральное место в развитии хронического воспаления при РА занимают «провоспалительные» цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1 и др., подавление активности, синтеза или внутриклеточной сигнализации которых с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или низкомолекулярных «таргетных» препаратов рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [3–6]. Гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие активность ИЛ6 за счет взаимодействия с рецепторами ИЛ6, – тоцилизумаб (ТЦЗ; актемра®, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) – относятся к числу наиболее эффективных и относительно безопасных препаратов, применяющихся при фармакотерапии РА [3, 7–9]. В 2009 г. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) в параллельных группах (WA19926, исследование FUNCTION) были оценены эффективность и безопасность внутривенной (в/в) формы ТЦЗ в качестве монотерапии и в комбинации с метотрексатом (MT) у пациентов с ранним РА (n=1162) умеренной и тяжелой степени тяжести [10–12]. Напомним, что в рамках этого исследования пациенты были рандомизированы на 4 группы: монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг в/в каждые 4 нед) + плацебо (ПЛ) – группа А; ТЦЗ (8 мг/кг в/в каждые 4 нед) в комбинации с MT (7,5–20 мг/нед) – группа В; ТЦЗ (4 мг/кг) + MT (7,5–20 мг/нед) – группа С; MT (7,5–20 мг/нед) + ПЛ – группа D. Пациенты групп С и D, не достигшие ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6), через 52 нед исследования получали ТЦЗ (8 мг/кг). Длительность исследования составила 104 нед. Установлено, что у пациентов, получавших

комбинированную терапию ТЦЗ (8 мг/кг) и MT, ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6) сохранялась в течение всего периода исследования почти у половины пациентов (49,3–47,6%), а у пациентов, получавших монотерапию MT, добавление к ней ТЦЗ (8 мг/кг) привело к увеличению частоты ремиссии с 20,2% (52 нед) до 50,1% (104 нед). Длительное лечение ТЦЗ (как в виде монотерапии, так и в комбинации с MT) ассоциировалось с подавлением прогрессирования деструкции суставов и не сопровождалось увеличением частоты нежелательных реакций (НР) [12].

В рамках программы изучения эффективности и безопасности ТЦЗ при раннем РА было проведено открытое многоцентровое расширенное исследование III фазы (ML28124) [13], в которое были включены пациенты, завершившие участие в исследовании WA19926. Целью исследования было оценить длительную безопасность и эффективность терапии ТЦЗ у пациентов с ранним РА и частоту и «стойкость» ремиссии после отмены ТЦЗ

Материал и методы

Открытое многоцентровое длительное расширенное исследование III фазы (ML28124) проводилось на базе 12 аккредитованных медицинских центров на территории Российской Федерации в период с мая 2012 г. по июнь 2015 г. и соответствовало принципам Хельсинкской декларации ВОЗ (2008). Из 50 человек, прошедших скрининг, в исследование были включены 49 пациентов: 36 (73,5%) женщин и 13 (26,5%) мужчин, средний возраст – 53,3±10,8 года; 43 пациента завершили исследование и 6 (12,2%) пациентов преждевременно прекратили участие в исследовании: четверо – по причине отзыва согласия, один – по причине НР (туберкулеза) и один – из-за низкой приверженности протоколу. Общая характеристика 49 пациентов, которые получили хотя бы одну инфузию ТЦЗ («Чугай Фарма Мануфактуринг Ко., Лтд») в дозе 8 мг/кг, представлена в табл. 1. Первый визит проводили через 4 нед

(но не позднее 12 нед) после последней инфузии ТЦЗ в основном исследовании. Допускалось дополнительное применение пациентами сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а из соображений безопасности доза ТЦЗ могла быть скорректирована в меньшую сторону.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики индекса активности заболевания DAS28-СОЭ и упрощенного индекса активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) [14]. Специально анализировалось число пациентов, сохранивших ремиссию (DAS28-СОЭ <2,6 и/или SDAI ≤3,3) в течение 12 нед после прекращения лечения ТЦЗ, а также время до обострения заболевания после отмены ТЦЗ.

Таблица 1 Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	36 (73,5)
Мужчины, n (%)	13 (26,5)
Возраст, годы	53,3±10,8
DAS28-СОЭ	3,8±1,4
SDAI	21,5±25,3
ЧПС (из 28)	4,1±6,2
ЧБС	6,8±6,6
Интенсивность боли по мнению пациента по ВАШ, мм	34,4±20,6
Общая оценка тяжести состояния пациентом по ВАШ, мм	35,5±23,7

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

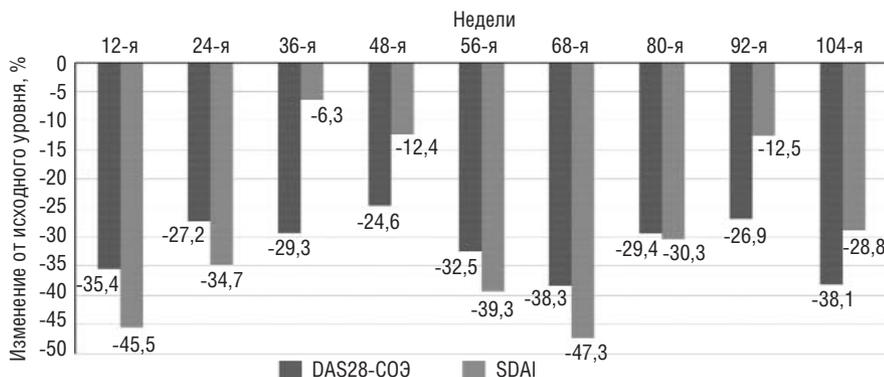


Рис. 1. Динамика DAS28-СОЭ и SDAI по сравнению с исходными значениями в течение исследования

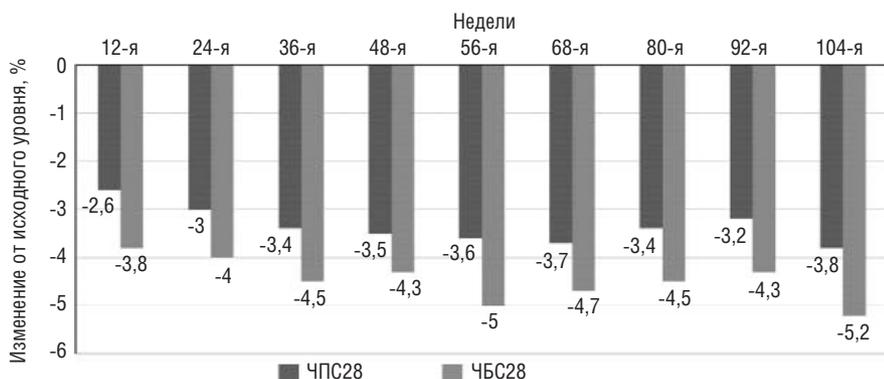


Рис. 2. Динамика ЧПС и ЧБС по сравнению с исходными значениями в течение исследования, %

Всем больным проводилось стандартное лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимические показатели, маркеры вирусов гепатита В, С и ВИЧ. Клиническое и лабораторное обследование проводилось непосредственно перед началом терапии и затем через каждые 4 нед в течение всего исследования.

Безопасность терапии ТЦЗ оценивалась на основании исследования частоты и тяжести клинических и лабораторных НР, серьезных НР (СНР), приводящих к изменению дозы или отмене ТЦЗ.

В статистический анализ вошли все пациенты, которые получили по крайней мере одну инфузию ТЦЗ. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США), рассчитывали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (δ), медиану [25-й; 75-й перцентили]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (в процентах) частотами. Различия считались статистически значимыми при уровне доверительной вероятности p<0,05. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ²-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента.

Результаты

В период исследования средний индекс активности заболевания DAS28-СОЭ снизился с 3,8±1,4 до 2,3±0,9, среднее значение индекса SDAI снизилось от 21,5±25,3 до 7,3±6,2 (рис. 1). ЧПС снизилось с 4,1±6,2 до 0,5±1,3, динамика ЧБС была аналогичной ЧПС (рис. 2). Ремиссия (DAS28-СОЭ <2,6 и/или SDAI ≤3,3) во время двух последовательных визитов (каждые 12 нед) после прекращения терапии ТЦЗ имела место у 35 из 49 пациентов (71,4%). Обострение заболевания развилось у 14 из 49 пациентов (40,0%). Медиана времени до развития рецидива составила 23 нед.

За все время исследования зарегистрировано 87 НР у 34 из 49 (69,4%) пациентов. В большинстве случаев НР были слабой степени выраженности: 57 (65,5%), и только одно НР (1,1%) было тяжелым. В ходе исследования степень тяжести трех НР (повышение активности аланин-аминотрансферазы – АЛТ, нейтропения, паронихии) повысилась от слабой до умеренной. Всего 21 (24,1%) НР признана связанной с лечением ТЦЗ, 13 – сочтены возможно связанными и 8 – вероятно связанными; 61 (70,1%) НР расценивались как не связанные и 5 (5,7%) НР – как сомнительно связанные с препаратом. Почти все НР – 77 (88,5%) – разрешились без последствий; 9 (10,3%)

НР не разрешились, и одно НР (1,1%) разрешилось с последствиями. Потребовали лечения 51 (58,6%) НР. Наиболее часто выявлялись следующие НР (>5% пациентов; табл. 2): нарушения со стороны крови и лимфатической системы – нейтропения (6,1%); инфекционные и паразитарные заболевания – бронхит (8,2%); лабораторные и инструментальные данные – повышение активности АЛТ (10,2%) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ; 6,1%); нарушения со стороны обмена веществ и питания – дислипидемия (6,1%); нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – бронхит (8,2%), инфекция верхних отделов дыхательных путей (18,4%). К НР, связанным (возможно или вероятно) с ТЦЗ, отнесены: лейкопения (n=3), нейтропения (n=5), тромбоцитопения (n=1), бронхит (n=1), назофарингит (n=1), ринит (n=1), фарингит (n=1), повышение активности АЛТ (n=1), повышение активности АСТ (n=1), повышение уровня креатинина (n=1), гиперлипидемия (n=3), инфекция верхних отделов дыхательных путей (n=1), паронихий (n=1), пятнистая сыпь (n=1). Выявлено 6 случаев СНР (6,9% от общего числа НР), развившиеся у 5 (10,2%) пациентов: по одному случаю острого холецистита, аритмии, гипертензии, гипертонического криза, абсцесса нижней челюсти, пневмонии. Случаев смерти и беременности не зарегистрировано. Было зарегистрировано 5 (5,7%) НР, представляющих «особый интерес»: серьезные инфекции (два случая положительного теста на туберкулез, два случая туберкулеза и один случай пневмонии), изменения показателей функции печени – 10 (11,5%): 6 случаев повышения активности АЛТ и 4 случая повышения активности АСТ. НР, приводящие к изменению дозы или прекращению участия в исследовании: 30 явлений (34,5%) привели к изменению дозы или прерыванию лечения и одно НР (1,1%) – к полному прекращению терапии (туберкулез).

Среди клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови от нормы, зарегистрированных за время наблюдения, отмечались отклонения числа лейкоцитов (по одному случаю на 12, 48, 68, 92-й неделях и два случая на 104-й неделе), нейтрофилов (по одному случаю на 4, 12, 36, 48, 68-й неделях и по два случая на 92-й и 104-й неделях), эозинофилов (по одному случаю на 36-й и 48-й неделях и 10 – на 68-й неделе), тромбоцитов (по одному случаю на 8, 12, 48, 92-й неделях), моноцитов (один случай на 68-й неделе). Среди клинически значимых отклонений показателей общего анализа крови от нормы, зарегистрированных за время наблюдения, отмечались отклонения со стороны АЛТ (по одному случаю во время исходного визита, на 12, 36, 48-й неделях и два случая на 68-й неделе), АСТ (по одному случаю во время исходного визита, на 12-й и 68-й неделях), общего билирубина (один случай на 68-й неделе), прямого билирубина (один случай на 68-й неделе), креатинина крови (один случай на 56-й неделе), глюкозы (по одному случаю на 56, 68, 80, 92, 104-й неделях). При оценке липидного профиля отмечалась тенденция к небольшому увеличению уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и общего холестерина. В общем анализе мочи отмечалась тенденция к повышению количества лейкоцитов в моче – среднее значение от 1,15 до 0,6 в поле зрения (п/зр), – и эритроцитов в моче – среднее значение от 0,3 до 1,98 в п/зр. При оценке электрокардиограммы в качестве клинически значимого отклонения отмечалась только тахикардия у двух пациентов (на

56-й неделе). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отклонения были выявлены у двух пациентов при скрининге (4,5%) и также у двух пациентов (4,4%) на 52-й неделе.

Таблица 2 НР у пациентов, получающих терапию ТЦЗ

НР*	Число, n (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	5 (10,2)
эозинофилия	1 (2,0)
лейкопения	2 (4,1)
нейтропения	3 (6,1)
тромбоцитопения	1 (2,0)
Нарушения со стороны сердца	1 (2,0)
аритмия	1 (2,0)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (2,0)
тошнота	0
фарингит	2 (4,1)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	1 (2,0)
острый холецистит	1 (2,0)
Инфекционные и паразитарные заболевания	10 (20,4)
бронхит	4 (8,2)
грипп	1 (2,0)
назофарингит	2 (4,1)
ротовой герпес	1 (2,0)
ринит	1 (2,0)
туберкулез	2 (4,1)
Лабораторные и инструментальные данные	7 (14,3)
повышение уровня АЛТ	5 (10,2)
повышение уровня АСТ	3 (6,1)
повышение уровня креатинина крови	1 (2,0)
положительный тест на туберкулез	2 (4,1)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	6 (12,2)
дислипидемия	3 (6,1)
гиперлипидемия	2 (4,1)
сахарный диабет 2-го типа	2 (4,1)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	2 (4,1)
абсцесс нижней челюсти	1 (2,0)
ревматоидный артрит	1 (2,0)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (2,0)
головная боль	1 (2,0)
нарушения психики	2 (4,1)
паническая атака	1 (2,0)
психотическое расстройство	1 (2,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	3 (6,1)
камень мочевыводящих путей	1 (2,0)
почечная колика	1 (2,0)
нарушение функции почек	1 (2,0)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	14 (28,6)
бронхит	4 (8,2)
фарингит	2 (4,1)
пневмония	1 (2,0)
тонзиллит	1 (2,0)
инфекция верхних отделов дыхательных путей	9 (18,4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	6 (12,2)
ангионевротический отек	1 (2,0)
простой герпес	1 (2,0)
опоясывающий герпес	1 (2,0)
паронихий	1 (2,0)
зуд	1 (2,0)
пятнистая сыпь	1 (2,0)
Нарушения со стороны сосудов	4 (8,2)
геморрой	1 (2,0)
гипертензия	2 (4,1)
гипертонический криз	1 (2,0)

Таблица 3 Частота развития ремиссии после отмены ТЦЗ при РА

Ссылки	Тип исследования	Число больных	Критерии прерывания лечения	Результаты
L. Aguilar-Lozano et al. [19]	Открытое	45	DAS28 \leq 2,6	Частота обострения через 1 год – 24/45 (56%); стойкая ремиссия – 20/45 (44%)
T.W. Huizinga et al. [20]	РКИ (ACT-RAY)	238	DAS28 \leq 2,6 в течение 3 мес	Частота обострения – 200/238 (84%)
T. Iwamoto et al. [21]	Открытое	40	DAS28 \leq 2,6	Частота обострения – 16/40 (40%)
N. Nishimoto et al. [22]	Открытое (DREAM)	187	DAS28 \leq 3,2	Частота ремиссии – 17/187 (9%); частота низкой активности – 25/187 (13%)
N. van Herwaarden et al. [23]	Открытое	22	DAS28 \leq 3,2	Частота ремиссии: 17/22 (77%) через 3 мес; 11/20 (55%) через 6 мес
J.R. Maneiro et al. [24]*	Открытое	64	DAS28 \leq 2,6 (при раннем РА); DAS28 \leq 3,2 (при развернутом РА)	Частота обострения: 5/51 (10%) через 6 мес; 11/36 (31%) через 12 мес и 12/27 (45%) через 18 мес
Собственные данные	Открытое	48	DAS28 \leq 2,6	Частота ремиссии – 71,4%; частота обострения – 40%

Примечание. * – наряду с ТЦЗ пациенты получали ингибиторы ФНО или абатацепт.

Антитела к ТЦЗ выявлены у одного из 46 (2,2%) пациентов в начале и у трех из 44 (4,5%) пациентов в конце исследования, уровень ТЦЗ в сыворотке крови составил $18,1 \pm 53,8$ и $18,3 \pm 19,8$ мкг/мл соответственно.

Обсуждение

ТЦЗ, в том числе в комбинации с МТ, рассматривается как эффективный и относительно безопасный метод лечения раннего РА в рамках современной стратегии лечения РА («Лечение до достижения цели»; Treat to Target), который не уступает по эффективности комбинированной терапии БПВП и служит препаратом выбора для монотерапии при плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) [15, 16]. Однако выбор оптимальной тактики применения ТЦЗ при РА является предметом дискуссий, поскольку, несмотря на хороший профиль безопасности ТЦЗ, на фоне лечения могут развиваться НР: инфекции (особенно кожи и мягких тканей), гиперхолестеринемия, транзиторное снижение нейтрофилов и повышение уровней печеночных ферментов (особенно в сочетании с МТ), что стимулирует дальнейшие исследования в этом направлении [17].

Представленные данные суммируют результаты открытого многоцентрового (12 центров Российской Федерации) долгосрочного расширенного исследования III фазы (FUNCTION) и свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемом профиле безопасности ТЦЗ при долгосрочном применении (104 нед) у пациентов с ранним РА умеренной и высокой активности, удовлетворительной безопасности терапии ТЦЗ. В целом эффективность и спектр НР, в том числе СНР, соответствуют таковым в базовом исследовании FUNCTION [11, 12]; это свидетельствует об отсутствии развития «отсроченных» НР, что подтверждает его приемлемую долгосрочную безопасность.

Полученные нами данные о частоте выявления антител к ТЦЗ (2,2–4,5%) соответствуют материалам G.R. Burmester и соавт. [18], хотя и несколько превышают их данные. По данным этих исследователей, основанным на анализе материалов 13 РПКИ (n=8974), включавших пациентов, которые получали подкожные и внутривенные инфузии ТЦЗ, частота обнаружения антилекарственных антител составляет 1,2–1,5%, не зависит от типа те-

рапии (монотерапия МТ или комбинированная терапия ТЦЗ и МТ) и не влияет на фармакокинетику ТЦЗ, общую безопасность или развитие НР (анафилаксия, гиперчувствительность, инъекционные реакции), а также эффективность терапии.

Особый интерес представляют данные о высокой частоте сохранения ремиссии после отмены ТЦЗ, которая составила 71,4%, что выше, чем в исследованиях других авторов (табл. 3). Проблема оптимизации терапии ГИБП после достижения ремиссии и в целом возможность сохранения ремиссии после отмены ГИБП при РА является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии [25, 26]. По данным мета-анализов, частота ремиссии после отмены ГИБП варьирует в очень широких пределах, а клинические и лабораторные «предикторы» возможности отмены ГИБП в настоящее время не разработаны. Вероятно, высокая частота ремиссии после отмены ТЦЗ и длительный период времени до обострения (23 нед), которые имели место у 40% пациентов, связаны с тем, что в наше исследование вошли пациенты с ранним РА и, вероятно, оптимальной терапией другими БПВП (в первую очередь МТ) после отмены ТЦЗ [27]. Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования результаты могут быть использованы для дальнейшего анализа применения ТЦЗ и улучшения безопасности и эффективности лечения пациентов с ранним РА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось по протоколу №ML28124.

Спонсоры

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария). Спонсор обеспечил работу исполнителя, но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Благодарность

Авторы выражают благодарность медицинским писателям из компании Science Files за помощь в подготовке публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p. (In Russ.)].
- Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280-309. doi: 10.1124/pr.114.009639
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug 1. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
- Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, et al. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018 Mar 3. doi: 10.1007/s40744-018-0102-x
- Scott LJ. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77:1865-79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7
- A Study of Tocilizumab as Monotherapy and in Combination With Methotrexate Versus Methotrexate in Patients With Early Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis – Tabular View – ClinicalTrials.gov [цитируется по 15 ноябрь 2017 г.]. Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01007435>
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
- Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1279-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210561
- A Long-Term Extension Study of WA19926 on the Safety of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants With Early Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Доступно по ссылке: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655381>
- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Teitsma XM, Marijnissen AK, Bijlsma JW, et al. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):211. doi: 10.1186/s13075-016-1108-9
- Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
- Burmester GR, Choy E, Kivitz A, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1078-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210297
- Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1069-73. doi: 10.3899/jrheum.121427
- Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
- Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1576-81. doi: 10.1002/acr.22303
- Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
- Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, van der Maas A, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):390-4.
- Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, et al. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1059-63. doi: 10.1007/s00296-013-2839-4
- Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
- Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, et al. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):1-24. doi: 10.1007/s40744-017-0055-5
- Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S19-S21.

Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом

Князева Л.А.¹, Дамьянов Н.², Князева Л.И.¹, Мещерина Н.С.¹, Горяйнов И.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;
²Кафедра внутренней медицины Белградского университета, Институт ревматологии, Белград, Сербия
¹305041, Курск, ул. К. Маркса, 3;
²Сербия, Белград

¹Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; ²Institute of Rheumatology, Belgrade University School of Medicine
¹3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia;
²Belgrade, Serbia

Контакты: Лариса Александровна Князева;
kafedra_n1@bk.ru

Contact: Larisa Knyazeva;
kafedra_n1@bk.ru

Поступила 24.04.18

Цель исследования – оценить влияние голимумаба на систему трансмембранных молекул лиганда рецептора активации ядерного фактора каппа В (RANKL)/остеопротегерин (ОПГ) и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 36 больных РА, рандомизированных на две группы по длительности заболевания (менее или более двух лет). Исследовалось содержание в сыворотке крови ОПГ, RANKL. Выполнялись двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, контурный анализ пульсовой волны до и после 52 нед лечения голимумабом (ГЛМ).

Результаты и обсуждение. У больных 1-й группы содержание ОПГ в сыворотке крови было в среднем в 3,6 раза выше, чем в контроле ($p=0,005$), и в 2,1 раза выше, чем у больных 2-й группы ($p=0,01$). У пациентов 2-й группы концентрация RANKL была в 9 раз выше контрольной ($p=0,001$) и на 30,6% выше, чем в 1-й группе ($p=0,01$). У обследованных больных обнаружены признаки субклинического поражения магистральных артерий [увеличение индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI)], прогрессирующего с увеличением длительности РА. После терапии ГЛМ содержание в сыворотке крови ОПГ и RANKL у больных 1-й группы уменьшилось в 2,1 раза ($p<0,001$) и в 1,7 раза ($p<0,01$) соответственно. Во 2-й группе уровень RANKL снизился на 32,2% ($p<0,01$) при отсутствии достоверных изменений содержания ОПГ. Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных 1-й группы после лечения ГЛМ не отличались от значений контроля; во 2-й группе выявлено достоверное снижение индексов AIp в среднем в 1,8 раза ($p<0,01$), SI в 1,2 раза ($p<0,01$) и RI в 1,6 раза ($p<0,01$).

Заключение. Терапия ГЛМ у больных РА сопровождается уменьшением дисбаланса в системе трансмембранных молекул RANKL и ОПГ и оказывает вазопротективное действие на крупные сосуды эластического типа (снижение AIp и SI) и на мелкие артерии мышечного типа (снижение RI).

Ключевые слова: артериальная ригидность; голимумаб; контурный анализ пульсовой волны; остеопротегерин; ревматоидный артрит; RANKL.

Для ссылки: Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):286-292.

EFFECT OF GOLIMUMAB ON IMMUNOLOGICAL MARKERS FOR BONE METABOLISM AND ON ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Knyazeva L.A.¹, Damjanov N.², Knyazeva L.I.¹, Meshcherina N.S.¹, Goryainov I.I.¹

Objective: to evaluate the effect of golimumab (GLM) on the receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) transmembrane molecular system and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Thirty-six patients with RA were examined and randomized into 2 groups based on disease duration (less than or more than 2 years). The serum levels of OPG, and RANKL, were investigated. Dual-energy X-ray absorptiometry and pulse wave contour analysis were performed before and 52 weeks after GLM treatment.

Results and discussion. Group 1 patients demonstrated increased serum OPG levels that were on average 3.6 times higher than in the controls ($p=0,005$) and 2.1 times higher than in Group 2 ($p=0,01$). In Group 2 patients, the RANKL concentration was 9-fold higher than that in the controls ($p=0,001$) and 30.6% higher than in Group 1 ($p=0,01$). The examinees were found to be diagnosed with subclinical damage to the great arteries (increases in augmentation index (AIp), stiffness index (SI), and reflection (RI) index), which progressed with a longer RA duration. After GLM treatment, serum OPG and RANKL levels decreased in Group 1 patients by 2.1- ($p<0,001$) and 1.7-fold ($p<0,01$), respectively. In Group 2, the level of RANKL dropped by 32.2% ($p<0,01$), without significant OPG concentration changes. After GLM treatment, the pulse wave contour analysis parameters in Group 1 did not differ from those in the controls; Group 2 showed significant decreases in AIp by an average of 1.8 times ($p<0,01$), in SI by 1.2 times ($p<0,01$), and in RI by 1.6 times ($p<0,01$).

Conclusion. GLM treatment in RA patients is accompanied by a lower imbalance in the RANKL/OPG transmembrane molecular system and exerts a vasoprotective effect on the large elastic vessels (reductions in AIp and SI) and small muscular arteries (a decrease in RI).

Keywords: arterial stiffness; golimumab; pulse wave contour analysis; osteoprotegerin; rheumatoid arthritis; RANKL.

For reference: Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):286-292 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-286-292

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим заболеванием, характеризующимся системным воспалением и приводя-

щим к формированию костных эрозий с прогрессированием функциональной недостаточности суставов и развитием вторичного

остеопороза (ОП) [1]. Социальные потери и экономические затраты при РА значительно возрастают при развитии коморбидной кардиоваскулярной патологии, которая обусловлена атеросклеротическим поражением артериального русла у данной категории больных, и оказывают негативное влияние на качество жизни и прогноз. Сложившаяся ситуация определяет актуальность исследований по изучению механизмов формирования сердечно-сосудистой патологии при РА. В настоящее время одним из наиболее обсуждаемых аспектов этой проблемы является возможная связь нарушений костного метаболизма и поражения сосудистой стенки [2].

Работы последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с ОП имеет место более высокий кардиоваскулярный риск (КВР), чем у лиц со здоровой костной тканью, и дают основание предполагать наличие корреляции между ОП и атеросклерозом [3, 4] как параллельно протекающими деструктивными процессами в двух тканях с развитием фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [5] и повышением риска переломов костей. В пользу данной гипотезы свидетельствует обнаружение в артериальной стенке ряда белков – регуляторов процессов костеобразования и костной резорбции. Кроме того, в атеросклеротической бляшке выявлена экспрессия медиаторов костеобразования, структурных белков костной ткани, лиганд-рецепторной системы «рецептор активации ядерного фактора каппа В / лиганд рецептора активации ядерного фактора каппа В / остеопротегерин» (RANK/RANKL/ОПГ) [6]. Несколько проведенных исследований установили важную роль данной цитокиновой системы в атерогенезе [7] и ОП [8], продемонстрировав, что активация RANKL и его связывание с RANK потенцируют активность остеокластов и костную резорбцию с формированием кальцификации сосудов.

Кальцификация кровеносных сосудов позиционируется в настоящее время как активный процесс, регулируемый клетками, связанный с оссификацией, и рассматривается в качестве общего фактора сердечно-сосудистого риска, в 3–4 раза увеличивающего смертность и являющегося предиктором коронарной болезни сердца [9]. Развитие кальцификации сосудов снижает эластичность стенки артерий и повышает смертность при артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда, инфаркте миокарда (ИМ), аортальном стенозе [10]. При этом надо отметить дискуссионность механизмов участия системы RANK/RANKL/ОПГ в атерогенезе и повышении КВР при РА, что во многом определяется иницирующим периодом этого направления исследований, преобладанием в основном экспериментальных данных о возможной общности механизмов атерогенеза и ОП, клинические аспекты в основном рассмотрены у больных сахарным диабетом (СД), ОП при новообразованиях костей [11,12].

В связи с обсуждаемой связующей ролью системы RANK/RANKL/ОПГ в патогенезе ОП и атеросклероза при РА представляет интерес оценка влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли α ($\text{ФНО}\alpha$), на механизмы развития и прогрессирования субклинического поражения артериального русла. Данная группа ГИБП представляет наибольший интерес, поскольку патогенетическая роль $\text{ФНО}\alpha$ в процессах

костного ремоделирования при РА, реализуемая за счет усиления RANKL-зависимого остеокластогенеза, не вызывает сомнений [13]. Полагают, что терапия ингибиторами $\text{ФНО}\alpha$ способствует предотвращению системной резорбции кости у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК) и массы кости [14], оказывает корригирующее влияние на маркеры метаболизма костной ткани [15, 16]. При этом подчеркивается, что в настоящее время практически отсутствуют результаты исследований, позволяющие оценить непосредственное действие ингибиторов $\text{ФНО}\alpha$ на сосудистое ремоделирование через призму системы RANK/RANKL/ОПГ при РА [17]. Наименее изученным с позиций влияния на систему RANK/RANKL/ОПГ и жесткость сосудистой стенки остается голимумаб (ГЛМ), в связи с чем выполнение данной работы позволит наиболее полно охарактеризовать терапевтический потенциал препарата, разработать дифференцированный подход в стратегии контроля КВР у больных РА, влиять на прогноз.

Цель исследования – оценить влияние ГЛМ на систему трансмембранных молекул RANKL/ОПГ и артериальную ригидность у больных РА.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом КГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

В исследовании приняли участие 36 больных с серонегативным по ревматоидному фактору / антителам / к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) вариантом РА без кардиоваскулярной патологии. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или критериям ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г.

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

Все больные РА были разделены на две группы: в первой длительность заболевания была менее 2 лет ($n=16$); во второй – более 2 лет ($n=20$; табл. 1).

У всех пациентов имел место неэффективность предшествовавшей терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами: метотрексат полу-

чали 22 (61,1%), сульфасалазин – 2 (5,5%), лефлуномид – 12 (33,4%) больных. Кроме того, 20 (55,5%) пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 13 (36,1%) – ГК. Все больные РА, включенные в исследование, не получали ранее ГИБП.

У 13 (36,1%) больных имел место отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейный анамнез; при оценке по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА, в соответствии с рекомендациями EULAR и Клиническими рекомендациями по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими артритами суммарный КВР был умеренным (n=23) или низким (n=13; <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec20.pdf>).

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА: медиана возраста – 38,8 [31,6; 46,7] года, 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин.

В ходе исследования у больных РА иммуноферментным методом оценивали уровень IgM РФ и АЦЦП (ORGenTec Diagnostika, Германия). Содержание трансмембранных белков – ОПГ и RANKL – в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа (Bender Med Systems и Biomedica, Австрия).

Всем больным была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) на аппарате CHALLENGER Optima Series (производитель – DMS, Франция; Ver. 1.7.6) с оценкой МПК и Т-критерия в проксимальном отделе бедра.

Исследование регионарной артериальной жесткости включало оценку контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подго-

товке испытуемого и процедуре проведения тестов [18]. Протокол исследования: контурный анализ пульсовой волны проводился в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном положении сидя с неподвижными кистями рук с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI – stiffness index), индекс отражения (RI – reflection index), индекс аугментации (AIp – augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (SPa – Systolic Pressure Aortic – prognosis).

Всем больным назначали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц.

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

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica Base для Windows, версия 6.0 (StatSoft, США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение или медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили] при распределении, отличном от нормального. Данные для качественных показателей представлены в виде абсолютных частот и в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп).

Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали р=0,05.

Результаты и обсуждение

Содержание RANKL и ОПГ в сыворотке крови больных РА было достоверно выше, чем в контроле (р=0,001). В 1-й группе уровень ОПГ был в среднем в 3,6 раза выше, чем в контроле (2,3 [2,0; 4,2] пмоль/л; р=0,005) и в 2,1 раза выше, чем у больных 2-й группы (4,2 [3,8; 7,7] пмоль/л; р=0,01). Концентрация RANKL у пациентов 2-й группы более чем в 9 раз превышала значение

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=20)	p
Возраст, годы	39,4 [31,6; 49,1]	34,5 [28,1; 48,5]	0,052
Курение, п	6	4	0,4
Длительность РА, мес	16,8 [10,9; 22,3]	17,4 [12,6; 20,9]	0,16
ЧБС28	13,8 [12,3; 17,1]	12,7 [10,1; 16,3]	0,32
ЧПС28	13,1 [10,2; 15,9]	12,8 [9,8; 14,6]	0,8
Боль по ВАШ, мм	59,2 [51,8; 68,1]	61,3 [48,0; 66,9]	0,22
Утренняя скованность, мин	91,6 [86,4; 142,3]	99,8 [76,81; 128,10]	0,69
DAS28, баллы	4,4 [4,1; 5,2]	4,2 [3,8; 4,8]	0,84
СОЭ, мм/ч	41,3 [28,3; 48,4]	34,9 [31,6; 48,8]	0,39
СРБ, мг/л	17,1 [15,3; 27,4]	16,9 [13,9; 28,1]	0,44
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюкеру: I/II/III/IV, п	1/10/5/0	0/12/8/0	0,56
Функциональный класс: I/II/III/IV, п	1/14/1/0	2/16/2/0	0,4
МПК проксимального участка бедренной кости	0,602 [0,557; 0,687]	0,567 [0,521; 0,717]	0,38
Т-критерий проксимального участка бедренной кости	-2,17 [-1,53; -2,62]	-2,25 [-1,78; -2,71]	0,45

Примечание. Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

контроля (0,18 [0,06; 0,26] пмоль/л; $p=0,001$) и на 30,6% – его уровень у больных 1-й группы (1,1 [0,9; 1,4] пмоль/л; $p=0,01$).

Во 2-й группе величина RANKL/ОПГ составила $0,29 \pm 0,04$ и в 1,6 раза ($p=0,03$) превышала соответствующее значение в 1-й группе.

Корреляционный анализ выявил наличие положительных связей сывороточного уровня RANKL с длительностью РА ($r=0,53$; $p=0,05$), величиной Т-критерия проксимального участка бедренной кости и МПК проксимального участка бедренной кости ($r=0,63$; $p=0,004$ и $r=0,55$; $p=0,001$ соответственно). Отношение RANKL/ОПГ коррелировало с Т-критерием проксимального участка бедренной кости ($r=0,68$; $p=0,001$). Отмечалась также обратная зависимость между содержанием ОПГ и Т-критерием проксимального участка бедренной кости ($r=0,62$; $p=0,01$).

Таким образом, проведенные исследования выявили изменения в системе трансмембранных молекул RANKL/ОПГ у больных РА, что может быть связано с активностью паннуса, клетки которого обладают способностью к агрессивному росту и являются продуцентами целого ряда провоспалительных медиаторов, прежде всего ФНО α , интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, факторов роста, потенцирующих гиперэкспрессию RANKL [14]. В свою очередь ОПГ, продуцируемый остеобластами, является естественным антагонистом RANKL, препятствующим его взаимодействию с RANK, в результате чего разрушение костей остеокластами тормозится [5]. Поэтому выявленное в нашем исследовании преимущественное увеличение в сыворотке крови содержания ОПГ на ранних стадиях РА можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на нивелирование активности RANKL. В то же время у больных с длительным анамнезом заболевания выявлено преобладание гиперпродукции RANKL, что вызывает сдвиг соотношения RANKL/ОПГ в сторону RANKL и указывает на прогрессирование процессов костной деструкции. Полагают также, что высокий уровень RANKL приводит к повышению соотношения RANKL/ОПГ, направляя гладкомышечные клетки сосудов по пути остеобластической дифференциации [5].

Известно, что данные цитокины не только экспрессируются в костном мозге и определяют дифференциацию предшественников остеокластов в остеокласты [19], но также продуцируются атеросклеротической бляшкой [11]. Кроме того, в наблюдательном исследовании было показано, что повышение уровня ОПГ ассоциировалось с развитием и тяжестью коронарной и цереброваскулярной болезни, периферическим атеросклерозом, регистрировалось у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), коронарными бляшками и бляшками в сонных артериях [20]. Кроме того, ОПГ обсуждается как предиктор роста бляшки у женщин в общей популяции [6]; авторы полагают, что уровень ОПГ может быть новым маркером для скрининга КВР. Однако су-

ществует и другое мнение об участии ОПГ в атерогенезе: подчеркивается, что его роль как маркера КВР может быть не связана с содержанием его как медиатора, а определяется значимостью в качестве маркера активности системы RANK/RANKL/ОПГ. В связи с этим ОПГ можно сравнить с СРБ, отражающим активность воспаления [21]. Вместе с тем К. Caidahl и соавт. [22] показали, что RANK/RANKL играет важную роль в инициации кальцификации сосудов, а ОПГ ее ингибирует. Однако W. Lieb и соавт. [23] не обнаружили достоверной связи между уровнем RANKL и КВР. Более того, генетически обусловленное снижение уровня ОПГ у мышей свидетельствует об антиатерогенном влиянии, что противоречит данным других исследователей. Таким образом, можно предположить, что ОПГ, обсуждаемый в качестве маркера КВР, не является важным медиатором атеросклероза, но может быть стабильным маркером механизмов, вовлеченных в атерогенез.

Приведенные результаты исследований по оценке значимости системы RANK/RANKL/ОПГ в качестве одного из механизмов поражения сосудистого русла при РА достаточно противоречивы и указывают на необходимость дальнейшего рассмотрения этой проблемы. В последние годы особое внимание уделяется определению артериальной жесткости, которая является интегральным показателем КВР [24]. Нами также проведено комплексное исследование регионарной жесткости сосудов эластического и мышечного типа.

У всех больных РА в сравнении с контролем наблюдалось статистически значимое повышение индекса A ρ , который имел положительные значения и нарастал по мере увеличения длительности заболевания (табл. 2). При этом значения A ρ у больных 2-й группы были в среднем в 1,6 раза выше, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,036$).

Определение индекса SI также выявило его повышение у всех больных РА по сравнению с контролем при отсутствии статистически значимых различий в сравниваемых группах. Следует отметить, что данный параметр отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн (СРПВ) по крупным резистивным сосудам (в первую очередь по аорте), которая возрастает с увеличением их жесткости. При этом необходимо подчеркнуть, что у обследованных нами больных РА увели-

Таблица 2 Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль (n=26)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=20)	Значение p
	1	2	3	
A ρ , %	-12,1 [6,8; -18,6]	9,8 [15,7; -2,15]	14,45 [6,1; 17,5]	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,036$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,1 [7,4; 9,1]	8,5 [8,1; 9,4]	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,068$
R ρ , %	25,6 [20,8; 36,9]	29,9 [21,8; 35,1]	45,7 [39,5; 54,3]	$p_{1-2}=0,068$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
SPa, мм рт. ст.	118 [105; 123]	125 [121; 130]	122 [118; 130]	$p_{1-2}=0,61$ $p_{1-3}=0,584$ $p_{2-3}=0,383$

Примечание. * – результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

чение индекса SI не зависело от показателя Spa, отражающего уровень артериального давления в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах, поскольку не имело статистически значимых межгрупповых отличий.

При анализе индекса RI, который отражает тонус мелких мышечных артерий и определяет наличие спазма, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ, установлено его увеличение у больных 2-й группы в среднем в 1,7 раза ($p=0,01$) по сравнению с контролем и в 1,5 раза ($p=0,04$) – по сравнению с показателем 1-й группы.

Выявлено наличие прямых корреляционных связей длительности РА с индексами APr и SI ($r=0,53$; $p=0,01$ и $r=0,49$; $p=0,04$ соответственно), что отражает вклад активности и длительности заболевания в процессы повышения ригидности сосудистой стенки при РА.

С учетом обсуждаемой в настоящее время индикаторной роли соотношения RANKL/ОПГ в процессах кальцификации сосудистой стенки [11] проведена оценка его взаимосвязи с параметрами контурного анализа пульсовой волны. Проведенный корреляционный анализ при внесении «поправки» на длительность заболевания показал наличие более значимых связей содержания RANKL с индексами APr и SI ($r=0,54$; $p<0,01$ и $r=0,58$; $p<0,001$ соответственно); а также уровня ОПГ в сыворотке крови с индексами APr и SI ($r=-0,46$; $p<0,05$ и $r=-0,63$; $p<0,001$ соответственно). Кроме того, индексы APr, SI, RI коррелировали с величиной T-критерия проксимального участка бедренной кости ($r=0,52$; $p=0,01$; $r=0,58$; $p=0,001$ и $r=0,48$; $p=0,01$ соответственно) и МПК проксимального участка бедренной кости ($r=0,58$; $p=0,001$; $r=0,62$; $p=0,01$ и $r=0,44$; $p=0,01$ соответственно), что отражает значение тяжести течения заболевания и выраженности ремоделирования костной ткани в процессах повышения ригидности сосудистой стенки при РА.

Известно, что ОПГ экспрессируется на остеобластах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках меди артерий и вен, клетках сердца, почек, печени и является специфическим рецептором – «ловушкой» для RANKL [25], ингибирует его эффекты, предотвращает развитие остеокластов и резорбции костной ткани [26]. В свою

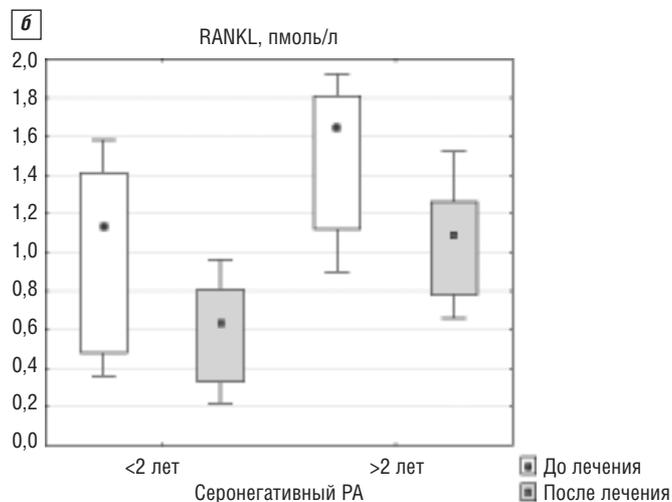
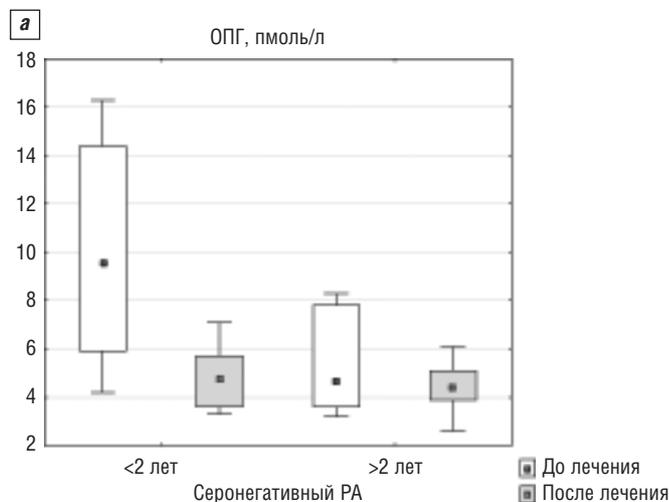
очередь высокий системный уровень RANKL препятствует его взаимодействию со своим рецептором RANK, что способствует остеобластической деформации гладкомышечных клеток сосудов с ускоренной минерализацией матрикса и формированием в дальнейшем кальцификации меди артерий [11]. При этом специфический рецептор – «ловушка» для RANKL, ОПГ подавляет остеобластическую дифференциацию гладкомышечных клеток. ОПГ, функционально – рецептор–«ловушка», блокирующий связь между RANK и его лигандом RANKL, приводит к угнетению его активности и предотвращению потери костной массы. Полученные факты позволяют предполагать наличие центральных патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие параллельно протекающих процессов ОП с потерей костной массы, отложением в сосудах веществ костной ткани и прогрессированием патологической жесткости артериального русла при РА. Вероятно, эти данные следует учитывать при разработке методов коррекции выявленных нарушений.

Терапия ГЛМ при РА сопровождалась значимым снижением DAS28 начиная с 6-й недели лечения; к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR) было достигнуто у 97,3% больных ($n=35$), хороший эффект был выявлен у 44,5% ($n=16$), удовлетворительный – у 52,8% пациентов ($n=19$), отсутствие эффекта зарегистрировано в одном случае (2,7%), низкая активность заболевания отмечалась у 14 (38,8%), а ремиссия – у 17 (42,7%) больных.

После 52 нед терапии ГЛМ уровень ОПГ в сыворотке крови больных 1-й группы снизился в 2,1 раза ($p<0,001$), при этом он оставался выше контрольного в среднем на 39,1% ($p<0,01$; см. рисунок). Статистически значимого изменения сывороточного содержания ОПГ во 2-й группе больных после проведенного лечения не отмечалось.

Концентрация RANKL в сыворотке крови больных 1-й группы уменьшилась в 1,7 раза ($p<0,01$), но оставалась в 4 раза выше контрольной ($p<0,001$), во 2-й группе отмечено снижение уровня RANKL после лечения в сравнении с исходным на 32,2% ($p<0,01$).

Изменение параметров контурного анализа пульсовой волны у больных 1-й группы после терапии ГЛМ ха-



Концентрация ОПГ (а) и RANKL (б) в сыворотке крови больных РА на фоне терапии ГЛМ

ктеризовалось снижением индексов APr, SI, RI в среднем на 38,1% ($p < 0,01$), 13,2% ($p < 0,01$), 15,4% ($p < 0,01$) соответственно; достигнутая их величина статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. У больных 2-й группы после лечения ГЛМ было выявлено уменьшение индексов APr, SI, RI в среднем в 1,8 раза ($p < 0,01$), в 1,2 раза ($p < 0,01$) и в 1,6 раза ($p < 0,01$) соответственно, при этом значений контроля данные показатели не достигали ($p < 0,05$ для всех).

Выявленные нами после терапии ГЛМ изменения у больных РА без клинических признаков ССЗ свидетельствуют об улучшении эластических свойств сосудистого русла, что потенциально связано со снижением КВР.

При этом следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день сведения, касающиеся влияния ГЛМ на КВР, крайне немногочисленны и противоречивы. Так, эффекты ГЛМ на липидный спектр и маркеры воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ6, ИЛ8, молекулы адгезии и васкулоэндотелиальный фактор роста) были изучены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях GO-BEFORE и GO-FORWARD [27]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных РА, получавших комбинацию ГЛМ и метотрексата, несмотря на некоторое увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), APr, как правило, оставался стабильным, наблюдались благоприятные изменения в субфракции ЛПНП и положительная динамика в концентрации воспалительных маркеров. При этом авторы подчеркивают, что, хотя лечение РА и может улучшить маркеры ССЗ, для оценки влияния ГЛМ на КВР необходимы долгосрочные исследования с большим числом больных [27].

Кроме того, в исследованиях GO-BEFORE, GO-FORWARD, а также GO-AFTER после 52 нед комбинированной терапии ГЛМ и метотрексатом также были получены чрезвычайно переменные и разнонаправленные изменения толщины комплекса интима–медиа, отмечалась некоторая тенденция к ее увеличению [28]. В то же время в другой работе продемонстрированы неубедительные доказательства влияния длительной терапии ГЛМ на толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, также не было обнаружено увеличения или снижения числа значимых кардиоваскулярных событий [29].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ГЛМ, наряду с противовоспалительным действием, обладает антирезорбтивным (купирование дисбаланса в системе трансмембранных молекул RANK/RANKL/ОПГ) и вазопротективным эффектами на крупные сосуды эластического типа (снижение APr и SI) и на мелкие артерии мышечного типа (снижение RI). Достигнутое уменьшение признаков субклинического поражения артериального русла под влиянием терапии ГЛМ потенциально связано со снижением КВР на фоне контроля хронического воспаления при РА, что открывает перспективы для профилактики ССЗ, улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356-61. doi: 10.1038/nature01661
2. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005 Nov;1(11):47-54. doi: 10.1038/ncprheum0036
3. Alissa EM, Alnahdi WA, Alama N, et al. Bone mineral density and cardiovascular risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease. *Bonekey Rep*. 2015 Nov 11;4:758. doi: 10.1038/bonekey.2015.127
4. Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):e0154740. doi: 10.1371/journal.pone.0154740
5. Долженко АТ, Сагаловски С. Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии. Современная ревматология. 2016;10(2):56-63 [Dolzhenko AT, Sagalovsky S. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis: current concepts and future direction treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-56-63
6. Demer LL, Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22):2938-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161
7. Lutgens SP, Cleutjens KB, Daemen MJ, Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J*. 2007;21(12):3029-41. doi: 10.1096/fj.06-7924com
8. Langdahl BL. New treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2015;1(1):4-21. doi: 10.1016/j.afos.2015.07.007
9. Periard D, Folly A, Meyer MA, et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures. *Rev Med Suisse*. 2010;6(271):2200-3 (In French).
10. Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015;209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052
11. Ndiip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/ОПГ signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabetes*. 2011 Aug;60(8):2187-96. doi: 10.2337/db10-1220. Epub 2011 Jun 9.
12. Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Зуев АА, Кушлинский НЕ. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/ОПГ и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии. 2015;2(3):51-9 [Gershtein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinskii NE. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Uspekhi Molekulyarnoi Onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2015;2(3):51-9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
13. Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669-77 [Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;52(6):669-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-669-677

14. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495-9. doi: 10.1136/ard.2005.044198
15. Perpetuo IP, Caetano-Lopes J, Rodrigues AM, et al. Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2690402. doi: 10.1155/2017/2690402
16. Aguilar Del Rey FJ, Garcia Portales R, Haro Liger M, et al. Effect of tumour necrosis factor α blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases. *Med Clin (Barc).* 2016 Jul 15;147(2):56-62. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.029
17. Князева ЛА, Мещерина НС. Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):666-70 [Knyazeva LA, Meshcherina NS. Effect of infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):666-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-666-70
18. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. *Мир измерений.* 2008;(6):74-82 [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular zabolevaniy. *World Measurements.* 2008;(6):74-82 (In Russ.)].
19. Van Tuyl LHD, Voskuyl AE, Boers M, et al. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1623-8. doi: 10.1136/ard.2009.121764
20. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease, and mortality in a general population: the Tromsø Study. *J Thromb Haemostatic.* 2011;9(4):638-44. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04222.x
21. Van Compenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):321-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033
22. Caidahl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1684-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208843
23. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1849-54. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199661
24. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
25. Labovsky V, Vallone VB, Martinez LM, et al. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, stromal cell-derived factor-1 and their receptors in epithelial metastatic breast cancer cell lines. *Cancer Cell Internat.* 2012;12(1):29. doi: 10.1186/1475-2867-12-29
26. Nelson CA, Warren JT, Wang MW, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor. *Structure.* 2012;20(11):1971-82. doi: 10.1016/j.str.2012.08.030
27. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):161-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202089
28. Bathon J, Wasko MC, Kirkham B, et al. Golimumab and cardiovascular disease: carotid artery ultrasound evaluation and cardiovascular adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:464.
29. Wasko MC, Hsia EC, Kirkham B, et al. Effect of Golimumab on Carotid Atherosclerotic Disease Measures and Cardiovascular Events in Inflammatory Arthritides. *J Clin Rheumatol.* 2014 Jan;20(1):1-10. doi: 10.1097/RHU.0000000000000053

Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2

Лила А.М.¹, Мазуров В.И.², Зоннова Е.В.³, Несмеянова О.Б.⁴, Плаксина Т.В.⁵, Кречикова Д.Г.⁶, Решетько О.В.⁷, Денисов Л.Н.¹, Гордеев И.Г.⁸, Покровская Т.Г.⁹, Антипова О.В.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Поварова Т.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Ушакова Е.Н.¹⁴, Сорока Н.Ф.¹⁵, Кундер Е.В.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁷, Черняева Е.В.¹⁷, Иванов Р.А.¹⁷, Пухтинская П.С.¹⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1», Новосибирск, Россия; ⁴ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁵ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁶НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ⁷ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ⁸ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; ⁹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; ¹⁰ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия; ¹¹БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II ОАО «РЖД», Саратов, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁶УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁷ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ⁴454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁵603126, Нижний

В статье представлены данные о клинической эффективности и профиле безопасности долгосрочного применения биоаналога инфликсимаба (ИНФ) BCD-055 в прямом сравнении с референтным препаратом ремикейд (РЕМ) в популяции пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы с участием 199 пациентов. Пациенты рандомизированы в две группы в соотношении 2:1 и получали BCD-055 или РЕМ в дозе 5 мг/кг в режиме 0–2–6–я неделя, затем каждую 8–ю неделю. Оценка проводилась на 14, 30 и 54-й неделях в популяции больных, получивших хотя бы одну дозу ИНФ, – ИТТ («Intent-to-treat»), а также на 54-й неделе в популяции пациентов, завершивших участие в исследовании согласно протоколу, – РР («per protocol»). Конечными точками эффективности были: доли пациентов, достигших ASAS20/ASAS40, динамика индексов BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и балла SF-36. Иммуногенность оценивалась по доле пациентов в каждой группе с выявленными связывающими (САТ) и нейтрализующими (НАТ) антителами к ИНФ. Анализ безопасности включал общую частоту нежелательных реакций (НР), в том числе соответствующих критериям серьезности (СНР) и имеющих 3–4-ю степень токсичности, а также число случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НР и СНР.

Результаты и обсуждение. В популяцию ИТТ включено 199 пациентов, в РР – 161 человек. Группы по доле выбывших и причинам выбытия статистически не различались. Достижение ASAS20/ASAS40 на 14, 30, 54-й неделях наблюдалось у сопоставимого числа пациентов ($p > 0,05$). На 54-й неделе доля пациентов, получивших терапию BCD-055 и РЕМ и достигших ASAS20, в популяции ИТТ составила 67,42 и 52,24% ($p = 0,053$), а в популяции РР – 80,91 и 68,63% ($p = 0,128$). Достижение ASAS40 в группах BCD-055 и препарата сравнения наблюдалось у 53,03 и 38,81% пациентов в популяции ИТТ ($p = 0,081$), у 63,64 и 50,98% лиц популяции РР ($p = 0,177$). Доля лиц с выявленными САТ и НАТ была сопоставима: в группе BCD-055 – 21,26 и 3,15% ($p = 0,920$), а в группе РЕМ – 20,63 и 6,35% ($p = 0,443$) соответственно. Установлено, что наличие НАТ не влияет на развитие терапевтического ответа. Частота выявления и профиль НР и СНР в обеих группах не различались, как и частота выбывания пациентов по причине НР. Большинство выявленных НР имели легкую и среднюю степень выраженности.

Заключение. При длительном применении у больных АС эффективность биоаналога ИНФ BCD-055 достоверно не отличалась от эффективности оригинального препарата РЕМ, профиль безопасности обоих препаратов был сопоставим.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инфликсимаб (ремикейд); биоаналог; BCD-055.

Для ссылки: Лила АМ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):293–301.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF THE INFLIXIMAB BIOSIMILAR BCD-055 AND REFERENCE INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF THE INTERNATIONAL MULTICENTER RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE III CLINICAL STUDY ASART-2

Lila A.M.¹, Mazurov V.I.², Zonova E.V.³, Nesmeyanova O.B.⁴, Plaksina T.V.⁵, Krechikova D.G.⁶, Reshetko O.V.⁷, Denisov L.N.¹, Gordeev I.G.⁸, Pokrovskaya T.G.⁹, Antipova O.V.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Povarova T.V.¹², Shesternya P.A.¹³, Ushakova E.N.¹⁴, Soroka N.F.¹⁵, Kunder E.V.¹⁶, Eremeeva A.V.¹⁷, Chernyaeva E.V.¹⁷, Ivanov R.A.¹⁷, Pukhtinskaya P.S.¹⁷

The paper gives data on the clinical efficiency and safety profile of long-term use of the infliximab (INF) biosimilar BCD-055 versus the reference drug Remicade® (REM) in a population of patients with active ankylosing spondylitis (AS).

Новгород, ул. Родионова, 190; *214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; †410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; †11539, Москва, ул. Вешняковская, 23; †308015, Белгород, ул. Победы, 85; †664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; †644111, Омск, ул. Березовая, 3; †410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; †660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; †190068 Санкт-Петербург, Большая Подъячская ул., 30А; †220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; †220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; †198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

[†]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

[†]I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [†]City Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; [†]Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

[†]N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; [†]Departmental Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; [†]Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; [†]O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

[†]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

[†]Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; [†]Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; [†]Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station OAO «RZhD», Saratov, Russia; [†]Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; [†]Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; [†]City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; [†]First City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus; [†]ZA0 «БИОКАД» Saint Petersburg, Russia

34А, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [†]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015;

[†]42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; [†]70, Vorovskiy St., Chelyabinsk 454076;

[†]190, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; [†]15, First Krasnoflotsky Lane, Smolensk 214025;

[†]1, Smirnovskoe Gorge, Saratov 410053; [†]23, Veshnyakovskaya St., Moscow 111539; [†]85, Pobeda St., Belgorod 308015; [†]118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046;

[†]3, Berezhovaya St., Omsk 644111; [†]7, First Stationsnyy Passage, Saratov 410004; [†]1, Partisan Zhelzelyak St., Krasnoyarsk 660022;

[†]30А, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint Petersburg 119068;

[†]8, Semashko St., Minsk 220045, Republic of Belarus;

[†]64, Nezavisimost Pr., Minsk 220013, Republic of Belarus;

[†]34А, Svyaz St., Strelnya Settlement, Saint Petersburg 198515

Контакты: Александр Михайлович Лила; amilla@mail.ru

Contact: Aleksandr Lila; amilla@mail.ru

Поступила 24.05.18

Subjects and methods. An international multicenter randomized double-blind Phase III clinical trial was conducted in 199 patients who were randomized into two groups in a 2:1 ratio and who received BCD-055 or REM at a dose of 5 mg/kg at 0, 2, and 6 weeks, then every 8 weeks. Efficiency assessment was made at 14, 30 and 54 weeks in patients who received at least one dose of INF [intent-to-treat (ITT)], as well as at 54 weeks in those who completed the study according to the Protocol (PP) (per protocol). The efficiency endpoints were the proportion of patients who had achieved ASAS20/ASAS40 responses; changes in BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, and SF-36 scores. Immunogenicity was assessed by the proportion of patients in each group with identified binding and neutralizing antibodies (BAbs and NAb) against INF. The safety analysis included the overall rate of adverse events (AEs), including those that met the respective criteria for serious AEs (SAEs), and grade 3–4 toxicity, as well as the number of cases of early termination of the study because of AEs and SAEs.

Results and discussion. The ITT population included 199 patients and the PP one consisted of 161 people. The groups were not statistically different in the rate of and reasons for patient withdrawal from the study. A comparable number of patients achieved ASAS20/ASAS40 responses at 14, 30, 54 weeks ($p \geq 0.05$). At 54 week, the proportion of patients who received BCD-055 and REM therapy and achieved an ASAS20 response was 67.42 and 52.24% in the ITT population ($p = 0.053$) and 80.91 and 68.63% in the PP population ($p = 0.128$). The BCD-055 and drug comparison groups achieved an ASAS40 response in 53.03 and 38.81% in the ITT population ($p = 0.081$) and in 63.64 and 50.98% in the PP one ($p = 0.177$). The proportion of persons with identified BAbs and NAb was comparable: 21.26 and 3.15% in the BCD-055 group ($p = 0.920$) and 20.63 and 6.35% in the group REM ($p = 0.443$), respectively. It was found that the presence of NAb did not affect the therapeutic response. Both groups did not differ in the detection rate and profile of AEs and SAEs or in the rate of patient withdrawal due to AEs. Most identified AEs were mild to moderate.

Conclusion. The efficacy of the INF biosimilar BCD-055 used long in patients with AS did not significantly differ from that of the original drug REM; the safety profile of both drugs was comparable.

Keywords: ankylosing spondylitis; infliximab (Remicade®); biosimilar; BCD-055.

For reference: Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind Phase III clinical study ASART-2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):293–301 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-293-301

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой тяжелое хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое относится к группе спондилоартритов и характеризуется обязательным вовлечением в патологический процесс позвоночника и/или крестцово-подвздошных суставов с потенциальным развитием анкилоза и частым поражением энтезисов и периферических суставов [1, 2]. АС является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний, преимущественно поражает мужчин молодого возраста и отличается высокой степенью инвалидизации [3, 4]. Согласно клиническим рекомендациям [5–7], раннее назначение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) при высокой активности заболевания обеспечивает максимальный клинический эффект и позволяет предотвратить функциональные нарушения и инвалидность. Группа препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) выступает важной терапевтической опцией для лечения пациентов с АС, демонстрируя свою эффективность как в рамках многочисленных клинических исследований, так и в реальной клинической практике уже в течение 15 лет. Одним из наиболее изученных и широко применяемых иФНО в терапии АС является инфликсимаб (ИНФ). В 2018 г. зарегистрирован российский биоаналог ИНФ VCD-055, разработанный отечественной компанией ЗАО «БИОКАД». Изучение VCD-055 проводилось в рамках доклинических испытаний

и клинических исследований (ASART-1, ASART-2, LIRA) в прямом сравнении с референтным препаратом ремикейд (РЕМ; ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия). На аналитическом и доклиническом этапах получены доказательства эквивалентности VCD-055 по физико-химическим, фармакокинетическим параметрам, функциональным характеристикам и токсичности. В ходе оценки клинической эффективности, безопасности и иммуногенности на чувствительных популяциях пациентов с АС и ревматоидным артритом продемонстрировано отсутствие различий с препаратом РЕМ [8]. Полученные данные позволили зарегистрировать препарат VCD-055 для медицинского применения на территории Российской Федерации.

Важность разработки и внедрения в клиническую практику биоаналогов продиктована необходимостью повышения доступности ГИБП [9]. С учетом сложности структуры ГИБП и производства с помощью биотехнологических методов с использованием живых клеток определены строгие требования к разработке и изучению биоаналогов моноклональных антител [10–14]. Для оценки качества биоаналога должен быть проведен многоуровневый анализ в обязательном прямом сравнении с референтным препаратом [9–19]. Подтверждение сопоставимой терапевтической эффективности биоаналога при сравнении с референтным препаратом при долгосрочном применении является важным параметром оценки [18, 19].

Материал и методы

План исследования и участники. Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы ASART-2 было проведено в 16 центрах России и Белоруссии. Целью исследования было установление не меньшей эффективности и равной безопасности BCD-055 в прямом сравнении с РЕМ в терапии больных активным АС. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика пациентов, первичные и вторичные конечные точки, критерии включения/невключения в исследование, а также результаты 30-недельной терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения изложены в предыдущей статье [8]. Проведен дополнительный анализ полученных данных, целью которого стала оценка эффективности, безопасности и иммуногенности на протяжении года лечения BCD-055 и препаратом сравнения. В настоящей публикации представлены результаты исследования после 54 нед терапии.

В ходе исследования оценивались следующие конечные точки эффективности: доля больных в каждой группе, достигших ASAS20/ASAS40, а также динамика баллов по BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и шкале оценки качества жизни SF-36 на этапе 14, 30 и 54 нед по сравнению со скринингом. Итоговый анализ эффективности проводился в популяции Per Protocol (PP), представленной пациентами, завершившими участие в исследовании согласно протоколу, а также в популяции Intent-to-Treat (ITT), в которую вошли все пациенты, получившие хотя бы одно введение ИНФ.

Анализ иммуногенности заключался в определении доли больных в каждой группе, у которых с помощью валидированных методов были выявлены связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ) антитела к ИНФ на визите скрининга, на 14, 30, 54-й неделях. Иммуногенность оценивалась у пациентов, получивших хотя бы одно введение препарата и имевших как минимум два образца сыворотки крови для исследования, один из которых взят на этапе скрининга. В группе BCD-055 этим условиям удовлетворяли 127 участников, в группе РЕМ – 63 человека.

Безопасность препаратов оценивалась по общей частоте случаев развития нежелательных реакций (НР), в том числе серьезных (СНР), частоте случаев НР 3–4-й степени токсичности, включая отклонения лабораторных показателей у больных обеих групп, на протяжении всего периода наблюдения. Оценивалась также частота случаев досрочного прекращения участия в исследова-

нии из-за развития НР и СНР. В ходе оценки использовалась классификация СТСАЕ 4.03. В анализ безопасности вошли все пациенты, получившие хотя бы одну инфузию исследуемого препарата (n=132) или препарата сравнения (n=67).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных и видом распределения. Для сравнения групп по параметрам, имеющим нормальное распределение, применялись двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ; для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, – критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, ранговые дисперсионные анализы Фридмана и Краскела–Уоллиса. Анализ количественных данных, связанных с оценкой эффективности, проводился с помощью регрессионного анализа. Категориальные данные описывались с применением процентов или долей, их статистическое сравнение проводилось с использованием точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

В исследовании приняли участие 199 пациентов с активным АС (BASDAI ≥ 4) на фоне стандартной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в течение более 3 мес до скрининга. Из 199 рандомизированных пациентов, которым осуществлено хотя бы одно введение ИНФ, закончили исследование по протоколу 161. Изменение числа пациентов в процессе исследования представлено на рис. 2. Группы по доле выбывших статистически не различались. Эффективность исследуемой терапии оценивалась согласно заявленным конечным точкам на 14, 30, 54-й неделях для популяции ITT и на 54-й неделе для популяции PP.

Исследуемые группы были сопоставимы по основным демографическим параметрам и характеристике заболевания [8]. Средний возраст составил $38,2 \pm 9,6$ года в группе BCD-055 и $39,2 \pm 10,7$ года в группе РЕМ, в обеих группах преобладали мужчины: 75,57 и 74,63% соответственно.

Оценка эффективности. В популяции PP число пациентов, достигших к 54-й неделе ASAS20 и ASAS40, в группах BCD-055 и РЕМ не различалось ($p=0,128$ и $p=0,177$ соответственно; рис. 3).

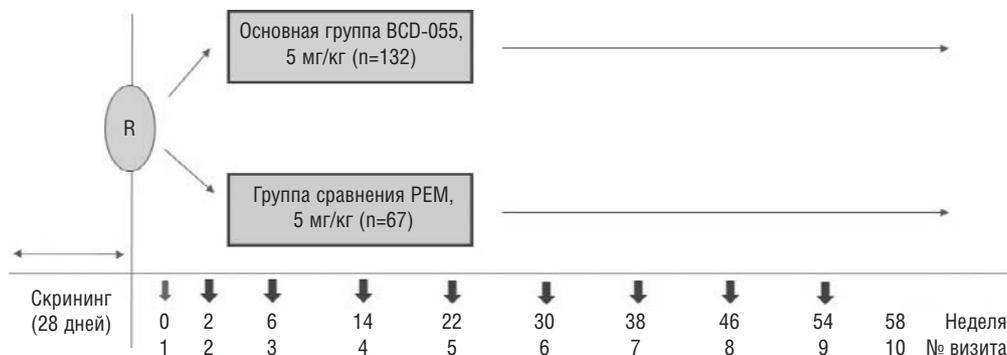


Рис. 1. Дизайн исследования ASART-2

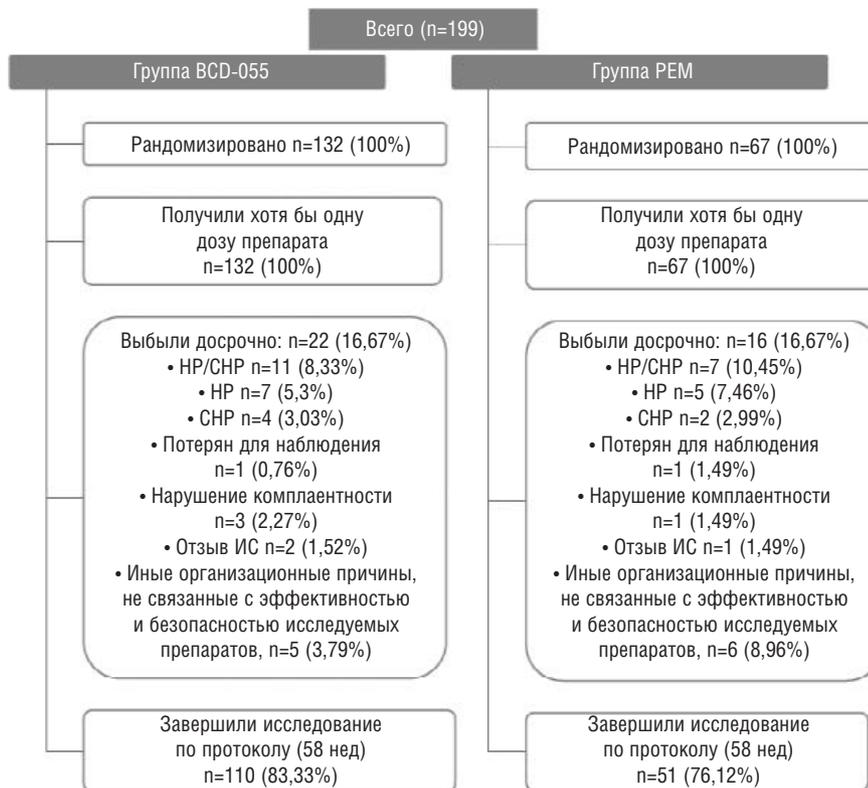


Рис. 2. Изменение числа пациентов в процессе исследования. ИС – информированное согласие

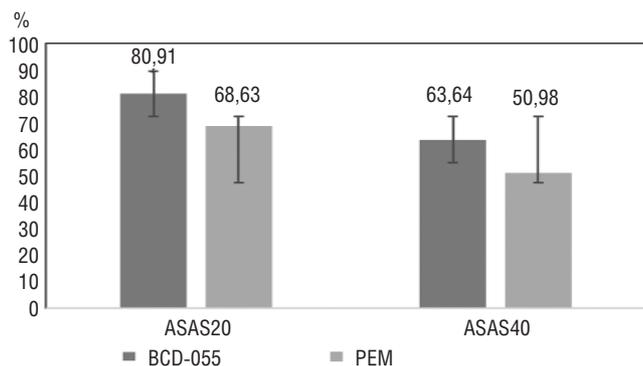


Рис. 3. Частота достижения ответа ASAS20/40 на 54-й неделе в популяции PP, %

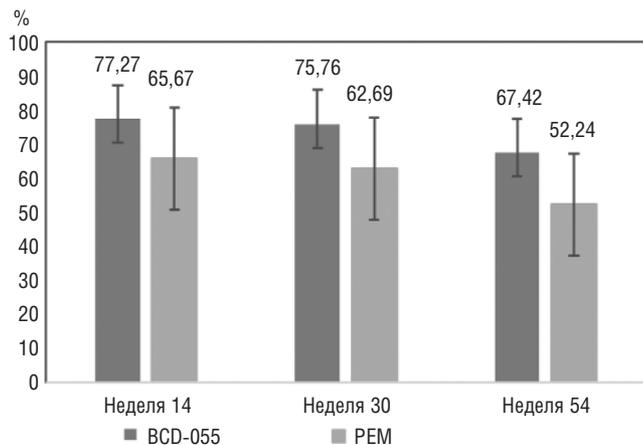


Рис. 4. Результаты оценки ASAS20 в популяции ITT, %

В популяции ITT частота достижения ASAS20 в контрольных точках на неделях 14, 30 и 54 была также сопоставима ($p > 0,005$; рис. 4).

Результаты сравнения групп популяции ITT по достижению ответа на терапию, соответствующего ASAS40, аналогично продемонстрировали равную эффективность BCD-055 и PEM (рис. 5) без статистически значимых различий на 14, 30, 54-й неделях ($p = 0,572$, $p = 0,062$ и $p = 0,081$ соответственно).

Снижение индексов BASDAI, BASMI, BASFI, MASES и улучшение качества жизни по опроснику SF-36, выявленные ранее по результатам оценки на 14-й и 30-й неделях [8], сохранялись на стабильном уровне и носили статистически значимый характер вплоть до окончания исследования (54-я неделя) в обеих популяциях. При этом динамика значений была сопоставима как в группе референтного препарата, так и у пациентов, получавших биоаналог ($p > 0,05$; рис. 6).

Сохранение положительной динамики на 54-й неделе свидетельствует о стабильности эффектов ИНФ

(как исследуемого препарата, так и препарата сравнения) в отношении основных проявлений АС на протяжении всех 54 нед исследования.

Иммуногенность. По результатам оценки иммуногенности после 1 года терапии различий между сравниваемыми препаратами обнаружено не было ($p > 0,05$). Связывающие антитела были выявлены у каждого пятого пациента в обеих группах, в то время как нейтрализующие антитела к ИНФ обнаруживались у единичных пациентов (табл. 1).

Оценка эффективности лечения у пациентов с выявленными антителами к ИНФ не показала их достоверного влияния на достижение ASAS20 или ASAS40 в рамках исследования: только у одного пациента с НАТ срок обнаружения антител соответствовал отсутствию ответа на терапию.

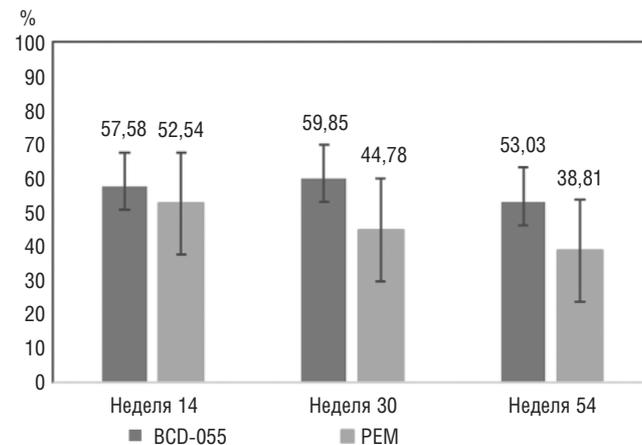


Рис. 5. Результаты оценки ASAS40 в популяции ITT, %

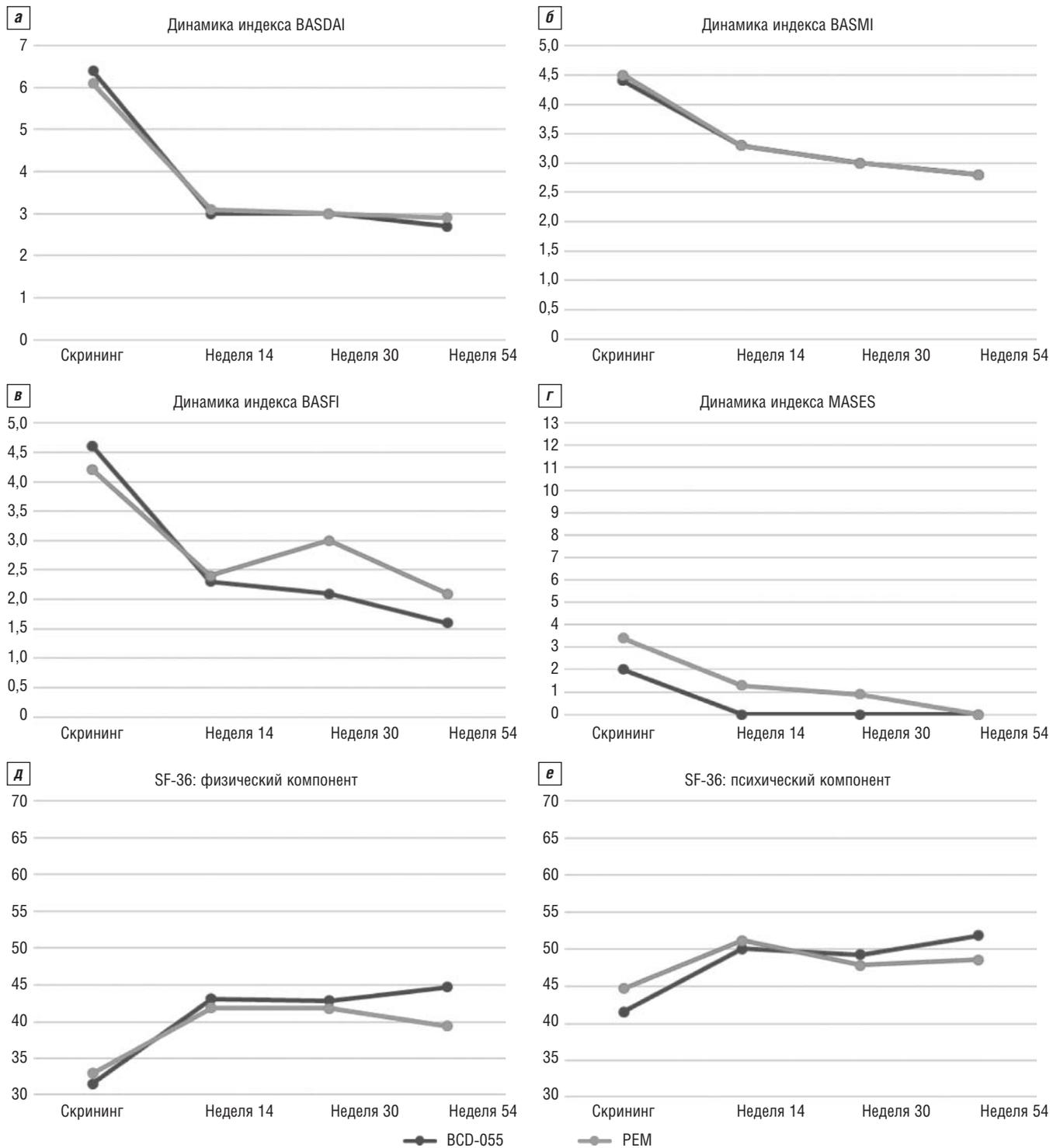


Рис. 6. Динамика индексов активности, функциональных нарушений при АС и качества жизни на протяжении года наблюдения у пациентов группы BCD-055 (n=123 на скрининге, неделях 14 и 30; n=110 на неделе 54) и PEM (n=62 на скрининге, неделях 14 и 30; n=51 на неделе 54); внутригрупповая динамика $p < 0,05$, межгрупповое сравнение $p > 0,05$

Таким образом, иммуногенность препарата BCD-055 сопоставима с таковой препарата PEM по частоте формирования как САТ, так и НАТ к ИНФ.

Анализ безопасности проведен в течение 1 года наблюдения с включением всех больных, получивших хотя бы одно введение препарата BCD-055 или PEM (n=199). Частота и спектр выявленных НР, в том числе СНР, в исследуемых группах были сопоставимы

(табл. 2). Среди пациентов, у которых на протяжении исследования было выявлено хотя бы одно НР, в том числе СНР, причинно-следственная связь НР с применением ИНФ установлена только у половины участников без значимых различий между группами. Исследуемые группы не различались как по частоте выявления СНР, связанных с применением ИНФ, так и по общему количеству СНР.

В группе BCD-055 выявлены следующие НР, отвечающие критериям серьезности и имеющие связь с препаратом: случай системной красной волчанки (СКВ) 4-й степени тяжести, коллапс 4-й степени тяжести, инфекционные заболевания 3-й степени тяжести (внебольничная пневмония, осложненная острая респираторная вирусная инфекция – ОРВИ – и очаговый туберкулез). Перечисленные СНР были ожидаемы, критерием серьезности явилась госпитализация, завершением случаев СКВ и туберкулеза явилось улучшение, остальные СНР разрешились без последствий. Выявленные в группе PEM СНР, связанные с препаратом, имели 3-ю степень тяжести, были ожидаемыми и представлены агранулоцитозом и двусторонней пневмонией, выявленными одновременно у одного пациента, случаем развития псориаза и инфекционными заболеваниями (грипп, пневмония).

В ходе исследования зафиксирован единственный летальный исход в группе исследуемого препарата («смерть в результате утопления»), также ставший единственным НР 5-й степени тяжести и не имевший связи с терапией. Отмена лечения из-за развития НР и СНР с последующим досрочным прекращением участия в исследовании потребовалась у сопоставимого количества участников в обеих группах.

Исследуемые группы не различались по частоте, профилю и выраженности выявленных НР. Наиболее частые НР представлены в табл. 3. В большинстве случаев выявленные у участников исследования НР имели 1–2-ю степень тяжести и были ожидаемыми. Наиболее часто регистрировались отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде повышения артериального давления,

а также инфекционная патология, представленная ОРВИ. Среди отклонений лабораторных показателей чаще всего регистрировались повышение активности печеночных трансаминаз, лимфоцитоз, нейтропения и анемия, которые также были ожидаемы. Прочие НР отмечены в единичных случаях.

Анализ безопасности продемонстрировал аналогичные характеристики переносимости и безопасности препаратов BCD-055 и PEM: не выявлено ни различий по всем оцениваемым параметрам, ни случаев непредвиденной токсичности.

Обсуждение

В статье представлены основные результаты исследования российского биоаналога ИНФ BCD-055 в рамках долгосрочного применения. Методология изучения была построена с учетом ключевых регуляторных руководств по исследованию биоаналогов моноклональных антител, принятых в Европейском союзе и США [10, 11]. По результатам года лечения BCD-055 продемонстрировал клиническую эффективность, благоприятный профиль безопасности и иммуногенности, достоверно не отличающиеся от таковых ИНФ. При этом обе группы характеризовались сопоставимой выраженностью клинического эффекта на 54-й неделе по показателям индексов BASMI, BASDAI, BASFI, MASES и оценки качества жизни. Наряду с представленными ранее результатами аналитического этапа изучения, а также I и III фаз клинического исследования [8] получена совокупность доказательств, демонстрирующих эквивалентность BCD-055 (ЗАО «БИОКАД», Россия) препарату PEM.

Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенных клинических исследований PEM [20, 21] и его биоаналога СТ-P13 [22, 24]. Так, показатель достижения ASAS20 и ASAS40 в популяции ITT на 54-й неделе применения PEM в исследовании PLANETAS составил 69,4 и 49,1% соответственно [23]. В представленном исследовании препарат BCD-055 через год от начала терапии продемонстрировал достижение ASAS20/40 в 67,42 и 53,03% случаев. Аналогичная динамика стандартных индексов активности AC (BASDAI, MASES), функциональных нарушений (BASMI, BASFI) и показателей качества жизни (SF-36) установлена как между исследуемыми препаратами BCD-055 и PEM, так и в сравнении с результатами исследований ASSERT и PLANETAS [20–24].

Все выявленные в ходе исследования препарата BCD-055 НР являются ожидаемыми, отражены в инструкции по медицинскому применению PEM и по частоте и спектру соответствуют ранее опубликованным данным по референтному препарату [20, 24–33]. В рамках данного исследования на протяжении 54 нед лечения различий в профиле безопасности изучаемого биоаналога и PEM также не установлено.

Таблица 1 Частота формирования САТ и НАТ к ИНФ, n (%)

Отклонение	Группа		Значение p
	BCD-055 (n=127)	PEM (n=63)	
СЛТ	27 (21,26)	13 (20,63)	0,920 ¹
НАТ	4 (3,15)	4 (6,35)	0,443 ²

Примечание. ¹ – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; ² – двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 2 Общие данные о безопасности терапии в группах BCD-055 и PEM

Отклонение	Группа		Значение p ¹
	BCD-055 (n=132)	PEM (n=67)	
Любые НР (в том числе СНР)	82 (62,12)	43 (64,18)	0,8982
Любые СНР	7 (5,30)	5 (7,46)	0,3761
Связанные с препаратом НР/СНР	40 (30,30)	26 (38,81)	0,2962
Связанные с препаратом СНР	5 (3,79)	4 (5,97)	0,4891
Любые НР/СНР 3–5-й степени тяжести	18 (13,64)	11 (16,42)	0,7542
Связанные с препаратом НР 3–5-й степени тяжести	11 (8,33)	7 (10,45)	0,8182
Любые НР/СНР после однократного введения	15 (11,36)	6 (8,96)	0,7812
Связанные с препаратом НР/СНР после однократного введения	3 (2,27)	3 (4,48)	0,4071
Любые НР/СНР 3–4-й степени после однократного введения	5 (3,79)	2 (2,99)	1,0001
Отмена лечения вследствие НР/СНР	11 (8,33)	7 (10,45)	0,8182
Летальные исходы	1 (0,76)	0 (0,00)	1,0001

Примечание. ¹ – двусторонний точный критерий Фишера; ² – критерий Пирсона с поправкой Йетса.

Биологическая природа ГИБП обуславливает реакции иммуногенности, протекающие с образованием

САТ и НАТ, причем последние могут существенно снижать эффективность препарата за счет уменьшения концентрации и быть причиной инфузионных осложнений и любых острых и отсроченных иммунных реакций [34–36]. Достоверная оценка иммуногенности биологического препарата возможна лишь в условиях длительного наблюдения [37].

Таблица 3 Связанные с препаратом НР (частота выявления $\geq 1\%$) в группах BCD-055 и РЕМ (n=199), n (%)

Отклонение	Группа		Значение p
	BCD-055 (n=132)	РЕМ (n=67)	
Инфекционные и паразитарные заболевания			
ОРВИ (в том числе осложненная):			
всего	21 (15,91)	9 (13,43)	0,801
2-я степень	5 (3,79)	3 (4,48)	1,000
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения:			
всего	9 (6,82)	3 (4,48)	0,754
2-я степень	8 (6,06)	3 (4,48)	0,754
Агранулоцитоз (3-я степень)	0	1 (1,49)	0,337
Лимфоцитоз (2-я степень)	10 (7,58)	2 (2,99)	0,344
Анемия:			
всего	5 (3,79)	2 (2,99)	1,000
2-я степень	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
3-я степень	0	1 (1,49)	0,337
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение активности АСТ:			
всего	10 (7,58)	8 (11,94)	0,452
2-я степень	5 (3,79)	1 (1,49)	0,666
3-я степень	2 (1,52)	4 (5,97)	0,182
Повышение активности АЛТ:			
всего	12 (9,09)	12 (17,91)	0,115
2-я степень	3 (2,27)	6 (8,96)	0,063
3-я степень	5 (3,79)	1 (1,49)	0,661
Гипербилирубинемия (2-я степень)	4 (3,03)	1 (1,49)	0,665
Нарушения со стороны сосудов			
Повышение артериального давления:			
всего	17 (12,88)	6 (8,96)	0,560
2-я степень	14 (10,61)	4 (5,97)	0,433
3-я степень	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Инфузионная реакция (2-я степень)	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
Аллергическая реакция (2-я степень)	1 (0,76)	1 (1,49)	1,000
Метаболические нарушения			
Гипергликемия:			
всего	3 (2,27)	1 (1,49)	1,000
2-я степень	1 (0,76)	1 (1,49)	1,000
Гипогликемия:			
всего	1 (0,76)	3 (4,48)	0,112
2-я степень	1 (0,76)	2 (2,99)	0,263
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Дерматит (включая острый):			
всего	2 (1,52)	0	0,551
2-я степень	1 (0,76)	0	1,000
Псориаз (3-я степень)	0	1 (1,49)	0,337
Лабораторные и инструментальные данные			
Положительный диаскинтест:			
всего	6 (4,55)	1 (1,49)	0,427
2-я степень	2 (1,52)	0	0,551
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения			
Пневмония, включая двустороннюю нижнедолевую и внебольничную пневмонию (3-я степень)	1 (0,76)	2 (2,99)	0,263
Острый бронхит (2-я степень)	3 (2,27)	0	0,552

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Выявление САТ и НАТ к инфликсимабу, которые гипотетически могут быть причиной вторичной рефрактерности, было показано ранее в ходе изучения референтного инфликсимаба [21, 35, 36] и в данном исследовании является ожидаемым явлением. Данные литературы свидетельствуют о более благоприятном профиле иммуногенности ИНФ у пациентов с АС (до 29% пациентов с выявленными антителами) по сравнению с больными ревматоидным артритом (до 44% пациентов) [37]. Сравнительный анализ иммуногенности BCD-055 и РЕМ в данном исследовании не показал различий между препаратами и был сопоставим с данными литературы [20–24]. Следует отметить, что продолжительность оценки иммуногенности BCD-055 составила 54 нед; это соответствует международным рекомендациям по изучению биоаналогов [10–13]. При этом четкого прямого влияния НАТ на параметры клинической эффективности обнаружено не было как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения.

Таким образом, полученные данные подтверждают эффективность и безопасность долгосрочного применения биоаналога ИНФ компании «БИОКАД» в широкой популяции пациентов, нуждающихся в применении ингибиторов ФНО α .

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. 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
2. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
3. 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, Abdulganieva 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):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
4. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1320-31. doi: 10.1002/acr.22831.
5. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
7. Ward MM, Deodhar A, Akl EA. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Feb;68(2):282-98. doi: 10.1002/art.39298
8. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14-25 [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14-25 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3
9. Gamez-Belmonte R, Hernandez-Chirilaque C, Arredondo-Amador M. Biosimilars: concepts and controversies. *Pharmacol Res*. 2018 Feb 8. pii: S1043-6618(17)31164-7. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.024 [Epub ahead of print]. Review.
10. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
11. European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp. Accessed 20 February 2018
12. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014.
13. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilars. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicalapplications/biosimilars/default.htm>. Accessed 20 February 2018.
14. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
15. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». Принят Государственной Думой 9 декабря 2014 г. Одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 г. [Federal law of December 22, 2014 № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines"». Adopted by the State Duma on December 9, 2014 Approved by the Federation Council December 17, 2014 (In Russ.)].
16. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017 Apr;77(6):671-7. doi: 10.1007/s40265-017-0717-1
17. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. [February 24, 2017]. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
18. Hung A, Vu Q, Mostovoy L. A Systematic Review of U.S. Biosimilar Approvals: What Evidence Does the FDA Require and How Are Manufacturers Responding? *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(12):1234-44. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.12.1234
19. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937
20. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug; 48(8):2224-33. doi: 10.1002/art.11104
21. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852
22. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
23. Park W, Yoo DH, Jaworski J, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 20;18:25. doi: 10.1186/s13075-016-0930-4
24. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):346-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208783. Epub 2016 Apr 26.

25. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288. Epub 2008 Apr 2.
26. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6. Epub 2012 Oct 17.
27. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038. Epub 2011 Jul 14.
28. Toussirot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239
29. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
30. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
31. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
32. Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4620-7. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620
33. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug;47(4):268-74. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005. Epub 2013 May 30.
34. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72 [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-527
35. Eng GP, Bentzen K, Bliddal H, et al. Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:784825. doi: 10.1155/2015/784825. Epub 2015 Feb 11.
36. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):922-9. doi: 10.1111/bjd.12791
37. Aikawa NE, de Carvalho JF, Almeida Silva CA, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3

Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой

Меснянкина А.А.¹, Соловьев С.К.¹, Асеева Е.А.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

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

²ФГАОУ 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: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Contact: Anna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

Поступила 05.04.18

Цель исследования – изучить влияние различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая комбинированное лечение ритуксимабом (РТМ) и белимумабом (БЛМ), на активность системной красной волчанки (СКВ), оценить их эффективность и особенности воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета.

Материал и методы. ГИБП были назначены 54 пациентам с достоверным диагнозом СКВ, с высокой и средней степенью активности заболевания по индексу SLEDAI-2K, 40 из них получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 проводилась комбинированная терапия РТМ и БЛМ. Клиническое и лабораторное обследование проводилось всем больным на момент включения, а затем каждые 3 мес в течение года. Оценка результатов осуществлялась при помощи индексов SLEDAI-2K, BILAG, индекса обострения SFI (умеренное, тяжелое обострение), индекса ответа на терапию SRI.

Результаты и обсуждение. Назначение ГИБП у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. В группе РТМ оно было статистически достоверным ($p < 0,00001$), в группе БЛМ и РТМ+БЛМ статистический анализ не проводился в связи с небольшой численностью больных. Одновременно с этим отмечались прогрессирующее снижение содержания антител (АТ) к двуспиральной ДНК (дс-ДНК) и повышение концентрации фракций комплемента С3 и С4 (в группах РТМ и РТМ+БЛМ; $p < 0,05$) в течение года наблюдения. На фоне терапии ГИБП через 12 мес выявлялось снижение уровня IgG ($p < 0,02$) и IgM ($p < 0,03$), однако в целом он оставался в пределах референсных значений. У 23 (42,6%) из 54 больных до начала терапии было зарегистрировано наличие необратимых органических повреждений. Увеличение индекса повреждений к 12-му месяцу отмечено только у пациентов, получающих РТМ, что, видимо, связано с применением более высоких доз глюкокортикоидов.

Заключение. Все три метода терапии ГИБП у больных СКВ продемонстрировали хорошую эффективность, выражающуюся в достоверном снижении клинической и лабораторной активности, которая оценивалась по SLEDAI-2K и уровням АТ к дс-ДНК, С3/С4-компонентов комплемента. Снижение уровня иммуноглобулинов не выходило за рамки референсных значений. Терапия БЛМ и РТМ+БЛМ обеспечивала возможность ведения пациентов на низких и средних дозах пероральных глюкокортикоидов, что способствовало не только уменьшению активности, но и снижению риска развития необратимых органических повреждений.

Ключевые слова: системная красная волчанка; лечение; ритуксимаб; белимумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):302-309.

THE EFFICIENCY OF BIOLOGICAL THERAPY AND THE FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Mesnyankina A.A.¹, Solovyev S.K.¹, Aseeva E.A.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to investigate the effect of various biological agents (BAs), including combined treatment with rituximab (RTM) and belimumab (BLM), on the activity of systemic lupus erythematosus (SLE) and to evaluate their efficacy and impact on some parameters of humoral immunity.

Subjects and methods. BAs were prescribed to 54 patients with a reliable diagnosis of SLE with high and medium activity according to SLEDAI-2K; 40 of them received RTM, 7 – BLM; 7 – combined therapy with RTM and BLM. Clinical and laboratory examinations were made in all the patients at the time of their inclusion and then every 3 months during a year. The results were assessed using SLEDAI-2K, BILAG index, Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI Flare index (SFI) (a moderate, severe exacerbation), and SLE Responder Index (SRI).

Results and discussion. At 3, 6, and 12 months after start of therapy, the use of BAs in all the patients resulted in a disease activity reduction. It was statistically significant ($p < 0.00001$) in the RTM group; and no statistical analysis was carried out in the BLM and RTM+BLM groups due to the small numbers of patients. At the same time, there was a progressive decrease in the levels of anti-double-stranded DNA (ds-DNA) antibodies (Abs) and an increase in the concentration of the complement fractions C3 and C4 in the RTM and RTM+BLM groups ($p < 0.05$) at one-year follow-up. After 12 months of therapy with BAs, there was a decrease in IgG ($p < 0.02$) and IgM ($p < 0.03$) levels; but overall it remained within the reference ranges. Prior to therapy, irreversible organ damages were recorded in 23 (42.6%) of the 54 patients. The increased damage index at 12 month was observed only in patients receiving RTM, which is probably due to the use of higher-dose glucocorticoids.

Conclusion. All three methods of therapy with BAs in SLE patients demonstrated good efficiency shown as a significant decrease in clinical and laboratory activity measures that were assessed by SLEDAI-2K and the levels of anti-ds-DNA and complement components C3 and C4. The decrease in immunoglobulin levels did not go beyond the reference values. Therapy with BLM and RTM+BLM allowed for managing patients with the low and average doses of oral glucocorticoids, which contributed to the reduction of not only the activity, but also risk of irreversible organ damages.

Keywords: systemic lupus erythematosus; treatment; rituximab; belimumab; biological agents.

For reference: Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):302-309 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным клеточным компонентам с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

В основе развития заболевания лежат нарушения сложного процесса взаимодействия различных компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, ведущие к патологической активации Т- и В-клеток с последующей гиперпродукцией аутоантител. В последние годы получено много новых данных о роли различных субпопуляций В- и Т-лимфоцитов, цитокинов, дендритных клеток, интерферона (ИФН) 1-го типа и др. в развитии СКВ [2]. Полученные данные способствуют более глубокому пониманию особенностей формирования и течения заболевания, определяют создание новых препаратов. Большое значение для диагностики СКВ, оценки активности, прогноза, эффективности терапии имеет определение антител (АТ), секретируемых плазматическими клетками (ПК) [3, 4]. Наиболее информативным из этих показателей являются АТ к двуспиральной (дс) ДНК. В настоящее время они служат основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [5]. Определение концентрации АТ к дс-ДНК и компонентов комплемента используется для оценки активности СКВ, в том числе в рамках индекса SLEDAI-2К. Кроме того, наряду с клиническими признаками, она учитывается при оценке эффективности терапии [5, 6].

На уровень АТ влияют различные методы терапии, включая длительное применение высоких и сверхвысоких доз глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ритуксимаб (РТМ) и белимуаб (БЛМ) [5, 7–9].

Основой терапии СКВ являются ГК, которые с момента их внедрения в клиническую практику привели к увеличению выживаемости и радикальному снижению ранней летальности больных СКВ [10]. Однако необходимость использования высоких, сверхвысоких доз ГК, пульс-терапии (ПТ) в дебюте и при рецидивах заболевания, а также длительное применение средних доз с целью поддержания ремиссии заболевания, неадекватное назначение высоких доз приводят к развитию серьезных неблагоприятных реакций (НР), которые связаны с влиянием препарата на костно-мышечную систему, гомеостаз, эндокринную, сердечно-сосудистую систему и др. ГК в сочетании с активностью заболевания, частыми рецидивами и, нередко, тяжелым течением СКВ приводят к нарастанию риска развития необратимых органических повреждений [11, 12]. В то же время применение цитостатической терапии повлекло за собой увеличение риска возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, что в значительной степени ограничивает их назначение при СКВ [13, 14].

В связи с этим представляется актуальным поиск путей предотвращения повреждения жизненно важных органов и развития необратимых органических повреждений, достижения ремиссии, сохранения стабильного течения СКВ, минимизации дозы ГК. Эти вопросы были частично решены благодаря внедрению ГИБП [15, 16].

На настоящий момент разработано два ГИБП, для лечения СКВ: РТМ, представляющий собой монокло-

нальные АТ к CD20, которые вызывают деплецию В-клеток, и БЛМ — моноклональные АТ, предотвращающие взаимодействие BlyS с клеточными рецепторами аутореактивных В-лимфоцитов. Эти препараты доказали свою эффективность у пациентов с тяжелой, рефрактерной к стандартной терапии СКВ [17–19]. РТМ обеспечивал достаточно быстрое и длительное уменьшение активности заболевания, что сопровождалось стойким снижением уровня АТ к дс-ДНК и нормализацией содержания компонентов комплемента [17, 20].

БЛМ, воздействуя на BlyS, уменьшает В-клеточную гиперреактивность, тем самым снижая выживаемость аутореактивных клонов В-лимфоцитов и, как следствие, синтез АТ, что приводит к уменьшению активности СКВ [21]. Кроме того, такая терапия позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания, а также способствует предотвращению НР, обусловленных ГК [22]. Однако БЛМ, по сравнению с РТМ, действует более медленно и, согласно рекомендациям, не применяется у пациентов с активным поражением жизненно важных органов [16].

В последнее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения двух ГИБП с использованием РТМ для получения быстрого эффекта и последующим назначением БЛМ с целью поддержания низкой активности и достижения ремиссии. Перекрывающие друг друга механизмы действия препаратов должны способствовать подавлению большой группы субпопуляций В-лимфоцитов, уменьшению их активации, В-клеточной гиперреактивности и снижению уровней широкого спектра аутоантител [23, 24]. Еще одним важным основанием для применения такой комбинации служат данные исследований, доказывающие, что через 3–4 мес после введения РТМ наблюдается увеличение в несколько раз концентрации BlyS в плазме [21, 25], а под влиянием высоких доз ГК или БЛМ его содержание снижается. Опираясь на эти результаты, можно предположить, что совместное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой и средней степенью активности заболевания позволит не только быстро подавить активность, но и, благодаря действию БЛМ, сохранить достигнутый эффект, препятствовать развитию ранних рецидивов СКВ без назначения высоких доз ГК [26].

Целью настоящего исследования является изучение влияния РТМ и БЛМ на течение СКВ, оценка их эффективности и особенностей воздействия на некоторые показатели гуморального иммунитета.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с достоверным диагнозом СКВ высокой и средней степени активности заболевания по SLEDAI-2К (табл. 1). Причиной назначения ГИБП у 44 пациентов была неэффективность высоких доз ГК, циклофосфана (ЦФ) и других цитотоксиков, а у 10 пациентов с дебютом СКВ — высокая активность заболевания.

У 40 пациентов проводилась терапия РТМ в дозах от 500 до 2000 мг. Во время повторных визитов (через 3, 6, 9 мес) у 15 пациентов было осуществлено плановое введение РТМ в дозе 500–1000 мг. Семи больным назначался БЛМ в дозе 10 мг/кг массы тела ежемесячно. Они имели преимущественно поражения кожи, суставов и слизистых оболочек. Другим 7 больным проводилась комбинирован-

ная терапия РТМ и БЛМ. РТМ вводился в дозе 500–1000 мг, а через 3 мес назначался БЛМ по стандартной схеме 10 мг/кг 1 раз в месяц в течение 8 мес. Повторных курсов РТМ в течение периода наблюдения в этой группе больных не проводилось (табл. 2).

Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую иммуносупрессивные препараты, ГК, а при инициации ГИБП у 49 (90,7%) проводилась ПТ 6-метилпреднизолоном в дозе от 0,25 до 3 г. У пациентов, получавших РТМ, пероральная доза ГК варьировала от 50 до 5 мг/сут в пересчете на преднизолон, 8 из них принимали ≥ 30 мг/сут (высокие дозы), и медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] составляли 32,8 [30; 42,5] мг/сут. В целом по группе у пациентов, получавших РТМ, доза ГК равнялась 15 [10; 20] мг/сут. Больные, получающие терапию БЛМ, ввиду отсутствия активных тяжелых органных поражений, получали средние и низкие дозы ГК. Пациентам, получавшим комбинированную терапию РТМ и БЛМ, назначали средние и низкие дозы ГК от 20 до 5 мг/сут. У некоторых пациентов, ввиду развития поражения жизненно важных органов, применялись цитостатические препараты, включая ЦФ (коротким курсом), микофенолата мофетил (ММФ), а также метотрексат.

На момент включения и каждые 3 мес в течение года всем больным проводилось стандартное обследование, принятое при ведении пациентов с СКВ: клинический, биохимический анализ крови, анализ мочи и иммунологическое обследование (определение АТ

к дс-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента, IgG, IgA, IgM). При необходимости проводились рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ). В динамике оценивались индексы SLEDAI-2K, BILAG, индекс обострения SFI (умеренное, тяжелое обострение) и ответа на терапию SRI. Индекс повреждения (ИП) SLICC определялся на момент включения и через 12 мес после назначения ГИБП.

Исходно, до назначения ГИБП, у 23 из 54 больных (42,6%) отмечалось наличие необратимых органных повреждений – SLICC ИП был больше 0 (от 1 до 5 баллов).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft, США), включая методы непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовался U критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде Ме [25-го; 75-го перцентилей]. Применялись также методы описательной статистики. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии ГИБП к 3-му месяцу наблюдения у всех пациентов отмечалось снижение активности заболевания, а к 6-му месяцу медиана индекса SLEDAI-2K составляла в группе РТМ 4 [2; 8], в группе БЛМ – 6 [4; 8], в группе РТМ+БЛМ – 4 [2; 8] и к 12-му месяцу – 4 [2; 4], 4 [2; 4], 4 [2; 4] балла соответственно. Подобные результа-

ты также были получены при подсчете BILAG (к 6-му месяцу – 1 [0; 9], 8 [1; 9], 2 [0; 9] и 12-му месяцу – 1 [0; 8], 1 [1; 5], 1 [0; 9]) в группах РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ соответственно (рис. 1).

Математическая обработка динамики SLEDAI-2K в группах БЛМ и РТМ+БЛМ не проводилась в связи с небольшим числом пациентов, однако наблюдалась отчетливое снижение активности во всех контрольных точках.

При оценке динамики иммунологических показателей крови у пациентов, получавших РТМ и РТМ+БЛМ, отмечалось постепенное снижение титров АТ к дс-ДНК и увеличение концентрации С3, С4 в течение года наблюдения (по дина-

Таблица 1 Характеристика пациентов, включенных в наблюдение

Показатель	РТМ (n=40)	БЛМ (n=7)	РТМ+БЛМ (n=7)
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [26,5; 45]	34 [30; 34]	21 [20; 29]
Пол, женщины/мужчины, n	37/3	7/0	6/1
Длительность заболевания, годы:			
0–5	27	5	4
>6	13	2	3
SLEDAI-2K, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [11; 20]	8 [8; 12]	10 [9; 16]
Активность по SLEDAI-2K, n:			
2-й степени	5	4	2
3-й степени	35	3	5
BILAG total, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18 [14; 25],	14,5 [9; 17],	17 [10; 18].
Поражение органов и систем, n (%):			
люпус-нефрит	16 (40)	0	1 (14,2)
нейролюпус	6 (15)	0	0
васкулит	8 (20)	0	1 (14,2)
поражение кожи	14 (35)	5 (71)	3 (42)
слизистые оболочки	15 (37,5)	3 (42)	4 (57)
артрит	19 (47)	5 (71)	4 (57)
серозит	15 (37,5)	1 (14,2)	1 (14,2)
гематологические нарушения	18 (45)	5 (71)	5 (71)
SLICC/ИП ≥ 1 , n (%)	17 (42,5)	2 (28,6)	4 (57)
Предшествующая терапия, n (%):			
не проводилась	5 (12,5)	1 (14,2)	3 (42)
ГК <30 мг/сут	9 (22,5)	2 (28,6)	0
ГК ≥ 30 мг/сут	26 (65)	4 (57)	4 (57)
ПТ ГК	21 (52,5)	4 (57)	4 (57)
ПТ ЦФ	15 (37,5)	0	1 (14,2)
ММФ	6 (15)	1 (14,2)	3 (42)
противомаларийные препараты	24 (60)	3 (42)	3 (42)
ВВИГ	4 (10)	1 (14,2)	3 (42)
ГИБП (РТМ)	5 (12,5)	1 (14,2)	2 (28,6)

Примечания. ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Таблица 2 Повторные введения РТМ у пациентов первой группы во время визитов после инициации терапии, n

Визит, через	Повторные инфузии РТМ	
	500 мг	1000 мг
3 мес	2	1
6 мес	6	4
9 мес	2	4
12 мес	1	1

мике концентрации АТ к дс-ДНК, С3, С4 – $p < 0,05$ для пациентов, получавших РТМ). Однако у пациентов, получавших комбинацию РТМ и БЛМ, увеличение уровней компонентов комплемента происходило медленнее. У этих больных в момент включения в исследование содержание компонентов комплемента было в 2 раза ниже, чем у пациентов, которым проводилось лечение РТМ, и соответствовало: С3 – 0,44 [0,37; 0,48] и 0,69 [0,52; 0,69] г/л, С4 – 0,045 [0,03; 0,75] и 0,09 [0,06; 0,14] г/л. Тем не менее к 12-му месяцу у всех больных наблюдалось увеличение концентрации С3 – до 0,83 [0,71; 0,88] и 0,92 [0,74; 1,06] г/л; С4 – 0,15 [0,12; 0,33] и 0,25 [0,1; 0,24] г/л (рис. 2).

В группе БЛМ также выявлялось снижение уровня АТ к дс-ДНК за год наблюдения. Динамика носила волнообразный характер с периодами нарастания и снижения как титров АТ к дс-ДНК, так и уровней компонентов комплемента, однако к 12-му месяцу выявлена отчетливая положительная динамика этих показателей. У одной пациентки, получающей БЛМ, сохранялась активность СКВ (SLEDAI-2K – 8–6 баллов) за счет поражения кожи и слизистых оболочек, высокой иммунологической активности в течение 9 мес наблюдения. До включения в исследование ей назначался метотрексат (недостаточная эффективность, нарастание уровня аланинаминотрансферазы – АЛТ – и аспартатамино-трансферазы – АСТ), азатиоприн (недостаточная эффективность), ММФ (недостаточная эффективность, аллергическая реакция), ПТ ЦФ (недостаточная эффективность, нарастание уровня АЛТ/АСТ), ПТ 6-метилпреднизолоном, доза пероральных ГК длительное время составляла 15 мг/сут (в пересчете на преднизолон), а попытки снижения дозы ГК приводили к обострению СКВ. Проведение комбинированной терапии РТМ+БЛМ у этой пациентки привело к улучшению клинической симптоматики СКВ (уменьшение кожных высыпаний, энантемы слизистой оболочки рта), нормализации содержания АТ к дс-ДНК, нарастанию концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, а также снижению дозы пероральных ГК до 7,5 мг/сут к 12-му месяцу наблюдения без развития нового обострения.

Применение ГИБП оказывало влияние на концентрацию иммуноглобулинов различных классов. У всех

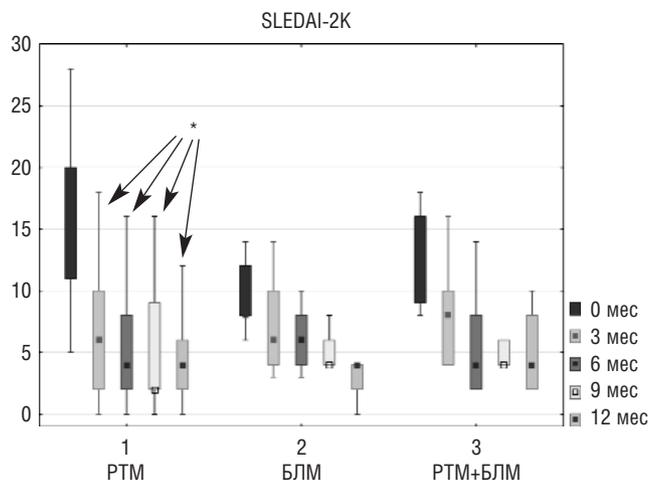


Рис. 1. Динамика индекса SLEDAI-2K на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения. * – $p < 0,00001$

больных СКВ лечение ГИБП приводило к снижению концентрации IgG (исходно – 13,15 [9,8; 15,9], 15,2 [13,2; 19,1], 19 [16,1; 21] г/л, через 12 мес – 11 [8,7; 14,7] г/л ($p < 0,02$), 9,3 [9,8; 11], 10,8 [7,75; 14] г/л соответственно для РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ), однако медианы значений этого показателя оставались в пределах нормы (рис. 3). Также выявлялось снижение IgM во всех группах (исходно – 1,3 [0,8; 2,3], 0,85 [0,55; 0,9], 1,7 [1; 6] г/л, через 12 мес – 0,7 [0,4; 1,3] ($p < 0,03$), 0,4 [0,3; 1,2], 0,45 [0,3;

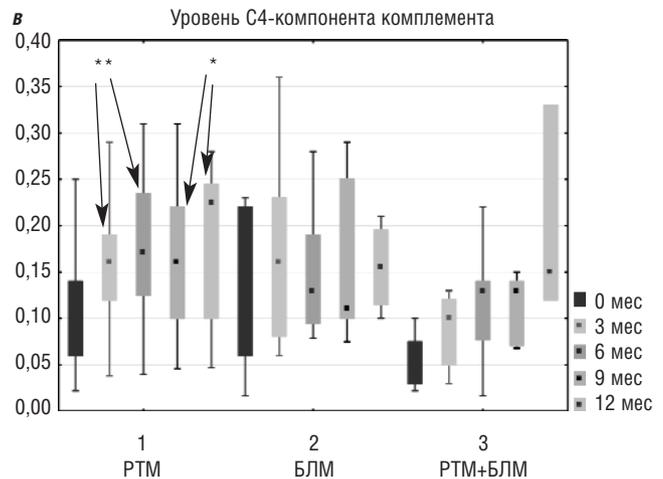
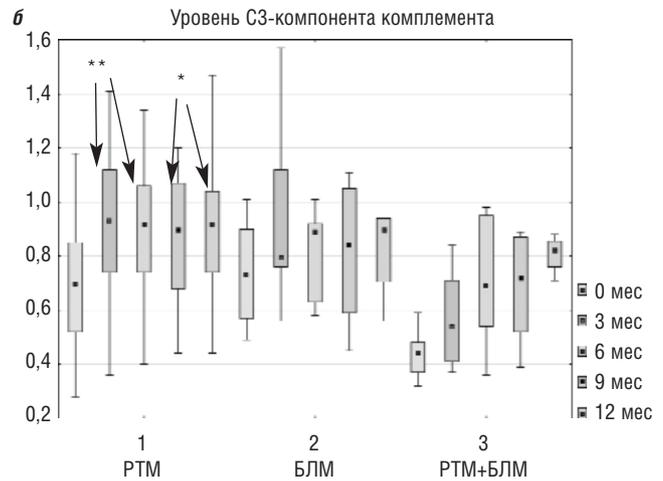
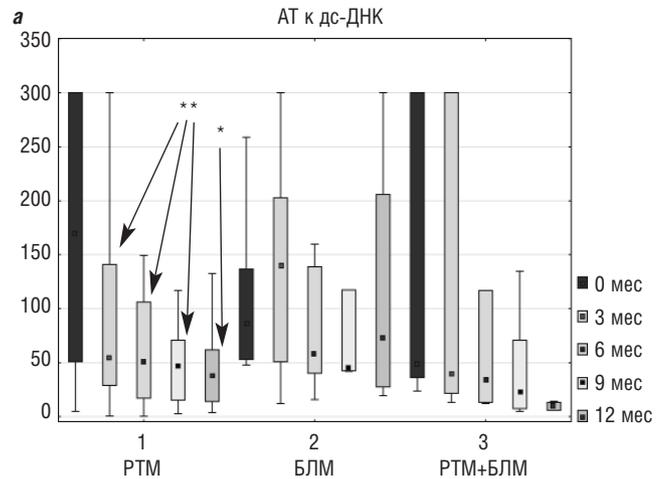


Рис. 2. Динамика уровня АТ к дс-ДНК (а), С3- (б), С4- (в) компонентов комплемента на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения. * – $p < 0,02$; ** – $p < 0,0007$

0,55] г/л для пациентов, получавших РТМ, БЛМ и комбинированное лечение соответственно; см. рис. 3). Несмотря на достоверное снижение уровней иммуноглобулинов, частота развития инфекций была низкой. У 13 из 54 пациентов (24%) были зафиксированы признаки инфекции (преимущественно герпес, бронхиты, в меньшей степени – мочевиная инфекция, у одного пациента – пневмония), 10 из них получали РТМ, двое – БЛМ, один – комбинированную терапию. Только у четырех из этих пациентов выявлялось снижение уровня IgG или IgM. Концентрация IgA во всех группах соответствовала нормальным показателям.

В течение первых 3 мес терапия ГК практически не менялась ни в одной группе. К 6-му месяцу доза пероральных ГК снижена практически на четверть у пациентов из группы РТМ, получавших исходно высокие и средние дозы ГК, а также в группе БЛМ и комбинированной терапии. К 12-му месяцу медиана дозы пероральных ГК во всех трех группах составляла ≤10 мг. В группе РТМ в связи с обострением СКВ на сроках 6, 9 и 12 мес потребовалось проведение дополнительной терапии с применением повторных курсов РТМ у 8 человек (20%), ПТ ГК – у 2 (5%), ПТ ЦФ – у 1 (2,5%), присоединение ММФ – у одного; доза пероральных ГК не менялась.

На рис. 4, б отображена динамика дозы пероральных ГК на фоне лечения РТМ. Эти больные были разделены на три подгруппы в зависимости от исходной дозы ГК (высокая, средняя и низкая). Представлена также динамика дозы ГК у пациентов, получавших БЛМ и сочетание РТМ+БЛМ. Эти данные демонстрируют, что применение комбинированной терапии позволяло поддерживать дозу ГК на низком уровне (см. рис. 4).

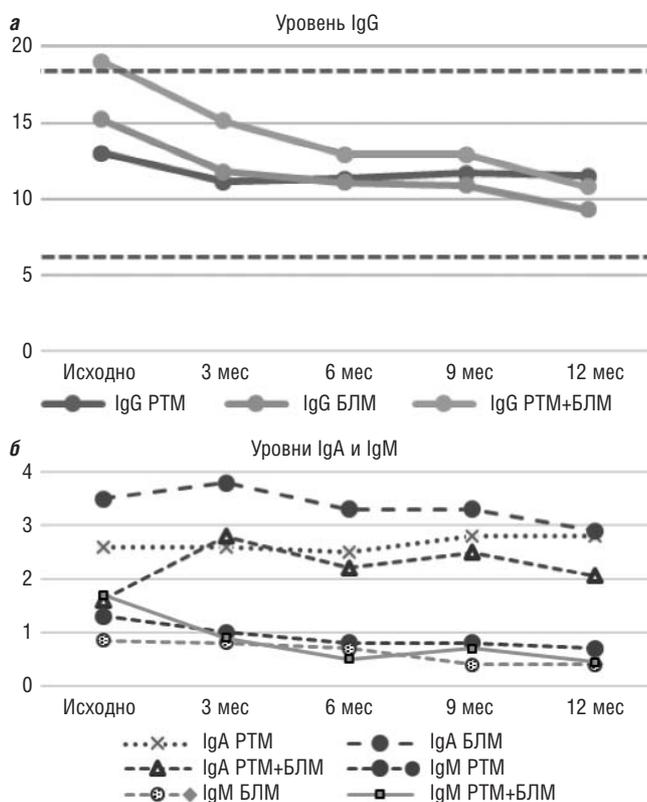


Рис. 3. Динамика концентрации IgG (а), IgA и IgM (б) на фоне терапии РТМ, БЛМ и комбинированного лечения, Ме, г/л

В группе РТМ к 12-му месяцу зарегистрировано увеличение числа больных с признаками необратимых изменений, а также увеличение ИП у пациентов, уже имеющих органические повреждения, что, вероятно, ассоциировано с терапией высокими и средними дозами ГК (табл. 3). В группах БЛМ и РТМ+БЛМ нарастания ИП SLICC не отмечалось.

Обсуждение

В начале XXI в. сформировалось новое направление лечения СКВ – таргетная терапия с применением ГИБП [27, 28]. Основной мишенью этих препаратов при СКВ являются В-лимфоциты [29]. В нескольких открытых клинических исследованиях было показано, что анти-В-клеточная терапия у больных СКВ безопасна и эффективна, в том числе и при волчаночном нефрите [30, 31]. Несмотря на то что РТМ пока не зарегистрирован в терапии СКВ, Американская коллегия ревматологов (ACR) и Европейская антиревматическая лига (EULAR) / Европейская почечная ассоциация и Европейская ассоциация диализа и трансплантации (ERA-EDTA), Ассоциация ревматологов России (АРР) и другие национальные ассоциации ревматологов рекомендуют использовать РТМ при отсутствии эффекта стандартной терапии

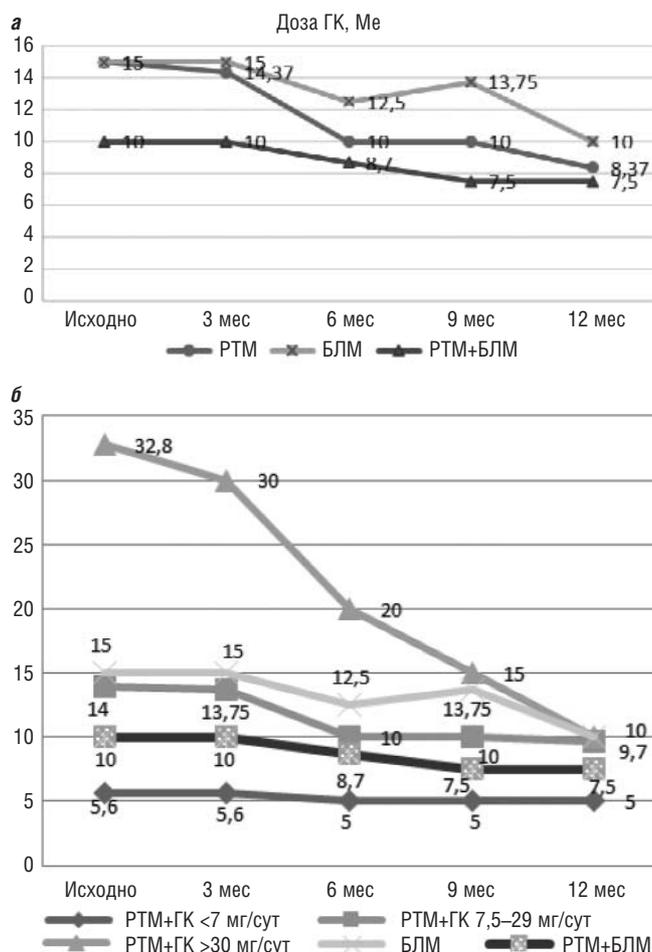


Рис. 4. Динамика дозы пероральных ГК у пациентов, получающих РТМ, БЛМ и РТМ+БЛМ (а, б). Среди пациентов, получавших РТМ, выделены три подгруппы в зависимости от исходной дозы ГК (высокая, средняя, низкая). Представлены медианы значений

Таблица 3 Развитие необратимых органичных повреждений за время наблюдения и исходная дозировка ГК

Терапия	SLICC (ИП)						Исходная доза пероральных ГК, п		
	исходно		через 12 мес				высокие дозы	средние дозы	низкие дозы
	Ме	п	Ме	п					
			всего	впервые появившиеся органичные повреждения	нарастание ИП				
РТМ	2	17	2,5	18	1	6	4	14	–
БЛМ	1	2	1	2	–	–	–	2	–
РТМ+БЛМ	1	4	1	4	–	–	–	3	1

Примечание. Для каждой группы были подсчитаны медианы ИП у пациентов, имеющих необратимые органичные повреждения исходно и через 12 мес. В правой части таблицы для пациентов, имеющих ИП, указана доза пероральных ГК на момент включения больных в исследование.

у больных СКВ [30, 32, 33]. Другой ГИБП – БЛМ, эффективность которого подтверждена в масштабных клинических исследованиях, – официально зарегистрирован для лечения СКВ. Различные по механизму действия, однако имеющие одну конечную цель – В-лимфоциты, РТМ и БЛМ с недавних пор занимают ключевое место в современной терапии СКВ [34]. В нашем исследовании представлен опыт применения РТМ и БЛМ, а также комбинации РТМ+БЛМ, продемонстрированы особенности их влияния на гуморальный иммунитет и течение заболевания, отмечены предполагаемые перспективы терапии ГИБП при СКВ.

Терапия ГИБП у больных СКВ оказалась эффективной, отмечено снижение как клинической, так и иммунологической активности заболевания после 3 мес лечения, а также дальнейшее нарастание клинического эффекта и снижение иммунологической активности в течение последующего периода наблюдения. РТМ и БЛМ различаются между собой по скорости достижения клинического эффекта и влиянию на показатели иммунологической активности. Наши данные подтверждают хорошую эффективность БЛМ у пациентов с поражением суставов, кожи, слизистых оболочек и высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ приводила к постепенному снижению уровня АТ к дс-ДНК и повышению содержания комплемента в сыворотке крови, более выраженному к 12-му месяцу. В то же время положительная динамика клинических проявлений СКВ наблюдалась уже к 3-му месяцу с последующим нарастанием эффекта, что согласуется с нашими более ранними данными [35, 36] и результатами применения БЛМ в реальной клинической практике. Так, по данным С.Е. Collins и соавт. [22], применение БЛМ у 501 больного СКВ приводило к медленному развитию клинического эффекта после 6–12 мес терапии.

У пациентов, получавших РТМ и комбинированное лечение, наблюдалась более высокая активность СКВ, чем у тех, кому проводилась монотерапия БЛМ. Назначение РТМ приводило к быстрому снижению активности, уровня АТ к дс-ДНК, повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. Полученные нами данные согласуются с результатами S. Iwata и соавт. [37], применявших РТМ для лечения 63 пациентов с СКВ, рефрактерных к стандартной терапии. Авторы отметили быстрое и длительное (1 год) снижение активности (SLEDAI и BILAG; $p < 0,0001$), уровня АТ к дс-ДНК (с 35,7 до 9,4 Ед/мл), повышение уровня комплемента (с 39,2 до 46,5 Ед/мл) и уменьшение дозы преднизолона ($p < 0,0001$). Проведенный авторами

мультивариантный анализ выявил предикторы развития эффекта РТМ – изначально высокий уровень АТ к дс-ДНК и небольшую давность СКВ. Особый интерес представляют полученные нами данные о применении комбинации РТМ+БЛМ. В доступной нам литературе мы обнаружили две публикации с описанием результатов комбинированной терапии РТМ и БЛМ. Так, Т. Краај и соавт. [38] представили два клинических случая, где пациентам с высокой активностью СКВ и превалированием люпус-нефрита с протеинурией > 8 г/сут была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На фоне проведенного лечения достигнуто уменьшение протеинурии ниже 1,5 г/сут, увеличение содержания С3-, С4-компонентов комплемента, снижение уровня АТ к дс-ДНК и поддержание количества аутореактивных В-клеток на низком уровне. На протяжении последующих 12 мес наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI-2К 6–4 балла). В работе E. Simonetta и соавт. [39] также было отмечено, что последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентки с люпус-нефритом способствовало более эффективному подавлению активности СКВ благодаря ингибированию ВLуS при использовании БЛМ на фоне В-клеточной деплеции, достигнутой после введения РТМ. В недавно опубликованной работе R. Gualtierotti и соавт. [40] также продемонстрирован отличный результат комбинированного лечения РТМ+БЛМ у трех больных СКВ. В настоящий момент ведутся два перспективных клинических исследования (NCT02260934; NCT02284984), целью которых является определение эффективности последовательного применения РТМ и БЛМ у больных СКВ.

Терапия ГИБП влияет на концентрацию в сыворотке крови иммуноглобулинов. Так, в работе L. Watson и соавт. [20] после одного курса РТМ отмечалось достоверное снижение концентрации IgG, IgM, а после нескольких курсов – и IgA. Длительное применение БЛМ также ассоциируется со снижением концентрации иммуноглобулинов. В исследовании J.T. Merrill и соавт. [41] было отмечено снижение в большей степени IgM, чем IgG и IgA, и в дальнейшем медиана этих показателей продолжала снижаться. Также было продемонстрировано наличие у группы больных выраженной гипогаммаглобулинемии, однако убедительных данных, свидетельствующих об ассоциации таких изменений с высоким риском развития тяжелой инфекции, не было получено и терапия была продолжена. В нашем наблюдении РТМ также влиял на концентрацию IgG и IgM, однако она в большинстве случаев оставалась в пределах референсных зна-

чений. Наибольшее влияние на уровень IgM оказывал БЛМ. Концентрация исследуемых показателей снижалась до нижней границы нормы в группах БЛМ и комбинированной терапии, что отмечалось к 12-му месяцу наблюдения. Тем не менее только у 4 пациентов с низкой концентрацией иммуноглобулинов было зафиксировано наличие инфекций и у одного из них выявлялась пневмония, остальные 9 пациентов с признаками инфекции имели нормальную концентрацию IgG, IgA, IgM в периферической крови.

Принципиальной особенностью комбинированной терапии являлась возможность ведения больных на средних и низких дозах ГК на протяжении всего периода наблюдения, с момента назначения ГИБП. Среди пациентов, получавших такую терапию, обострение СКВ зафиксировано только в одном случае и было связано с задержкой очередной инфузии БЛМ на 2 нед. Еще одним позитивным фактором, влияющим на выбор тактики лечения, является возможность снижения риска развития необратимых органных повреждений. В нашем исследовании при использовании БЛМ и комбинированной терапии нарастания ИП не было отмечено. I.N. Vguse и соавт. [42] при длительном наблюдении также отметили, что на фоне лечения БЛМ выявлялась низкая частота возникновения необратимых повреждений органов и от-

мечался низкий риск ее нарастания у пациентов, уже имевших ИП.

Таким образом, последовательное применение РТМ и БЛМ у пациентов с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания, с поражением жизненно важных органов позволяет не только достичь быстрого ответа, но и сохранить достигнутый эффект с тенденцией к дальнейшему снижению активности СКВ. Помимо этого, полученные результаты исследования позволяют сделать предположение, что применение комбинированной терапии позволяет снизить частоту обострения и минимизировать риск появления необратимых органных повреждений благодаря ведению больных на низких и средних дозах ГК.

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, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (In Russ.)].
- Schreiber K, Nocturne G, Corne C, et al. Lymphocytes as biomarkers of therapeutic response in rheumatic autoimmune diseases, is it a realistic goal? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Oct;53(2):277-90. doi: 10.1007/s12016-017-8614-7. Review.
- Yaniv G, Twig G, Shor DB, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2015 Jan;14(1):75-9. PMID: 25449682. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.003
- Arriens C, Wren JD, Munroe ME, et al. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1;56:i32-i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 16;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):47-62, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.007
- Kim SS, Kirou KA, Erkan D, et al. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Adv Chronic Dis.* 2012 Jan;3(1):11-23. doi: 10.1177/2040622311424806
- Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1;56 Suppl 1:i114-i122. doi: 10.1093/rheumatology/kew406
- Pirone C, Mendoza-Pinto C, van der Windt DA. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Dec;47(3):384-96. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.010. Epub 2017 May 5.
- Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus.* 2017 Jan 1;961203317739129. doi: 10.1177/0961203317739129
- Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Sep 13;14(1):137. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8
- Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jul;31(7):1053-7. doi: 10.1093/ndt/gfw068
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
- 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
- Shamliyan TA, Dospinescu P. Additional Improvements in Clinical Response From Adjuvant Biologic Response Modifiers in Adults With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus Despite Immunosuppressive Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Jul;39(7):1479-506.e45. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.359
- Tesar V, Hruskova Z. Belimumab in the management of systemic lupus erythematosus – an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2017 Jul;17(7):901-8. doi: 10.1080/14712598.2017.1324846
- Guerreiro CS, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Mar;9(3):75-85. doi: 10.1177/1759720X17690474
- Fernandez-Nebro A, Marenco de la Fuente JL, Carren L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012; 21:1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627

19. Mota P, Reddy V, Isenberg D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jul;13(7):667-76. doi: 10.1080/1744666X.2017.1259068. Epub 2016 Nov 25.
20. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus*. 2015 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
21. Stohl W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jun;13(6):623-33. doi: 10.1080/1744666X.2017.1291343
22. Collins CE, Dall'Era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 11;3(1):e000118. doi: 10.1136/lupus-2015-000118. eCollection 2016.
23. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B Cell Immunotherapy Is Superior to Individual Anti-CD20 Depletion or BAFF Blockade in Murine Models of Spontaneous or Accelerated Lupus. *Arthritis Rheum*. 2015;67(1):215-24. doi: 10.1002/art.38907
24. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep 8.
25. Carter LM, Isenberg DA. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2672-9. doi: 10.1002/art.38074. MR.PMID:23839909
26. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solov'yev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
27. Liossis S-NC, Staveri C. B Cell-Based Treatments in SLE: Past Experience and Current Directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:78. doi: 10.1007/s11926-017-0707-z
28. Wallace DJ. The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Oct;11(10):616-20. doi: 10.1038/nrrheum.2015.86
29. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Nov 22;12(12):716-30. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186
30. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
31. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):154-63. doi: 10.1111/1756-185X.12463
32. Touma Z, Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000239. doi: 10.1136/lupus-2017-000239
33. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
34. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013;11:88. doi: 10.1186/1741-7015-11-88
35. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):31-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
36. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
37. Iwata S, Saito K, Hirata S, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;1:961203317749047. doi: 10.1177/0961203317749047
38. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
39. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine*. 2017 Mar;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
40. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Feb 27. [Epub ahead of print].
41. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
42. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709. doi: 10.1177/0961203315625119

Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия»

Никитинская О.А.¹, Торопцова Н.В.¹, Демин Н.В.¹, Феклистов А.Ю.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ 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: Оксана Анатольевна Никитинская;
nikitinskayaos@yandex.ru

Contact: Oksana Nikitinskaya;
nikitinskayaos@yandex.ru

Поступила 01.03.18

Ревматоидный артрит (РА) и прием глюкокортикоидов (ГК) являются доказанными факторами риска (ФР) остеопороза (ОП) и остеопоротических переломов (ОПП). Существуют и другие причины увеличения риска переломов при РА.

Цель исследования – определить частоту РА в эпидемиологической выборке лиц в возрасте 50 лет и старше и выявить среди пациентов с РА людей, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии для профилактики ОПП.

Материал и методы. В эпидемиологическую выборку вошли 18 018 человек в возрасте 50 лет и старше (13 941 женщина и 4077 мужчин, средний возраст – 62±10 лет). Обследование состояло из анкетирования с использованием унифицированного опросника, определения суточного потребления кальция с продуктами питания, расчета 10-летнего риска переломов по алгоритму FRAX®.

Результаты и обсуждение. Распространенность РА в эпидемиологической выборке населения в возрасте 50 лет и старше составила 1,7% (1,9% у женщин и 1,2% у мужчин; p=0,0047). Средние значения FRAX® для основных ОПП у больных РА были значимо выше по сравнению с лицами без РА: 18,4±10 и 13,2±7,9% соответственно (p=0,0001) для женщин, 8,9±6,4 и 6,2±3,7% соответственно (p=0,0001) для мужчин. Высокий риск ОПП имели 42% пациентов с РА. Так, 48% женщин с РА имели показатели FRAX® выше порога терапевтического вмешательства, а в группе женщин без РА потребность в назначении антиостеопоротической терапии была достоверно меньше (31%; p=0,00001). В то же время у мужчин с РА и без него частота обнаружения высокого риска ОПП существенно не различалась (8 и 5% соответственно; p>0,05). Среди наиболее частых ФР ОП и ОПП у больных РА были предшествующие переломы (33%), вторичные причины ОП (30%) и прием ГК (18%), дополнительно у мужчин – табакокурение (33%). Пациентки с РА достоверно чаще принимали ГК (17%) и имели другие вторичные причины ОП и ОПП (33%) по сравнению с женщинами без РА (7,7%, p=0,0001, и 23%, p=0,0004, соответственно). У мужчин с РА значимые различия по сравнению с популяционным контролем выявлены только по применению ГК (20 и 5% соответственно; p=0,0001), остальные ФР встречались с одинаковой частотой. Менее половины суточной нормы кальция потребляли 20% мужчин и 16% женщин (p=0,53).

Заключение. 42% пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск ОПП и нуждались в назначении антиостеопоротической терапии. Каждая третья женщина с РА имела дополнительно хотя бы еще одно коморбидное заболевание или состояние, ассоциированное с увеличением риска ОПП. У мужчин, больных РА, алгоритм FRAX® позволил выявить лишь 8% лиц с высоким риском переломов, в то время как у 58% из них имелись два и более дополнительных ФР, которые могут негативно влиять на минеральную плотность кости и повышать риск перелома. Для определения лиц, нуждающихся в профилактике и лечении ОП и ОПП, среди мужчин с РА предпочтительно проводить денситометрическое исследование аксиальных отделов скелета.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; факторы риска переломов; FRAX®; периферическая денситометрия; остеопороз; потребление кальция.

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):310-315.

THE RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF THE PROGRAM «OSTEOSCREENING RUSSIA»

Nikitinskaya O.A.¹, Toroptsova N.V.¹, Demin N.V.¹, Feklistov A.Yu.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Rheumatoid arthritis (RA) and the use of glucocorticoids (GCs) are proven risk factors for osteoporosis (OP) and osteoporotic fractures (OPF). There are also other reasons for increased fracture risk in RA.

Objective: to determine the rate of RA in an epidemiological sample of persons aged 50 years and older and to identify those in need of antiosteoporotic therapy among the patients with RA in order to prevent OPF.

Subjects and methods. The epidemiological sample included 18,018 people aged 50 years and older (13,941 women and 4,077 men; mean age, 62±10 years). The survey consisted of a unified questionnaire, measurement of daily dietary calcium intake, and calculation of a 10-year fracture risk using the FRAX® algorithm.

Results and discussion. The prevalence of RA in the epidemiological population sample aged 50 years and older was 1.7% (1.9% in women and 1.2% in men; $p=0.0047$). The mean FRAX® values for major OPF in RA patients were significantly higher than those in non-RA individuals: 18.4 ± 10 and $13.2\pm 7.9\%$, respectively ($p=0.0001$) for women and 8.9 ± 6.4 and $6.2\pm 3.7\%$, respectively ($p=0.0001$) for men. 42% of the patients with RA were at high risk for OPF. Thus, 48% of the women with RA had FRAX® values above the therapeutic intervention threshold; and the non-RA group needed antiosteoporotic therapy significantly less (31%; $p=0.00001$). At the same time, the detection rate of high-risk OPF in men with and without RA did not differ significantly (8 and 5%, respectively; $p>0.05$). The most common risk factors (RFs) for OP and OPF in RA patients included previous fractures (33%), secondary causes of OP (30%), GC use (18%), and, additionally, smoking (33%) in male patients with RA. The female patients with RA significantly more frequently took GCs (17%) and had other secondary causes of OP and OPF (33%) than those without RA (7.7% ($p=0.0001$) and 23% ($p=0.0004$, respectively). The male patients with RA versus to the population-based control showed significant differences when they only used GCs (20 and 5%, respectively; $p=0.0001$); the remaining RFs were encountered at the same frequency. Less than half of the normal daily calcium intake was observed in 20% of men and 16% of women ($p=0.53$).

Conclusion. 42% of the RA patients aged 50 years and older were at high risk for OPF and needed antiosteoporotic therapy. Every third woman with RA had at least one other comorbidity or condition associated with the increased risk of OPF. In the male patients with RA, the FRAX® algorithm could reveal only 8% of persons at high risk for fractures, while 58% of them had two or more additional RFs that can negatively affect bone mineral density and increase the risk of fracture. To identify those who require prevention and treatment of OP and OPF, it is preferable to perform bone densitometry of the axial skeleton among male patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; risk fracture factors; FRAX®; peripheral densitometry; osteoporosis; calcium intake.

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV, et al. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):310-315 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое является одним из наиболее частых и тяжелых среди взрослого населения. Распространенность РА среди взрослого населения в мире колеблется от 0,5 до 2% [1]. Одним из осложнений РА является вторичный остеопороз (ОП), на фоне которого у больных чаще, чем в популяции, возникают переломы позвонков, бедра и других костей [2–4]. Ведущими причинами возникновения ОП и переломов при РА являются хроническое воспаление, сопровождающееся активацией клеточного звена иммунитета и повышением продукции провоспалительных цитокинов, прием глюкокортикоидов (ГК), снижение функциональной активности и высокий риск падений [5, 6]. Имеются неоспоримые доказательства взаимосвязи снижения минеральной плотности кости (МПК) с активностью заболевания (DAS, СОЭ и уровнем С-реактивного белка) [7–10], состоянием функционального статуса (HAQ) [3, 4, 7] и длительностью болезни [2, 7]. Кроме того, выявлены ассоциации показателей активности и тяжести РА с риском переломов различной локализации, и в первую очередь – позвонков [2, 11, 12]. В зависимости от степени функциональных ограничений риск переломов позвонков повышался в 2,42–7,74 раза, а переломов других костей – в 1,28–2,96 раза [13–15]. При создании инструмента подсчета 10-летнего абсолютного риска остеопоротического перелома (ОПП) у конкретного человека в возрасте 40 лет и старше (FRAX®) разработчики выделили РА как независимый фактор риска (ФР) вторичного ОП, поскольку вклад данного заболевания в риск возникновения ОПП оказался значительно больше, чем могло быть объяснено только снижением МПК [16].

Несмотря на большие достижения в лечении РА, связанные с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов и совершенствованием стратегии их применения, ГК широко используются для терапии этого заболевания. По данным зару-

бежных исследователей, на протяжении болезни 40–80% пациентов с РА назначались ГК [17–19]. В наблюдательном международном исследовании по изучению ОП GLOW, проходившем в 10 странах, 4,6% участниц из более чем 60 тыс. женщин в постменопаузе принимали ГК, а наиболее частыми причинами их назначения были РА и заболевания легких [20]. По данным российского многоцентрового исследования ГЛЮКОСТ, в котором были опрошены 3021 пациент, 47,7% из них имели РА, и 48,7% больных РА принимали пероральные ГК когда-либо в течение 3 мес и более [21]. Одномоментное исследование, проведенное в 27 городах России, продемонстрировало, что системное или локальное введение ГК использовалось у 65,9 и 66,4% пациентов соответственно, а 43% больных принимали ГК внутрь в период проведения исследования [22]. Прием ГК приводит к быстрой потере костной массы и повышению риска переломов, особенно в первые месяцы применения. Так, в течение первого года их использования ОПП случаются у каждого пятого пациента [23]. ГК повышают риск переломов независимо от показателей МПК, поэтому, как и РА, прием этих препаратов когда-либо в жизни в течение 3 мес и более был включен в алгоритм FRAX® как отдельный клинический ФР [16].

У пациентов с РА дополнительное влияние на риск переломов могут оказывать и традиционные ФР, такие как пожилой возраст, постменопауза у женщин, низкий индекс массы тела (ИМТ), вредные привычки. Нельзя не учитывать и тот факт, что у больных РА часто выявляется сопутствующая патология, которая также может повышать риск возникновения ОП и переломов. Так, по данным отечественных одномоментных исследований, 72–87% пациентов с РА имели коморбидные состояния или заболевания [24–26].

Цель исследования – определить частоту РА в эпидемиологической выборке лиц в возрасте 50 лет и старше и выявить среди пациентов с РА людей, нуждающихся в назначении антиosteoporotic терапии для профилактики ОПП.

Материал и методы

В рамках программы по изучению распространенности ФР ОП и ОПП на базе лечебно-профилактических учреждений 23 городов семи федеральных округов Российской Федерации в 2012–2013 гг. были сформированы случайные пропорционально стратифицированные выборки жителей в возрасте 50 лет и старше. В анализ включали данные тех городов, где «ответчаемость» населения составляла >80%. В результате в исследовании приняли участие 18 018 человек (13 941 женщина и 4077 мужчин). После подписания информированного согласия респонденты самостоятельно отвечали на

вопросы специализированной анкеты, правильность заполнения которой проверяла предварительно обученная медицинская сестра. Опросник, использованный в работе, включал разделы по возрасту, полу, антропометрическим данным, ФР ОП и переломов, входящих в алгоритм FRAX®, а также вопросы, касающиеся питания. Наличие РА подтверждалось записью в амбулаторной карте больного. Кроме анкетирования, участникам исследования была проведена денситометрия дистального отдела предплечья с помощью периферического рентгеновского аппарата Osteometer Medithec DTX 200. Подсчет 10-летнего риска ОПП и оценка потребления кальция с пищей были выполнены врачами-исследователями. Высокий риск перелома по FRAX® устанавливался в каждом конкретном случае в зависимости от возрастного порога терапевтического вмешательства (рис. 1).

Статистический анализ был проведен с помощью пакета программ Statistica 12.0 для Windows (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

На наличие РА указали 310 (1,7%) участников исследования (261 женщина и 49 мужчин). Частота РА среди женщин в возрасте 50 лет и старше в изучаемой когорте составила 1,9%, а среди мужчин данного возраста она была значимо меньше – 1,2% ($p = 0,0047$).

Среди наиболее частых ФР ОП и переломов как у женщин, так и у мужчин, страдающих РА, были предшествующие переломы, вторичные причины ОП и прием ГК (табл. 1, 2). У мужчин с РА наряду с перечисленными факторами также часто присутствовало табакокурение.

Женщины с РА по сравнению с обследованными без РА были достоверно моложе, значимо чаще лечились ГК, среди них было больше лиц, имевших другие причины вторичного ОП и ОПП (см. табл. 1). Среди женщин, больных РА, также чаще встречались имеющие предшествующие переломы, злоупотребляющие алкоголем, с низким ИМТ, однако различия по этим ФР ОП с участницами исследования без РА не были достоверными. Два и более дополнительных ФР определялись у 54% женщин с РА, что было достоверно больше, чем у участниц исследования без РА (40%; $p < 0,0001$).

Среди мужчин, страдающих РА, было больше лиц, принимавших ГК, имевших причины вторичного ОП, злоупотреблявших алкоголем, куривших табак, с низким ИМТ, по сравнению с не имеющими РА, но достоверные различия были выявлены только по одному фактору – использованию ГК (см. табл. 2). Помимо РА у 58% участников опроса с этим заболеванием было выявлено два и более дополнительных ФР.

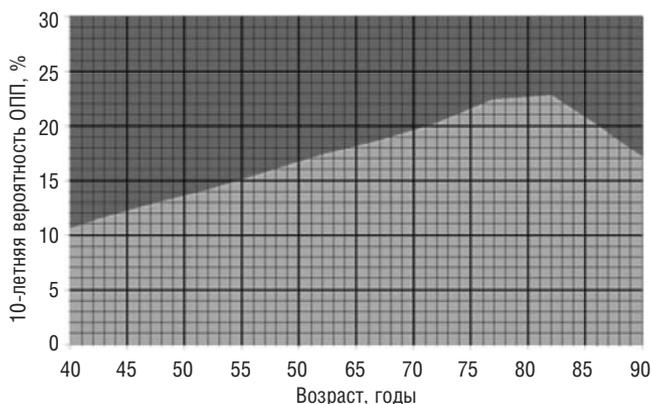


Рис. 1. Порог вмешательства на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных остеопоротических переломов без измерения МПК [27]

Таблица 1 Клинические ФР ОП и ОПП у женщин с РА и без него

Показатель	РА+ (n=261)	РА- (n=13 680)	p
Возраст, годы, М±СО	60,9±9,7	63,1±9,1	0,00001
ИМТ <20 кг/м², n (%)	6 (2,2)	245 (1,8)	Нд
Переломы в анамнезе, n (%)	89 (34)	4130 (30)	Нд
Прием ГК, n (%)	44 (17)	1051 (7,7)	0,0001
Курение, n (%)	15 (5,7)	872 (6,4)	Нд
Другие причины вторичного ОП, n (%)	86 (33)	3211 (23)	0,0004
Злоупотребление алкоголем, n (%)	2 (0,8)	57 (0,4)	Нд
Потребление кальция, мг/сут, М±СО	689±341	685±248	Нд
FRAX®, %, М±СО	18,4±10	13,2±7,9	0,001
Высокий порог, n (%)	126 (48)	4196 (31)	0,0001

Примечание. Нд – не достоверно, СО – стандартное отклонение.

Таблица 2 Клинические ФР ОП и ОПП у мужчин с РА и без него

Показатель	РА+ (n=49)	РА- (n=4028)	p
Возраст, годы, М±СО	62,0±10,3	62,6±10,2	Нд
ИМТ <20 кг/м², n (%)	2 (4)	119 (3)	Нд
Переломы в анамнезе, n (%)	12 (24)	975 (24)	Нд
Прием ГК, n (%)	10 (20)	190 (5)	0,00001
Курение, n (%)	16 (33)	1177 (29)	Нд
Другие причины вторичного ОП, n (%)	8 (16)	469 (12)	Нд
Злоупотребление алкоголем, n (%)	3 (6)	207 (5,1)	Нд
Потребление кальция, мг/сут, М±СО	634±289	637±252	Нд
FRAX®, М±СО	8,9±6,4	6,2±3,7	0,0001
Высокий порог, n (%)	4 (8)	200 (5)	Нд

При сравнении пациентов с РА, принимавших и не принимавших ГК, по количеству предшествующих переломов, табакокурению, наличию других возможных причин вторичного ОП не было выявлено различий между этими группами как среди женщин, так и среди мужчин.

Потребление кальция с продуктами питания было низким среди всех обследованных лиц (680 ± 245 мг/сут), при этом среди женщин оно было достоверно выше, чем среди мужчин ($p < 0,0001$). Между пациентами с РА и популяционным контролем статистически значимых различий в потреблении кальция выявлено не было ($p = 0,29$). Менее половины суточной нормы кальция с продуктами питания получали 16% женщин и 20% мужчин, страдающих РА ($p = 0,53$).

Средние значения 10-летнего абсолютного риска основных ОПП у больных РА были значимо выше по сравнению с лицами без РА как среди женщин, так и среди мужчин ($p = 0,0001$). Высокий риск переломов был у 42% пациентов с РА: у 48% женщин и у 8% мужчин. У женщин, страдавших РА, показатели FRAX® выше порога терапевтического вмешательства выявлялись достоверно чаще, чем среди опрошенных женщин без РА, в то время как у мужчин с РА и без него частота обнаружения высокого риска ОПП была практически одинаковой (см. табл. 1 и 2).

По данным денситометрии дистального отдела предплечья ОП выявлялся более чем в 2 раза чаще у женщин с РА по сравнению с контролем без РА ($p = 0,0001$). У мужчин частота выявления ОП была одинаковой в обеих сравниваемых группах – с РА и без РА (рис. 2).

МПК дистального отдела предплечья среди женщин и мужчин, получавших ГК, была достоверно ниже, чем у никогда не лечившихся ГК: у женщин Т-критерий $-1,53 \pm 1,79$ стандартного отклонения (СО) и $-0,95 \pm 1,73$ СО соответственно ($p < 0,0001$), у мужчин $-2,05 \pm 1,64$ СО и $-0,79 \pm 1,94$ СО соответственно ($p = 0,03$). Прием ГК у женщин с РА повышал риск выявления низкой МПК в дистальном отделе предплечья в 2 раза [отношение шансов (ОШ) 2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–3,9; $p = 0,047$], а у мужчин – в 5 раз: ОШ 5,17 (95% ДИ 0,97–27,6; $p = 0,04$).

Обсуждение

Частота РА среди лиц 50 лет и старше, по результатам нашего исследования, составила 1,7%, что не противоречит данным о распространенности данного заболевания в мире, где в зависимости от географических зон и возраста он выявлялся у 0,5–2% населения. Среди анкетированных лиц на долю женщин приходилось 84% от выявленных больных РА, тогда как на долю мужчин – лишь 16%; это еще раз подтверждает, что РА чаще страдают женщины.

По данным Т.Р. van Staa и соавт. [2], частота переломов различной локализации среди больных РА выше, чем в популяции. Однако в нашем исследовании число переломов после 40 лет среди больных РА и в популяционном контроле не различалось. У женщин это могло быть связано с тем, что пациентки с РА были моложе лиц без РА ($60,9 \pm 9,7$ и $63,1 \pm 9,1$ года соответственно; $p < 0,001$), а, как известно, частота низкоэнергетических переломов увеличивается с возрастом. Проведенный нами дополнительный анализ данных в стандартизованных по возрасту

группах также не выявил достоверных различий по частоте переломов между женщинами с РА и без этого заболевания. Опрошенные мужчины с РА и без РА не различались по возрасту (средний возраст $62,0 \pm 10,3$ и $62,6 \pm 10,2$ года соответственно) и другим ФР, которые потенциально могли влиять на риск переломов (кроме приема ГК), и частота переломов в анамнезе у них была одинаковой (24%), что может быть связано с небольшим числом больных РА.

Прием ГК был одним из наиболее часто выявляемых ФР ОПП у больных РА обоего пола и встречался значимо чаще, чем среди лиц без РА. ГК получали 17–20% анкетированных пациентов с РА из разных регионов нашей страны, что согласуется с данными работы С. Кюр и соавт. [28], выполненной в рамках валидации алгоритма FRAX®, где терапия ГК проводилась у 15,6–16,3% больных РА, но значительно меньше, чем было показано в большом отечественном исследовании, в котором установлено, что 65,9% больных РА принимали системные ГК [22].

Мы не отметили существенных различий встречаемости большинства клинических ФР ОПП между больными РА и лицами из популяционной выборки без этого заболевания. Но среди женщин с РА чаще, чем среди женщин без РА, выявлялись различные причины вторичного ОП, оказывающие влияние на риск перелома опосредованно за счет снижения МПК, что в конечном итоге повлияло на индивидуальные значения 10-летнего абсолютного риска перелома. Каждая третья женщина с РА имела сопутствующую патологию, которая увеличивала риск ОПП. У мужчин причины вторичного ОП определялись практически с одинаковой частотой как среди больных, так и в популяционном контроле.

Наличие более чем одного ФР способствует градиентному увеличению вероятности перелома, рассчитанной по алгоритму FRAX®. В качестве примера рассмотрим женщину в возрасте 65 лет с нормальным ИМТ: при отсутствии ФР ее 10-летний абсолютный риск перелома бедра составляет 1,3%. Добавление хотя бы одного клинического ФР увеличивает у нее вероятность перелома на 1,7–3,2%, двух – на 2,5–6,6%, а если у нее имеется три, четыре или пять ФР, то риск перелома бедра может возрасти на 3,8–11; 6,7–17 и 13–24% соответственно. При наличии всех шести клинических ФР 10-летняя вероятность перелома бедра приближается к 30% [29]. У женщин с РА вероятность ОПП основных локализаций

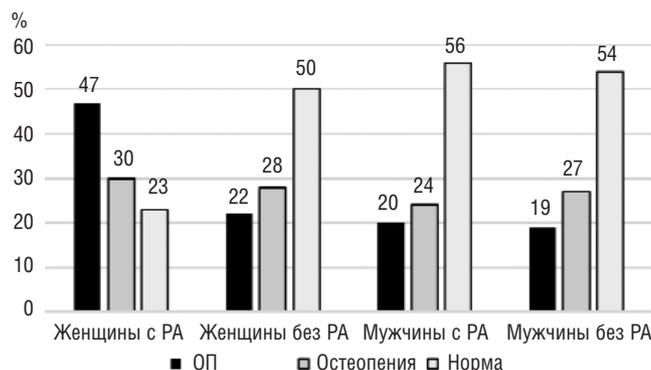


Рис. 2. Частота ОП и остеопении у женщин и мужчин с РА и без него по данным периферической денситометрии

на 33% выше по сравнению с пациентками без РА, у которых 10-летний абсолютный риск, рассчитанный по алгоритму FRAX®, составляет в зависимости от возраста от 9 до 12%, но если больная дополнительно принимает пероральные ГК и имеет перелом в анамнезе, то риск ОПП у нее возрастает в четыре раза [29]. В нашей работе два и более дополнительных ФР определялись у 54% женщин с РА, что было достоверно чаще, чем у участниц исследования без РА (40%; $p < 0,0001$). Среди мужчин с РА у 58% было выявлено более двух дополнительных ФР, без статистической разницы с популяционным контролем без РА. Наиболее часто встречающимся дополнительным ФР у них было курение.

Средние значения FRAX® у больных РА были достоверно выше, чем у участников исследования без РА, а среди женщин с РА было больше лиц, имевших его значения выше порога терапевтического вмешательства. По результатам оценки 10-летнего абсолютного риска перелома, рассчитанного только на основании клинических ФР, 48% женщин с РА нуждались в назначении антиостеопоротической терапии для профилактики возможных переломов. В то же время у мужчин, больных РА, среди которых уже 24% имели в анамнезе малотравматичные переломы, использование алгоритма FRAX® позволило выявить лишь 8% лиц с высоким риском переломов.

В качестве денситометрического скрининга популяции мы использовали периферическую рентгеновскую денситометрию дистального отдела предплечья. Выполненная ранее в нашем институте работа показала, что данный метод имеет довольно высокие специфичность и чувствительность для прогнозирования ОП в аксиальном скелете [30]. Денситометрия дистального отдела предплечья выявила, что у 47% женщин и 20% мужчин, больных РА, показатели МПК соответствовали ОП. В то же время высокий риск перелома по FRAX® имели только 34% женщин с ОП предплечья, а среди мужчин с ОП не было ни одного, чей показатель абсолютного риска перелома находился выше порога терапевтического вмешательства. Следовательно, 13% женщин и 20% мужчин, страдающих РА и имевших низкую МПК предплечья, нуждались в дальнейшем денситометрическом дообследовании с целью подтверждения ОП в аксиальных отделах скелета и принятия решения о назначении антиостеопоротической терапии.

Адекватное потребление кальция с продуктами питания является важным компонентом поддержания нор-

мального состояния костной ткани в любом возрасте и способствует профилактике ОП. Среди населения нашей страны в возрасте 50 лет и старше менее 10% жителей получают с пищей необходимое количество этого макроэлемента. Мы выявили, что каждый пятый больной РА этого возраста попадает в зону риска, так как получает с продуктами питания менее половины рекомендованной суточной нормы кальция.

Таким образом, 42% пациентов с РА в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск ОПП и нуждались в назначении антиостеопоротической терапии. Среди женщин с РА практически каждая вторая имела высокий риск ОПП по алгоритму FRAX® и низкую МПК, а каждая третья – дополнительно хотя бы еще одно коморбидное заболевание или состояние, ассоциированное с увеличением риска переломов. При обследовании мужчин, больных РА, алгоритм FRAX® позволил выявить лишь 8% лиц с высоким риском переломов, в то время как у 58% из них было два и более дополнительных ФР, которые могут негативно влиять на МПК и повышать риск перелома, а 20% имели низкую МПК в дистальном отделе предплечья. Для выявления мужчин с РА, нуждающихся в профилактике ОП и переломов, при наличии ФР необходимо не только рассчитывать индивидуальный риск перелома, но и направлять больных соответствующего профиля на денситометрическое исследование аксиальных отделов скелета.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №349 «Пути совершенствования помощи больным остеопорозом с целью ранней диагностики заболевания и профилактики его осложнений», утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов на VII Съезде ревматологов России 26–28 апреля 2017 г. (Москва).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis In: Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.).]
2. Van Staa TP, Geusens P, Bilsma JWJ, et al. Clinical assessment of long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104-12. doi: 10.1002/art.22117
3. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;42(3):522-30. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y
4. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2776-84. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2776::AID-ANR18>3.0.CO;2-N
5. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43:1267-71. doi: 10.1093/rheumatology/keh304
6. Smulders E, Schreven C, Weerdesteyn, et al. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1795-6. doi: 10.1136/ard.2009.109009
7. Kvien T, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:805-11. doi: 10.1136/ard.59.10.805

8. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:21-6. doi: 10.1136/ard.52.1.21
9. Ding C, Parameswaren V, Udayan R, et al. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1952-8. doi: 10.1210/jc.2007-2325
10. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: The health aging and body composition study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(7):1088-95. doi: 10.1359/jbmr.070409
11. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self-reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:177-82. doi: 10.1136/ard.2003.005850
12. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the consortium of rheumatology researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheum.* 2009;15(4):155-60. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181a5679d
13. Furuya T, Kotake S, Inoue E, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. *J Rheumatol.* 2007;34:303-10.
14. Furuya T, Kotake S, Inoue E, et al. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Res.* 2008;26:499-505. doi: 10.1007/s00774-007-0836-y
15. Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, et al. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2008;18:170-6. doi: 10.3109/s10165-008-0032-5
16. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19:893-9. doi: 10.1359/JBMR.040134
17. 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.
18. 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
19. 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
20. Silvermann S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int.* 2015;26:419-20. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2
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, Anaev 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). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2015;(5):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587558-64
22. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(1):50-60 [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: The severity of the disease in a russian patient population: A cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(1):50-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406
23. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22:421-33. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x
24. Панафилина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):283-9 [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289
25. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):149-54 [Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):149-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-149-154
26. Rossini M, Viapiana O, Vitiello M, et al. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Reumatismo.* 2017;69(1):30-9. doi: 10.4081/reumatismo.2017.922
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 vrachey* [Osteoporosis: a guide for doctors]. Moscow; 2016. 464 p. (In Russ.)].
28. Klop C, de Vrieset F, Bijlsma JWJ, et al. Predicting the 10-year risk of hip and major osteoporotic fracture in rheumatoid arthritis and in the general population: an independent validation and update of UK FRAX without bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2095-100. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208958
29. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5
30. Добровольская ОВ, Демин НВ, Торопцова НВ. Минеральная плотность костей предплечья как предиктор осевого остеопороза у женщин в постменопаузе, перенесших низкоэнергетические переломы. *Фарматека.* 2016;(s3):50-5 [Dobrovol'skaya OV, Demin NV, Toropectsova NV. Mineral density of the forearm bones as a predictor of axial osteoporosis in postmenopausal women who underwent low-energy fractures. *Farmateka.* 2016;(s3):50-5 (In Russ.)].

Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом

Демидова Н.В.¹, Галушко Е.А.¹, Глухова С.И.¹, Савушкина Н.М.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Черкасова М.В.¹, Хорошко Н.В.², Маглеваний С.В.³, Гордеев А.В.¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОВ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³ФГАОВ «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
¹11522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

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;
³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
³6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Контакты: Наталья Викторовна Демидова; natasha-demidova@mail.ru

Contact: Natalia Demidova; natasha-demidova@mail.ru

Поступила 23.03.18

Цель исследования – оценить возможность постепенной отмены адалимумаба (АДА) на фоне продолжения применения метотрексата (МТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА).

Материал и методы. В рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) обследовано 20 больных ранним РА (17 женщин и 3 мужчин), медиана возраста – 51 [41,5; 56] год, длительности заболевания – 10 [5,5; 20] мес, DAS28 – 5,17 [4,37; 6,51]; 85% больных были серопозитивными по ревматоидному фактору и 85% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

Результаты и обсуждение. Все пациенты получали подкожно МТ в дозе 25 мг/нед. Через 12 нед после назначения МТ в связи с недостаточным эффектом к терапии был добавлен АДА по стандартной схеме. К 24-й неделе медиана DAS28 составила 3,0 [1,65; 3,73]; 85% больных достигли ремиссии или низкой активности болезни. У 3 (15%) пациентов сохранялась высокая или средняя активность заболевания после 3 мес терапии АДА, медиана DAS28 составила 4,4 [4,3; 6,1]; препарат у них был отменен в связи с отсутствием эффекта терапии. После 12 мес наблюдения низкая активность заболевания по DAS28 наблюдалась у 5 (29,4%), ремиссия по DAS28 – у 12 (70,6%) из 17 пациентов, продолжавших лечение АДА; через 24 мес у всех 17 больных отмечалась ремиссия заболевания. При достижении стойкой ремиссии (длительностью ≥ 6 мес на фоне терапии АДА) было выполнено тщательно контролируемое снижение (титрование) дозы АДА с полной отменой препарата с сохранением ремиссии заболевания к 36-му месяцу наблюдения, медиана DAS28 составила 1,6 [1,4; 2,2].

На фоне лечения АДА у одной пациентки развился пустулезный псориаз, в связи с чем препарат был отменен через 24 мес от начала наблюдения в период стойкой ремиссии заболевания. Других серьезных неблагоприятных реакций, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Заключение. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии. У пациентов с ранним РА и ранним назначением генно-инженерного биологического препарата возможно сохранение стойкой ремиссии после отмены АДА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; адалимумаб; ремиссия.

Для ссылки: Демидова НВ, Галушко ЕА, Глухова СИ и др. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):316-320.

ADALIMUMAB DISCONTINUATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER ACHIEVING SUSTAINED REMISSION

Demidova N.V.¹, Galushko E.A.¹, Glukhova S.I.¹, Savushkina N.M.¹, Satybalдыеv A.M.¹, Cherkasova M.V.¹, Khoroshko N.V.², Maglevanyi S.V.³, Gordeev A.V.¹

Objective: to assess whether adalimumab (AD) can be gradually discontinued during continuous methotrexate (MTX) use in patients with early rheumatoid arthritis (ERA).

Subjects and methods. Within the REMARCA (the Russian study of methotrexate and biological agents in early active arthritis) study, the investigators examined 20 patients (17 women and 3 men; median age, 51 [41.5; 56] years) with ERA (disease duration, 10 [5.5; 20] months; DAS28, 5.17 [4.37; 6.51]); 85% of the patients were seropositive for rheumatoid factor and 85% for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Results and discussion. All the patients received subcutaneous MTX 25 mg/week. Twelve weeks after beginning therapy with MTX, due to its inefficiency, ADA was added according to the standard scheme. At week 24, the median DAS28 was 3.0 [1.65; 3.73]; 85% of the patients achieved remission or low disease activity. After 3 months of ADA therapy, high or moderate disease activity remained in 3 (15%) patients; median DAS28 was 4.4 [4.3; 6.1]; the drug was discontinued in them due to ineffective therapy. After 12-month follow-up, low DAS28 scores were observed in 5 (29.4%), DAS28 remission was in 12 (70.6%) of the 17 patients who continued ADA treatment; after 24 months, all the 17 patients were noted to have remission. After achieving sustained remission (≥ 6-month duration during ADA therapy), there was a carefully controlled reduction (titration) in the dose of ADA with its complete discontinuation, by maintaining remission at 36-month follow-up; the median DAS28 was 1.6 [1.4; 2.2].

During ADA treatment, one female patient developed pustular psoriasis and therefore the drug was discontinued at 24-month follow-up during the period of sustained remission. Other serious adverse events and tuberculosis cases were not recorded.

Conclusion. Thus, the results of the study are indicative of the high clinical efficiency of the therapy. After ADA discontinuation, sustained remission can be maintained in patients with ERA and if they took biological agents early.

Keywords: early rheumatoid arthritis; adalimumab; remission.

For reference: Demidova NV, Galushko EA, Glukhova SI, et al. Adalimumab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis after achieving sustained remission. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):316-320 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-316-320

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1–3]. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению больных РА, которые позволили существенно улучшить результаты лечения и поставить новую цель – достижение клинической ремиссии [4, 5]. Важнейшим фактором прогресса фармакотерапии РА стало широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эффективность комбинированной терапии РА метотрексатом (МТ) и ГИБП продемонстрирована в серии рандомизированных плацебоконтролируемых (РПКИ) [6–11] и наблюдательных исследований [12].

В последнее время вопросы оптимизации ведения больных привлекают все больше внимания [13]. В первую очередь речь идет о возможности снижения дозы и отмены ГИБП с сохранением состояния ремиссии («безбиологическая ремиссия»). Далее может стоять вопрос о полной отмене всей противоревматической терапии («безлекарственная ремиссия», или «treatment holiday») [14]. Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), так и в российских рекомендациях [4, 15]. В то же время конкретная тактика оптимизации терапии не определена. Сложная тема оптимизации ведения больного РА после достижения ремиссии распадается на целый ряд более частных вопросов, каждый из которых требует специального изучения:

- возможность отмены ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (ИФНО α) и ГИБП с иными механизмами действия;
- снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП;
- повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП;
- определение уровня воспалительной активности, при котором может быть решен вопрос об отмене ГИБП.

Цель исследования – оценить возможность постепенной отмены адалимумаба (АДА) на фоне продолжения терапии МТ у пациентов ранним РА.

Материал и методы

Обследовано 20 больных ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) / EULAR 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА – РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрит) [16]. Большинство больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс (табл. 1). В этой группе было 17 женщин и 3 мужчин, медиана возраста – 51 год, длительности болезни – 10 мес.

Все пациенты получали подкожно МТ (методжект) по 25 мг/нед без достаточного терапевтического эффекта в течение 3 мес. В качестве первого ГИБП всем больным был назначен АДА (Хумира, Abbvie) 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед назначением АДА (через 3 мес после начала лечения МТ), затем через 6 (n=20), 12 (n=17), 24 (n=17) и 36 (n=17) мес после начала лечения МТ. Для оценки эффективности терапии использовали индексы активности DAS28, CDAI и SDAI [17]. Функциональный статус оценивался с помощью опросника HAQ [18]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунофелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии АДА медиана числа болезненных суставов (ЧБС) составляла 8 [3; 10], числа припухших суставов (ЧПС) – 6 [3; 8,5], уровня СРБ – 8,7 [5,3; 15,4] мг/л, СОЭ – 28 [12; 43,5] мм/ч, DAS28 – 4,7 [3,9; 5,5], SDAI – 20,1 [10,1; 24,5] и CDAI – 19 [9,0; 24,4]. На фоне лечения АДА по группе в целом отмечалось достоверное снижение всех индексов активности, и к 24-й неделе наблюдения медиана DAS28 составила 3 [1,6; 3,7], SDAI – 5 [1,3; 9,8], CDAI – 4,8 [1,1; 8,9] ($p < 0,05$). Ремиссия заболевания к 24-й неделе была достигнута у 8 больных, низкая активность – у 5, умеренная – у 6, высокая активность сохранялась у одного пациента. У трех из наших больных была первичная

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, м/ж, n	3/17
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	51 [41,5; 56,0]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6,5; 20,0]
IgM РФ-позитивные, n (%)	17 (85)
АЦЦП-позитивные, n (%)	17 (85)
Уровень СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	39,1 [10,0; 55,5]
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,4; 6,5]
SDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	23,7 [18,5; 42,2]
CDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	21,5 [16,4; 38,0]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [0,7; 1,7]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	15/75/0/10
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	10/60/30/0

Примечание. СРБ – С-реактивный белок.

неэффективность АДА. Она проявлялась отсутствием клинического ответа на лечение и сохранением высокой или средней активности заболевания, DAS28 был равен соответственно 6,2; 4,39 и 4,34.

Через 12 мес от начала наблюдения медиана DAS28 составила 2,2 [1,6; 2,7], SDAI – 2,2 [1,6; 5,5] и CDAI – 2,0 [1,3; 3,8]. За время наблюдения отмечалось значимое снижение HAQ. Его среднее значение уменьшилось с 1,375±0,715 до 0,465±0,55 балла (p<0,05).

Пациентам, у которых отмечались стойкая ремиссия и благоприятные показатели функционального статуса (DAS28 <2,6, CDAI <2,8, SDAI <3,3, HAQ <0,5) в течение 6 мес и более, было выполнено титрование дозы АДА. В зависимости от эффекта терапии через год после начала наблюдения больные были разделены на две группы: 1-я группа – с постепенной отменой АДА, в которую вошли 10 больных со стойкой ремиссией заболевания по трем индексам активности и HAQ, и 2-я группа, в которой терапия не менялась, – ее составили 7 пациентов с сохранением низкой активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и CDAI. Увеличение промежутков между введениями АДА осуществлялось пошагово: 1) 40 мг 1 раз в 3 нед в течение 6 мес; 2) 40 мг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес и 3) отмена.

К 24-му месяцу наблюдения в обеих группах у всех больных по трем индексам активности регистрировалась ремиссия заболевания, достоверных различий между группами по уровню острофазовых показателей не выявлено (табл. 2).

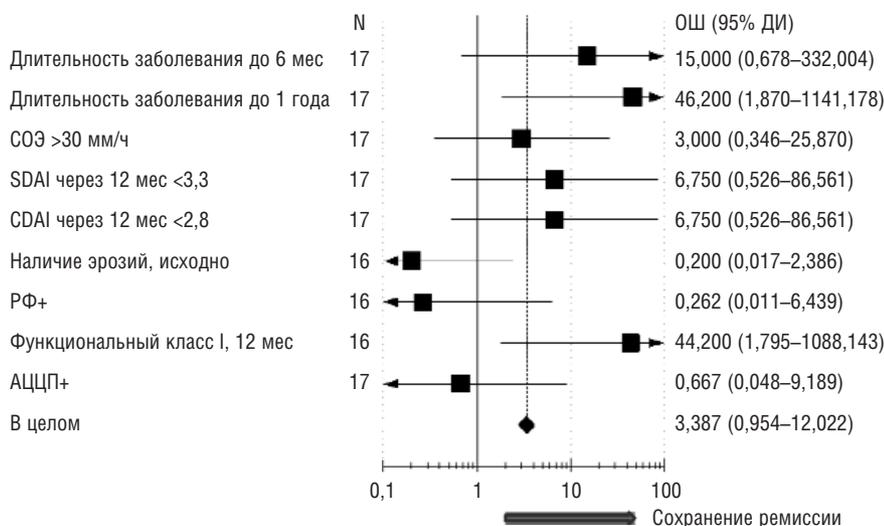
Через год после отмены АДА все пациенты сохраняли ремиссию заболевания, а во 2-й группе один пациент имел низкую активность заболевания и 6 – ремиссию по DAS28, SDAI и CDAI. В обеих группах отмечалось отсутствие прогрессирования деструкции суставов.

Длительность заболевания и «глубина» ремиссии заболевания влияли на сохранение ремиссии после прекращения терапии АДА (см. рисунок). Длительность заболевания до 1 года и улучшение функционального класса до I в течение первого года наблюдения (ОШ 46,2; 95% ДИ 1,870–1141,178; p=0,019 и ОШ 44,2; 95% ДИ 1,795–1088,143; p=0,02) были определены как предикторы сохранения длительной ремиссии после отмены АДА. В качестве прогностических маркеров отмены АДА также следует выделить значения индексов активности: SDAI <3,3 и CDAI <2,8 после 12 мес наблюдения, т. е. достижение стойкой ремиссии. Позитивность по РФ и наличие эрозий исходно снижали вероятность отмены АДА.

Таблица 2 Динамика индексов активности и острофазовых показателей в группах больных в зависимости от проводимой терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Срок, мес	Отмена АДА	Продолжение терапии АДА
DAS28, баллы	24	1,6 [1,3; 1,9]	1,9 [1,6; 2,0]
	36	1,5 [1,4; 2,2]	1,8 [1,4; 1,9]
SDAI, баллы	24	0,8 [0,04; 1,5]*	2,1 [1,1; 2,2]*
	36	0,06 [0,05; 0,2]*	1,3 [0,3; 2,1]*
CDAI, баллы	24	0,25 [0; 1,0]*	1,5 [1,0; 2,0]*
	36	0 [0;0]*	1,0 [0,05; 2,0]*
СОЭ, мм/ч	24	6 [4; 12]	7 [5; 12]
	36	5 [3; 8]	5,5 [2; 10]
Уровень СРБ, мг/л	24	1,3 [1,1; 4,2]	1,3 [0,4; 2,7]
	36	1,05 [0,5; 2,0]	0,7 [0,7; 1,4]
HAQ, баллы	24	0 [0; 0,125]	0,375 [0,125; 0,5]
	36	0 [0; 0]*	0,25 [0,125; 0,5]*

Примечание. * – p<0,05 между группами с пошаговой отменой АДА и продолжением терапии.



Влияние различных факторов на возможность отмены ГИБП у больных с ремиссией РА

Обсуждение

Основным выводом из полученных нами данных является то, что при достижении стойкой ремиссии заболевания (соответствующие значения DAS28, SDAI, CDAI, HAQ и отсутствие прогрессирования деструкции суставов) возможна постепенная отмена ГИБП. Результаты исследования свидетельствуют об успешной (без обострения) отмене АДА с сохранением ремиссии более 12 мес, что также ранее было продемонстрировано на больших контингентах пациентов.

В настоящее время в литературе широко обсуждается и наиболее изучен вопрос возможности отмены иФНОα. Систематический обзор [19] включил данные избранных по принятым авторами критериям 10 публикаций (из 270 рассмотренных) и показал большой разброс исходных параметров и результатов: частота успешной (без обострения) отмены иФНОα составляла от 24 до 81% случаев при средней длительности сохранения ранее достигнутого эффекта от 15 нед до 17 мес. В одном из самых крупных РКИ ОРТИМА [20] оценивали эффективность и возможность отмены АДА у больных ранним РА. В исследовании изначально было рандомизировано 1032 больных РА. На втором этапе через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия (по DAS28) после отмены АДА и у 86% без отмены препарата (p<0,05). В исследовании HIT HARD [21], в которое было включено 172 больных ранним (<1 года) РА, не по-

лучавших ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), проводилась рандомизация в две группы: либо МТ 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед, либо МТ 15 мг/нед + плацебо. К концу 24-й недели лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных, получавших МТ + АДА и 29,5% – МТ + плацебо ($p < 0,05$). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на МТ до 48 нед). К 48-й неделе частота ремиссии уменьшилась у пациентов, получавших МТ + АДА (до 42,4%), и увеличилась (до 36,8%) на фоне монотерапии МТ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии. В небольшом шведском исследовании, проведенном по открытому рандомизированному протоколу [22] у 31 больного РА, находившегося в ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$) на фоне комбинации АДА + МТ, продолжали прежнюю комбинированную терапию либо назначали монотерапию МТ. Через 28 нед ремиссия сохранялась у 94% больных, получавших комбинированную терапию, и у 33% больных, переведенных на монотерапию МТ ($p = 0,001$).

Результаты отмены ГИБП в реальной практике разноречивы. По данным японского регистра [23], у 46 из 1037 больных (4,4%), достигших клинической ремиссии на фоне терапии с применением ГИБП, предпринималась попытка отмены ГИБП с сохранением терапии МТ или другими синтетическими БПВП. Частота обострения РА после отмены ГИБП составила 67,4% через 1 год и 78,3% через 2 года. В то же время в американском регистре CORRONA [24] из 717 больных, у которых были отменены ГИБП, у 73,4% улучшение сохранялось > 12 мес и у 42,2% – 24 мес. Слабые стороны этого исследования – во-первых, то, что учитывалось не только сохранение низкой активности заболевания или ремиссии, но и просто снижение активности РА, а во-вторых, определенные сложности в трактовке ведения больных: например, 41,8% получали монотерапию и ФНО α и т. д. Более высокая частота сохранения эффекта после отмены ГИБП была ассоциирована с меньшей длительностью болезни (в обоих регистрах), а также с исходно более низкой активностью заболевания и применением МТ (в регистре CORRONA).

В нашей группе пациентов частота сохранения ремиссии после отмены АДА оказалась выше, но в целом была сопоставима с данными зарубежных контролируемых исследований и проспективных наблюдений в рамках регистров. Это можно объяснить использованием более высокой дозы МТ (25 мг/нед), а также оценкой «глубины» ремиссии заболевания по трем индексам активности (DAS28, SDAI и CDAI) и HAQ. Определение уровня воспалительной активности, позволяющего решить вопрос о возможности отмены ГИБП, имеет важнейшее значение для получения благоприятного результата. Эмпирически представляется логичным, что чем ниже будет воспалительная активность, тем более стойким должен быть эффект терапии. Ряд исследований касались этого важного вопроса. Исследование NOPEFUL-2 [25] включало 220 больных РА, находившихся на комбинированной терапии АДА + МТ. В рам-

ках открытого протокола у 114 больных АДА был отменен (переход на монотерапию МТ), а у 106 – продолжена комбинированная терапия. Среди больных, у которых в начале исследования наблюдалась низкая активность заболевания, при отмене АДА она сохранялась достоверно реже, чем в группе без отмены АДА (80 и 97% соответственно; $p < 0,01$). В то же время в группе больных с ремиссией по DAS28-СРБ ($\leq 2,0$), частота ее сохранения суммарно составила 93%. В исследовании HONOR [26] 75 больных, достигших ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$) на фоне терапии МТ + АДА (не получавших глюкокортикоиды), были разделены на две группы на основе согласия пациента: продолжившие комбинированную терапию ($n = 23$) и согласившиеся на отмену АДА ($n = 52$). Через 1 год при оценке ремиссии по DAS28 частота ее сохранения в группе комбинированной терапии (83%) была достоверно выше ($p = 0,01$), чем в группе с отменой АДА (48%). В то же время при использовании индекса SDAI различия были недостоверны (70 и 60% соответственно). При использовании более жесткой границы ремиссии по DAS28 ($< 1,98$) различия между группами с отменой и без отмены АДА также были недостоверны. В исследовании К. Yoshida и соавт. [23] более низкие значения индекса активности CDAI, соответствующие ремиссии ($< 2,8$), были ассоциированы с более низким риском обострения после отмены ГИБП. Все эти данные приводят к выводу о том, что возможность отмены ГИБП во многом зависит от «глубины» ремиссии.

На основе полученных к настоящему времени результатов формируется мнение, что у пациентов с большей глубиной ремиссии более вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях – и полная отмена ГИБП [27]. Это подтверждено нашей работой. Данные настоящего исследования позволяют заключить, что уменьшение дозы препарата с полной отменой может быть осуществимо без определения его концентрации в крови. Нашим исследованием мы подтвердили алгоритм ведения пациентов с ремиссией, предложенный J.S. Smolen и соавт. [28], основанный на принципах тщательного контроля активности болезни и подразумевающий первоначально снижение дозы ГИБП после достижения ремиссии, а затем, при отсутствии рецидива, – полную отмену ГИБП.

Таким образом, у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии возможно ее сохранение после отмены ГИБП при условии, что ГИБП использовался в комбинации с МТ в адекватной терапевтической дозе.

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 исследование.

ЛИТЕРАТУРА

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

Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.).

2. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8

3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
5. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):4-12 [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582
6. Ма МНУ. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:91-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep331
7. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:339-53. doi: 10.1592/phco.30.4.339
8. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:225-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200228
9. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7:e 30275.
10. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 976-86. doi: 10.1136/ard.2009.126573
11. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266-71. doi: 10.1136/ard.2010.132134
12. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;(8):22-8 [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: the results of the Russian national study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;(8):22-8 (In Russ.)].
13. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92 [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-84-92
14. Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):115-22. doi: 10.1586/17512433.2015.984689. Epub 2014 Nov 25.
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
16. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
17. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. doi: 10.1186/ar1740. Epub 2005 Apr 7.
18. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5 [Amirjanova VN. Pain scales and HAQ in assessing a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5 (In Russ.)].
19. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015
20. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
21. Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigatorinitiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
22. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133
23. Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016Feb;55(2):286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329
24. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corona registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1150-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206435
25. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. 2016 Feb 18;2(1):e000189. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000189
26. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
27. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. 2015;5;1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127
28. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8

Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета

Овчаров П.С.¹, Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.^{2,3}, Серавина О.Ф.², Ковалевская О.Б.², Глухова С.И.¹, Алекберова З.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБУ «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, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии ФДПО, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10;

³117997, Москва, ул.

Островитянова, 1;

⁴119991 Москва, ул.

Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow

Цель исследования – определить основные факторы, связанные с развитием и проявлениями расстройств тревожно-депрессивного спектра (РТДС) у пациентов с болезнью Бехчета (ББ).

Материал и методы. Исследование проводилось в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях». Обследовано 116 пациентов с ББ. Большинство из них – мужчины (69,8%), средний возраст ($M \pm \sigma$) которых составил $33,4 \pm 9,82$ года, медиана длительности ББ – 120,0 [70,0; 192,0] мес; 51,9% больных были уроженцами Северного Кавказа. Все пациенты имели достоверный диагноз ББ согласно международным критериям ISGBD 1990 г. Оценка активности заболевания проводилась по шкале BDCAF, субъективного состояния больных – по визуальной аналоговой шкале оценки общего состояния здоровья (ВАШ ООСЗ). РТДС диагностировались психиатром в соответствии с МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью с использованием: госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы тревоги Гамильтона, шкалы депрессии Монтомери–Асберг (MADRS). Для оценки когнитивных функций (памяти, концентрации внимания и логического мышления) применялись клинико-психологические методики; оценка уровня стресса проводилась по шкале PSS-10.

Результаты и обсуждение. РТДС были диагностированы у 91 пациента с ББ (78,4%). Преобладающими РТДС были дистимия (39,6%) и рекуррентное депрессивное расстройство (38,4%). Генерализованное тревожное расстройство выявлено всего у 7,69%, единственный депрессивный эпизод – у 13,2%. Когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности наблюдались у 91 пациента (78,4%). При помощи многофакторного анализа, метода линейной регрессии, была построена прогностическая модель, из которой следует, что РТДС у пациентов с ББ в первую очередь ассоциируются с нарушениями сна ($\beta=0,412$), астенией ($\beta=0,149$), КН ($\beta=0,137$), хроническим стрессом ($\beta=-0,010$) и его выраженностью ($\beta=0,134$), ранними детскими психическими травмами (РДТ) до 7 лет ($\beta=0,152$), развитием РТДС до начала ББ ($\beta=0,160$), более старшим возрастом вовлечения в патологический процесс глаз ($\beta=0,089$), поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в рамках ББ ($\beta=0,096$), высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) ($\beta=0,177$) и плохим субъективным состоянием больных ($\beta=0,120$; площадь под ROC-кривой 0,940).

Заключение. Хронические РТДС с высокой частотой встречаются у пациентов с ББ и часто возникают одновременно с ней или в процессе ее развития. В наибольшей степени их появлению способствуют ранние детские психические травмы и выраженный хронический психосоциальный стресс, предшествующий РТДС. Для пациентов с ББ и РТДС характерны вовлечение ЖКТ, позднее развитие глазной патологии, высокий уровень СРБ и плохое субъективное состояние больных. В структуре РТДС значимы нарушения сна, астенический синдром и КН.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; расстройства тревожно-депрессивного спектра; факторы риска.

Для ссылки: Овчаров ПС, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Факторы, связанные с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, при болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):321-327.

FACTORS ASSOCIATED WITH ANXIETY AND DEPRESSION SPECTRUM DISORDERS IN BEHCHE'T'S DISEASE

Ovcharov P.S.¹, Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.^{2,3}, Seravina O.F.², Kovalevskaya O.B.², Glukhova S.I.¹, Alekberova Z.S.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

Objective: to determine the main factors associated with the development and manifestations of anxiety and depression spectrum disorders (ADSDs) in patients with Behcet's disease (BD).

Subjects and methods. This investigation was conducted within the framework of the interdisciplinary scientific program «Stress factors and mental disorders in rheumatic diseases». A total of 116 patients with BD were examined. Most of them were men (69.8%), whose mean age ($M \pm \sigma$) was 33.4 ± 9.82 years; the median duration of BD was 120.0 [70.0; 192.0] months; 51.9% of the patients were natives of the North Caucasus. All the patients had a reliable diagnosis of BD according to the International Study Group for Behcet's disease (ISGBD) criteria (1990). Disease activity was assessed using the Behcet's Disease Current Activity Form (BDCAF); the subjective status of patients was evaluated using the visual analog scale (VAS) for general health assessment. ADSDs were diagnosed by a psychiatrist according to the ICD-10 during semi-structured interviews using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Clinical and psychological techniques were applied to assess cognitive functions (memory, attention, and logical thinking); stress levels were estimated by the 10-Item Perceived Stress Scale (PSS-10).

Results and discussion. ADSDs were diagnosed in 91 (78.4%) patients with BD. The predominant RTDs were dysthymia (39.6%) and recurrent depressive disorder (38.4%). Generalized anxiety disorder was found in only 7.69%, a single depressive episode was in 13.2%. Different degrees of cognitive impairment (CI) were observed in 91 (78.4%) patients. Multivariate analysis and linear regression were used to build a predictive model, from which it follows that ADSDs in patients with BD are primarily associated with sleep disorders ($\beta=0.412$), asthenia ($\beta=0.149$), CI ($\beta=0.137$), chronic stress ($\beta=-0.010$) and its severity ($\beta=0.134$), early childhood psychic trauma (ECPT) before the age 7 years ($\beta=0.152$), the development of ADSD before the onset of BD ($\beta=0.160$), older age of eye involvement in the pathological process ($\beta=0.089$), gastrointestinal tract (GIT) involvement within BD ($\beta=0.096$), high C-reactive protein (CRP) levels ($\beta=0.177$), and poor subjective status of patients ($\beta=0.120$) (area under the ROC-curve, 0.940).

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 Psychiatry, Faculty for Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Department 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; ²3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁴8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Павел Сергеевич Овчаров; pavelow90@mail.ru

Contact: Pavel Ovcharov; pavelow90@mail.ru

Поступила 23.03.18

Conclusion. Chronic ADSDs are encountered with high frequency in patients with BD and frequently occur simultaneously with the latter or during its development. Their occurrence is favored to the greatest extent by ECPT and obvious chronic psychosocial stress preceding ADSDs. GIT involvement, late-onset ocular pathology, high CRP levels, and poor subjective status are common to patients with BD and ADSDs. Sleep disorders, asthenic syndrome, and CI are significant in the pattern of ADSDs.

Keywords: Behcet's disease; anxiety and depression spectrum disorders; risk factors.

For reference: Ovcharov PS, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Factors associated with anxiety and depression spectrum disorders in Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):321-327 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-321-327

Болезнь Бехчета (ББ) – системный васкулит неизвестной этиологии, проявляющийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвенным поражением гениталий, увеитом, вовлечением в патологический процесс кожи и других органов. Заболеванию имеет хроническое течение с непредсказуемыми обострениями и ремиссиями и в отсутствие терапии может приводить к инвалидизации и высокому риску смертельных исходов [1].

Психические расстройства (ПР) характерны для 26,5–88,3% пациентов с ББ; вместе с тем им уделяют гораздо меньше внимания, чем неврологической симптоматике. Установлено, что при наличии ПР больных ББ качество жизни и трудоспособность значительно ниже, чем при отсутствии таких нарушений [2–4].

Наиболее часто (44,4–88,3%) при ББ выявляют депрессивные, тревожные расстройства и когнитивные нарушения (КН), преимущественно в легкой форме [3, 5]. Расстройство тревожно-депрессивного спектра (РТДС) встречаются у 20,6–86,7% больных ББ [2, 3]. Среди РТДС преобладают хронические варианты депрессии – дистимия (33,3%) и рекуррентное депрессивное расстройство (28,3%) [3]. Тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, расстройство адаптации с тревожно-депрессивными симптомами) диагностируют у 13–23,5% пациентов с ББ [2, 3]. Выраженность депрессии и тревоги при РТДС у пациентов с ББ выше при наличии артрита [4]. Крайне редко при ББ встречаются острый психоз (2,9%) и мании (5,9%), причем не исключено влияние терапии высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) на их возникновение [4, 6, 7]. Имеются данные о развитии обсессивно-компульсивного расстройства и панических приступов (панического расстройства) на фоне приема азатиоприна [8]. У больных ББ описаны лишь единичные случаи биполярного аффективного расстройства и шизофрении [9, 10]. Примерно у 30% пациентов с ББ наблюдаются нарушения сна, часто как признак РТДС [11]. Согласно данным корейских авторов, нарушения сна, выявленные у 42% пациентов с ББ, ассоциировались с высокой активностью болезни, депрессией и низким качеством жизни [12].

Столь большая разница в частоте ПР при ББ по данным разных авторов может

быть связана с культурными особенностями выборки пациентов, методами психопатологической диагностики ПР и использованием разных инструментов психометрической оценки. В большинстве работ любые ПР авторы связывают с ББ, хотя существует и другая точка зрения, предполагающая влияние факторов, не обусловленных основным заболеванием, на возникновение ПР [13–16]. К таким факторам в настоящее время относят стрессовые, в частности, психотравмирующие [17]. Показано, что у 80% больных ББ развитию РТДС, как и самой ББ, предшествовали острые или хронические стрессовые факторы, 58,3% пациентов с ББ пережили психотравмирующие события в детском и/или подростковом возрасте, что также увеличивает риск возникновения как РТДС, так и ревматического заболевания (РЗ) [3, 17]. Несмотря на продемонстрированное влияние факторов, не связанных с основным заболеванием, в частности, стрессовых, на возникновение ПР у больных ББ, большинство авторов полагают, что ПР развиваются на фоне ББ и продолжительность ББ более 3 лет увеличивает риск их развития в 12 раз [3, 17].

К настоящему времени имеются данные, подтверждающие значимую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии [18, 19] и ассоциацию выраженности РТДС с маркерами воспаления при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, системной красной волчанке [20–22], тогда как при ББ таких работ не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов, связанных с развитием и особенностями РТДС у больных ББ.

Материал и методы

В исследование включено 116 пациентов с ББ, соответствующих классификационным критериям Международной группы по изучению болезни Бехчета (International Study Group for Behcet's Disease – ISGBD) 1990 г. [1], подписавших информированное согласие на участие. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства при ревматических заболеваниях» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Среди пациентов преобладали мужчины ($n=81$; 69,8%). Средний возраст по группе составлял $33,4 \pm 9,82$ года, медиана длительности ББ – 120,0 [70,0; 192,0] мес (около 10 лет). Пациенты различались по этнической принадлежности: 51,9% из них были уроженцами Северного Кавказа, большей частью – этническими дагестанцами (32,1%) и чеченцами (11,3%); 18,9% были русскими. Из 91 пациента, обследованного на носительство HLA-B5(51)-антигена, ассоциируемого с ББ, положительный результат имели 56 (61,5%). Для большинства больных была характерна поздняя диагностика ББ – на 8–9-м году болезни. Активность ББ оценивали с помощью индекса BDCAF (Behcet's Disease Current Activity Form), степень тяжести ББ – согласно классификации Ch. Zouboulis [23]. На момент включения в исследование большинство пациентов с ББ ($n=77$; 66,4%) имели высокую степень тяжести и умеренную активность заболевания (BDCAF – $3,86 \pm 2,04$ балла). Субъективное состояние больных ББ оценивалось по визуальной аналоговой шкале общей оценки состояния здоровья пациентом (ВАШ ООСЗ) и, в целом, было низким ($58,8 \pm 21,7$ мм). Адекватная терапия ББ до госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в большинстве случаев не проводилась, медиана длительности постоянной терапии ББ составила 1,0 [0,0; 4,0] года.

Все пациенты, вошедшие в исследование, прошли комплексное клинико-психопатологическое и клинико-психологическое обследование у психиатра и психолога. В качестве скрининга ПР использовались методики, эффективность которых доказана при различных соматических заболеваниях. Среди них Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [24], скрининговый опросник для выявления расстройств аффективного спектра для первичной медицинской практики [25], а также шкала благополучия ВОЗ (WBI-5) [25]. ПР диагностировались психиатром в ходе полуструктурированного интервью, состоявшего из тематических блоков и содержавшего перечень обязательных аспектов, относительно которых должна быть получена информация. Для оценки выраженности тревоги и депрессии применялись шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A) [26] и шкала выраженности депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [27]. Характер и выраженность психотравмирующих факторов оценивали по «Шкале восприятия стресса» (PSS-10) [28].

Клинико-психологическая диагностика проводилась с использованием блока патопсихологических и проективных методик (методика опосредованного запоминания при помощи пиктограмм [29–33], «неоконченные предложения» [34], «исключение предметов» [35], «пятый лишний» [32], «классификация предметов» [36]), что позволило выявить индивидуальные особенности психотравмирующих факторов, наличие и выраженность КН, а также структуру стрессового синдрома (характер и направленность переживаний) в соответствии с особенностями и содержанием ассоциаций.

Концентрацию С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунофлуориметрическим методом с помощью автоматического анализатора BN ProSpec фирмы Dade Behring (Германия) в лаборатории иммунологии и молекулярной био-

логии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Для статистической обработки материала использованы методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 10.0 и SPSS. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – стандартное отклонение, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами при помощи критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия χ^2 (для таблиц сопряженности – в точном решении Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием параметрического коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогноз значений переменной «интереса» проводили при помощи метода многомерной линейной регрессии (многофакторного анализа), при котором прогноз показателя ζ по показателям $\eta_1 \dots \eta_n$ осуществляется в виде:

$$\zeta_{\text{прогноз}} = c + \sum_{k=1}^n b_k \cdot \eta_k.$$

Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными коэффициентами. Для сравнительного анализа вклада факторов в прогностическую модель приведены также таблицы стандартизованных коэффициентов β_k , определяемых как:

$$\beta_k = b_k \cdot \frac{\sigma(\zeta)}{\sigma(\eta_k)}.$$

Клиническую значимость полученного прогностического правила определяли при помощи построения ROC-кривой, отражающей зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных результатов (1-специфичность). Клиническую информативность прогностической силы факторов риска определяли по площади под ROC-кривой. Площадь можно считать универсальным методом оценки ROC-кривых, изменяющимся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1,0 (максимальная прогностическая сила) [37].

Результаты

РТДС выявлены у 91 из 116 (78,4%) пациентов с ББ, причем чаще других диагностированы дистимия ($n=36$; 39,6%) и рекуррентное депрессивное расстройство ($n=35$; 38,4%). Редко встречались генерализованное тревожное расстройство ($n=7$; 7,69%) и единичный депрессивный эпизод ($n=12$; 13,2%). КН различной степени выраженности диагностированы у 91 пациента (78,4%), причем у 86 (94,5%) они были легкими и умеренными, а выраженными – только у 5 (5,5%). Легкие КН характеризовались незначительным нарушением мнестической функции и снижением уровня обобщения, умеренные – более значимым нарушением памяти, замедлением динамики мышления, неустойчивостью внимания, быстрой истощаемостью, снижением уровня обобщения. Следует отметить, что больные ББ с РТДС не отличались от пациентов без РТДС по возрасту, полу

Таблица 1 Сравнительная характеристика больных ББ с РТДС и без них

Признак	РТДС есть (n=91)	РТДС нет (n=25)	p
Возраст, годы, M±σ	34,3±9,83	30,0±9,14	Нд
Пол, женщины/мужчины, n (%)	29/62 (32/68)	6/19 (24/76)	Нд
Длительность ББ, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	108,0 [60,0; 192,0]	144,0 [84,0; 180,0]	Нд
BDCAF, M±σ	3,95±2,07	3,52±1,92	Нд
Высокая степень тяжести ББ, n (%)	60 (65,9)	17 (68,0)	Нд
ООСЗ, мм, M±σ	60,6±21,6	52,5±21,4	Нд
Клинические проявления ББ, n (%):			
рецидивирующий афтозный стоматит	47 (51,6)	12 (48,0)	Нд
язвы гениталий	15 (16,5)	5 (20,0)	Нд
поражение кожи	57 (62,6)	19 (76,0)	Нд
поражение глаз	61 (67,0)	20 (80,0)	Нд
поражение ЦНС	26 (28,6)	6 (24,0)	Нд
поражение сосудов	20 (21,9)	5 (20,0)	Нд
поражение ЖКТ	13 (14,3)	0 (0,0)	0,034
поражение суставов	52 (57,1)	11 (44,0)	Нд
вЧСРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,95 [1,3; 16,0]	1,5 [0,7; 5,4]	0,047
Доза ГК внутрь, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,0 [4,0; 12,0]	8,0 [4,0; 12,0]	н/д
Длительность приема ГК, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [0,0; 24,5]	24,0 [0,0; 52,0]	н/д
Длительность терапии ББ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,0; 4,0]	2,0 [0,0; 4,0]	н/д

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; Нд – различия недостоверны.

(в обеих группах преобладали мужчины), длительности ББ и длительности установления диагноза ББ (считая от дебюта заболевания), общей активности ББ по шкале BDCAF. Статистически значимых различий по частоте отдельных клинических проявлений, за исключением поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кото-

Таблица 2 Коэффициенты корреляции наличия РТДС с показателями, характеризующими ББ (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Нарушение сна	0,587	<0,001
Астения	0,361	<0,001
Когнитивные нарушения	0,337	<0,001
Связь начала ПР с хроническим стрессом	0,304	0,004
PSS-10	0,289	0,005
Хронический стресс	0,283	0,004
Поражение белого вещества мозга по данным МРТ	0,222	0,109
Тест патергии	0,218	0,069
Возраст поражения глаз	0,208	0,058
Дебют ПР до ББ	0,203	0,049
вЧСРБ	0,196	0,047
Поражение ЖКТ	0,190	0,043
Выраженность КН	0,187	0,045
Острый стресс	0,184	0,067
Возраст острого стресса	0,178	0,127
ООСЗ	0,177	0,076
Возраст	0,175	0,059
Возраст ББ	0,140	0,133
Ранние детские психотравмы до 7 лет	0,140	0,164

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.

рые достоверно чаще (p=0,034) встречались среди больных РТДС, по характеру и продолжительности терапии ББ не отмечалось. Уровень вЧСРБ в группе пациентов с РТДС был статистически значимо выше, чем при отсутствии РТДС (3,95 [1,3; 16,0] и 1,5 [0,7; 5,4] мг/л соответственно; p=0,047; табл. 1).

При наличии РТДС значимо чаще, чем при их отсутствии, выявлялись КН (85,7 и 13,0%; p<0,001), астения (81,3 и 32,0%; p<0,001), нарушения сна (78,0 и 4,0%; p<0,001). Хронические стрессовые факторы у большинства пациентов с РТДС развивались на фоне ББ или одновременно с ней (82,4 и 48,0% соответственно; p<0,001), лишь у 26 (28,6%) больных дебют РТДС предшествовал ББ.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз выявления РТДС был использован метод линейной регрессии (многофакторный анализ). В качестве первого шага проведен одномерный корреляционный анализ, в котором рассчитывали коэффициенты корреляции наличия РТДС с различными показателями, характеризующими ББ (табл. 2).

Наиболее «сильная» корреляция отмечалась между РТДС и нарушением сна, в связи с чем именно этот фактор был первым включен в регрессионную модель прогнозирования. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «Нарушения сна» был добавлен следующий по силе фактор – «Астения», и т. д. При добавлении в модель нового фактора определялась новая величина квадрата множественной детерминации. Если полученная величина не возрастала по сравнению с рассчитанной ранее, то последующий фактор удалялся из списка факторов, используемых для прогнозирования. Далее из списка были удалены факторы с недостоверным весом, что повысило качество прогноза [37].

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель, позволяющая сделать заключение, что РТДС у больных ББ в первую очередь связаны с нарушениями сна, астенией, КН, хроническим стрессом (отрицательный коэффициент данного показателя

в модели означает, что содержащаяся в нем информация уже учтена другими факторами) и его выраженностью по шкале PSS-10, развитием РТДС до начала ББ, плохой субъективной оценкой состояния больных, поражением ЖКТ в рамках ББ, высоким уровнем вчСРБ, возрастом поражения глаз и ранними детскими психотравмами (РДТ) до 7 лет (табл. 3).

В соответствии с полученной моделью прогноза была рассчитана формула, с помощью которой можно прогнозировать выявление РТДС при ББ:

$$\begin{aligned} \text{Прогноз выявления РТДС при ББ} = & -0,191 + \\ & + 0,355 \times \text{Нарушения сна} + 0,139 \times \text{Астения} + \\ & + 0,137 \times \text{КН} - 0,012 \times \text{Хронический стресс} + \\ & + 0,010 \times \text{PSS-10} + 0,003 \times \text{Возраст поражения глаз} + \\ & + 0,146 \times \text{Дебют РТДС до ББ} + 0,002 \times \text{ООСЗ} + \\ & + 0,124 \times \text{Поражение ЖКТ} + 0,002 \times \\ & \times \text{вчСРБ} + 0,125 \times \text{РДТ до 7 лет,} \end{aligned}$$

где «Нарушение сна», «Астения», «Хронический стресс», «Дебют РТДС до ББ», «Поражение ЖКТ» и «РДТ до 7 лет» – наличие данных проявлений у пациента с ББ (1 – есть, 0 – нет); «PSS-10» – в баллах; «вчСРБ» – в мг/л, «Возраст поражения глаз» – в годах; «ООСЗ» – в миллиметрах.

Например, если пациент с ББ имеет нарушения сна, КН, астению, хронический стресс и РДТ до 7 лет, выраженность стресса по шкале PSS-10 = 22 балла, поражение глаз с 22 лет, ООСЗ по ВАШ 60 мм, вчСРБ 15 мг/л и у него имеются признаки поражения ЖКТ, то прогноз выявления у него РТДС будет определяться следующим выражением:

$$\begin{aligned} -0,191 + 0,355 \times 1 + 0,139 \times 1 + 0,137 \times 1 - 0,012 \times \\ \times 1 + 0,010 \times 22 + 0,003 \times 22 + 0,146 \times 0 + 0,002 \times \\ \times 60 + 0,124 \times 1 + 0,002 \times 15 + 0,125 \times 1 = 1,113. \end{aligned}$$

Такое значение прогноза (1,113) соответствует 100% вероятности выявления РТДС у данного пациента (табл. 4).

Для иллюстрации «прогностической силы» факторов (нарушения сна, астении, КН, выраженности хронического стресса по шкале PSS-10, дебюта РТДС до начала ББ, ООСЗ, поражения ЖКТ в рамках ББ, высокого уровня вчСРБ, возраста поражения глаз и наличия ранних детских психотравм до 7 лет), вошедших в многофакторную модель прогнозирования выявления РТДС при ББ, построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности указанных факторов (см. рисунок).

Площадь под ROC-кривой отражает точность прогноза (чем ближе к 1, тем точнее прогноз) и составляет в данной модели 0,940 (95% доверительный интервал 0,85–1,0).

Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает данные литературы о многофакторной природе РТДС при ББ.

Следует отметить, что среди РТДС при ББ, как по данным литературы, так и по результатам настоящего исследования, преобладают хронические депрессивные расстройства – дистимия и рекуррентное депрессивное расстройство, в то время как тревожные расстройства встречаются значительно реже и представлены исключительно генерализованным тревожным расстройством и расстройством адаптации с тревожно-депрессивными симптомами [2, 3].

Фактором, который наиболее сильно ассоциируется с РТДС у больных ББ, в нашем исследовании стали нарушения сна, что согласуется с недавними работами N.F. Tascilar и соавт. [11] и J. Lee и соавт. [12], показавшими, что РТДС при ББ ассоциируются, в первую очередь, с нарушениями сна, а также с высокой активностью болезни и низким качеством жизни. Данная связь ожидаема, так как нарушения сна являются одним из основных симптомов РТДС [38]. Мы подтвердили ассоциацию РТДС с воспалительной активностью ББ, а именно – с высоким уровнем вчСРБ. Работ, в которых изучалась бы связь РТДС при ББ с уровнем СРБ, в доступной литературе нам не встретилось, но можно сказать, что наши данные согласуются с турецкой работой F. Uguz и соавт. [4], в которой отмечена связь выраженности депрессии и тревоги при ББ с наличием артрита как проявлением высокой воспалительной активности заболевания. Как и в приведенных работах, в нашем исследовании РТДС ассоциировались с ООСЗ пациентов с ББ, что ожидаемо и характерно для РТДС в целом.

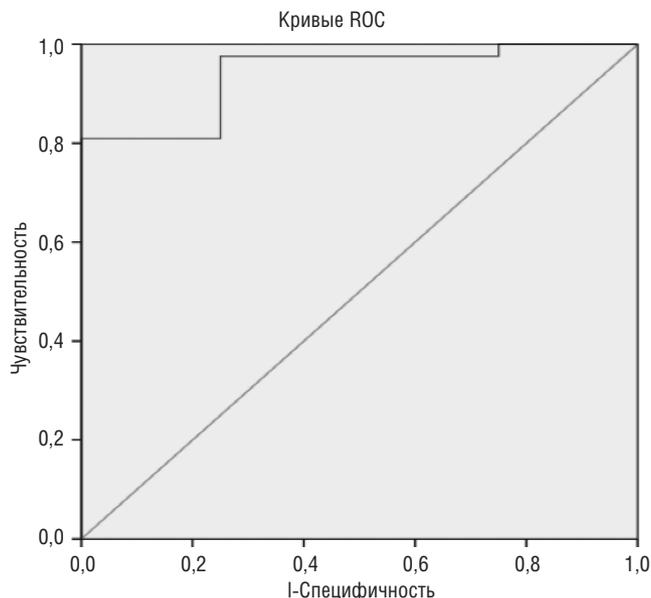
Важным фактором, ассоциирующимся с РТДС у больных ББ, как в нашем исследовании, так и по данным литературы, являются КН [14, 16]. Эта связь не случайна.

Таблица 3 Коэффициенты прогноза выявления РТДС при ББ (многофакторный анализ)

Прогностическая модель	Не стандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	B	стандартная ошибка	β
(Constant)	-0,191	0,282	
Нарушения сна	0,355	0,113	0,412
Астения	0,139	0,101	0,149
КН	0,137	0,116	0,137
Хронический стресс	-0,012	0,138	-0,010
Выраженность стресса (PSS-10)	0,010	0,009	0,134
Возраст поражения глаз	0,003	0,004	0,089
Дебют РТДС до ББ	0,146	0,102	0,160
ООСЗ	0,002	0,002	0,120
Поражение ЖКТ	0,124	0,134	0,096
вчСРБ	0,002	0,001	0,177
РДТ до 7 лет	0,125	0,089	0,152

Таблица 4 Преобразование величины прогноза в вероятность выявления РТДС при ББ

Величина прогноза выявления РТДС (n=47)	РТДС нет	РТДС есть	Доля больных с РТДС, %
	абсолютное число больных, n		
<0,6	4	5	55,6
0,6–0,9	1	18	94,7
>0,9	0	19	100



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза выявления РТДС у больных ББ (площадь под кривой = 0,940)

КН, будучи одним из наиболее распространенных ПР при ББ, наиболее часто считаются следствием органического поражения сосудов головного мозга в рамках васкулита, однако длительные РТДС, как в целом, так и при ББ, традиционно рассматриваются как состояния, их усугубляющие. Причина этого, наиболее вероятно, кроется в общем патогенезе: в условиях длительных РТДС поддерживается хроническое воспаление, а некоторые провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли α , способны усугублять КН [39].

То, что стрессовые факторы способствуют развитию РТДС, подтверждено множеством работ, но при ББ связь стрессовых факторов с развитием РТДС изучена недостаточно [17]. В нашем исследовании установлена достоверная ассоциация предшествующих острых и хронических стрессовых факторов, а также психотравмиру-

ющих событий в детском и подростковом возрасте с развитием РТДС. В доступной литературе мы не встретили работ, изучающих частоту и характер РДТ у больных ББ, хотя в серии работ продемонстрирована связь РДТ с развитием РТДС и аутоиммунных заболеваний в общей популяции [40].

Согласно полученной нами модели линейной регрессии, риск выявления РТДС у больных ББ оказался выше, если в анамнезе у данного пациента уже отмечались ПР из группы РТДС. Это характерно для депрессии вообще, так как это расстройство носит хронический или рекуррентный характер.

Кроме того, следует отметить, что в настоящей работе риск выявления РТДС при ББ был выше у пациентов, имеющих патологию ЖКТ в рамках ББ, что согласуется с данными других авторов, наблюдавших связь симптомов поражения ЖКТ с РТДС у различных категорий пациентов, а не только при ББ [41].

Подводя итоги, следует отметить, что РТДС, преимущественно хронические, с довольно высокой частотой встречаются у пациентов с ББ. При этом больше всего их развитию способствуют РДТ, пережитые в возрасте до 7 лет, и выраженный хронический психосоциальный стресс. В структуре депрессии значимы нарушения сна, астенический синдром и КН. При ББ с сопутствующими РТДС наблюдаются высокий уровень вчСРБ, более частое вовлечение в патологический процесс ЖКТ и плохая субъективная оценка состояния пациентов.

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.

ЛИТЕРАТУРА

- International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- Abdelraheem T, Habib HM, Eissa AA, Radwan NM. Psychiatric disorders and MRI brain findings in patients with systemic lupus erythematosus and Behcet's disease: a cross sectional study. *Acta Reumatol Port*. 2013 Oct-Dec;38(4):252-60.
- Ищенко ДА, Вельтишев ДЮ, Алекберова ЗС и др. Психотравмирующие факторы и расстройства тревожно-депрессивного спектра при болезни Бехчета (междисциплинарное исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(11):14-9 [Ishchenko DA, Vel'tishchev DYu, Alekberova ZS, et al. Psychotraumatic factors and anxiety-depressive spectrum disorders in Behcet's disease: the interdisciplinary study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(11):14-9 (In Russ.)].
- Uguz F, Dursun R, Kaya N, et al. Quality of life in patients with Behcet's disease: the impact of major depression. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29 (1):21-4. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2006.10.001
- Cho BS, Kim HS, Oh SJ, et al. Comparison of the clinical manifestations, brain MRI and prognosis between Neuro-Behcet's Disease and Neuropsychiatric Lupus. *Korean J Intern Med*. 2007;22:77-86. doi: 10.3904/kjim.2007.22.2.77
- Gür A, Sarac AJ, Burkan YK, et al. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):524-31. doi: 10.1007/s10067-005-0100-6
- Nkam I, Cottureau MJ. Acute psychosis and Behcet's disease: a case report. *Encephale*. 2006 May-Jun;32(3 Pt 1):385-8. doi: ENC-6-2006-32-3-0013-7006-101019-200630054
- Hoeven J, Duyx J, Langen JJ, et al. Probable psychiatric side effects of azathioprine. *Psychosom Med*. 2005;67:508. doi: 10.1097/01.psy.0000160473.31162.4d
- Nakano Y, Hatanaka Y, Ikebuchi E, et al. A case of Neuro-Behcet's disease with early onset of bipolar mood disorder. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2004;106(5):564-73.
- Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behcet's disease. *Dermatology*. 2001;203(3):238-40. doi: 10.1159/000051756
- Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H, et al. Sleep disorders in Behcet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res*. 2012;21(3):281-8. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00976.x

12. Lee J, Kim SS, Jeong HJ, et al. Association of sleep quality in Behcet disease with disease activity, depression, and quality of life in Korean population. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar;32(2):352-9. doi: 10.3904/kjim.2016.367
13. Talarico R, d'Ascanio A, Figus M, et al. Behcet's disease: features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3 Suppl 72):69-72.
14. Dutra LA, de Souza AW, Alessi H, et al. Cognitive impairment in Brazilian patients with Behcet's disease occurs independently of neurologic manifestation. *J Neurol Sci.* 2013 Apr 15;327(1-2):1-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.01.024
15. Erberk-Ozen N, Birol A, Boratav C, Kocak M. Executive dysfunctions and depression in Behcet's disease without explicit neurological involvement. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Aug;60(4):465-72. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01533.x
16. Cavaco S, da Silva AM, Pinto P, et al. Cognitive functioning in Behcet's Disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:217-26. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04670.x
17. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, et al. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 Nov;17(6):670-5. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00760.x
18. Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatry Danubina.* 2013;25 Suppl 2:216-23.
19. Miller AH, Raison ChL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology.* 2016;16:22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
20. Rathbun AM, Reed GW, Harrold LR. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology.* 2013;52(10):1785-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes356. Epub 2012 Dec 11.
21. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Dec;31(12):1999-2009. doi: 10.1111/jdv.14460
22. Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndromes of Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010;Article ID 268436:8 p. doi: 10.1155/2010/268436
23. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
24. Zigmund 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
25. Краснов ВН, редактор. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессией, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации. Москва; 2000 [Krasnov VN, editor. *Organizatsionnaya model' pomoshchi litsam, stradayushchim depressiey, v usloviyakh territorial'noy polikliniki. Metodicheskie rekomendatsii.* [Organizational model of assistance to people suffering from depression in the conditions of a territorial polyclinic. Guidelines]. Moscow; 2000 (In Russ.)].
26. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
27. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J Psychiatry.* 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
28. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385-96. doi: 10.2307/2136404
29. Драгунская ЛС. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». В кн.: Экспериментальные исследования в патопсихологии. Москва; 1976. С. 167-74 [Dragunskaya LS. The study of signs of depressive states using the «Pictograms» method. In: *Ekspereimental'nye issledovaniya v patopsikhologii* [Experimental studies in pathopsychology]. Moscow; 1976. P. 167-74 (In Russ.)].
30. Логинова СВ, Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных. Москва; 1972 [Loginova SV, Rubinshteyn SYa. *O primeneniі metoda «piktogramm» dlya eksperimental'nogo issledovaniya myshleniya psikhicheskikh bol'nykh* [On the application of the method of "pictograms" for the experimental study of thinking of mental patients]. Moscow; 1972 (In Russ.)].
31. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. Москва; 1962 [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka* [Higher cortical functions of man]. Moscow; 1962 (In Russ.)].
32. Рубинштейн СЯ. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва; 2004 [Rubinshteyn SYa. *Ekspereimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow; 2004 (In Russ.)].
33. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев; 1988 [Khersonsky BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevaniy* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev; 1988. (In Russ.)].
34. Ковина ТЕ, Колеченко АК, Агафонова ИН. Коммуникативная культура и ее экспертиза. Санкт-Петербург; 1996. 19 с. [Kovina TE, Kolechenko AK, Agafonova IN. *Kommunikativnaya kul'tura i ee ekspertiza* [Communicative culture and its expertise]. St. Petersburg; 1996. 19 p. (In Russ.)].
35. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных. Москва; 1958. 93 с. [Zeygarnik BV. *Narusheniya myshleniya u psikhicheskikh bol'nykh* [Disorders of thinking in mentally ill people]. Moscow; 1958. 93 p. (In Russ.)].
36. Зейгарник БВ. Патология мышления. Москва; 1962. 244 с. [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of thinking]. Moscow; 1962. 244 p. (In Russ.)].
37. Герасимов АН. Медицинская статистика: Учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007. 353 с. [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika: Uchebnoe posobie* [Medical Statistics: Tutorial]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2007. 353 p. (In Russ.)].
38. ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO; Churchill Livingstone; 1994. 419 p.
39. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, et al. The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr Neuropharm.* 2015;13(5):558-76. doi: 10.2174/1570159X13666150630171433
40. Dube SR, Fairweather DL, Pearson WS, et al. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med.* 2009;71(2):243-50. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907888
41. Jones MP, Crowell MD, Olden KW, Creed F. Functional gastrointestinal disorders: an update for the psychiatrist. *Psychosomatics.* 2007;48(2):93-102. doi: 10.1176/appi.psy.48.2.93

Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом

Кириллова И.Г.¹, Новикова Д.С.¹, Попкова Т.В.¹, Удачкина Е.В.¹, Маркелова Е.И.¹, Новиков А.А.², Горбунова Ю.Н.¹, Волков А.В.¹, Лучихина Е.Л.³, Демидова Н.В.¹, Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Европейский медицинский центр (EMC), Москва, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129090, Москва, ул. Щепкина, 35; ³129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, к. 1

¹V.A. Nasonova
Research Institute of
Rheumatology, Moscow,
Russia; ²European
Medical Center (EMC),
Moscow, Russia;
³M.F. Vladimirovsky
Moscow Regional
Research Clinical
Institute, Moscow,
Russia

¹34A, Kashirskoe
Shosse, Moscow;
115522; ²35, Shchepkin
St., Moscow 129090;
³61/2, Shchepkin St.,
Build. 1, Moscow
129110

Контакты: Ирина Геннадьевна Кириллова;
dr.i.kirillova@yandex.ru

Contact: Irina Kirillova;
dr.i.kirillova@yandex.ru

Поступила 26.09.18

Цель исследования — изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом лечения до достижения цели («treat-to-target», T2T) на динамику уровня NT-proBNP у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 74 пациента с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), в том числе 56 женщин (74%), медиана возраста — 54 года, длительности заболевания — 7 мес; серопозитивных по IgM ревматоидному фактору (87%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%), не получавших ранее базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (MT) с эскалацией дозы до 25–30 мг/нед подкожно, при отсутствии эффекта MT через 3 мес 47 больным (71%) присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 18 мес 44% больных достигли ремиссии РА; 51 пациент (77%) получал кардиопротективную терапию. Оценка уровня NT-proBNP проведена у 66 пациентов с ранним РА до начала терапии и после 18 мес лечения. За норму принят уровень NT-proBNP <125 пг/мл.

Результаты и обсуждение. На фоне противоревматической терапии отмечалось снижение медианы уровня NT-proBNP со 125 [65; 208] до 68 [33; 115] пг/мл ($p < 0,05$) и частоты его повышенных значений с 49 до 21% ($p < 0,02$). У больных с ремиссией РА зарегистрировано более выраженное уменьшение частоты повышенных значений NT-proBNP (с 45 до 7%; $p < 0,05$), тогда как у пациентов, не достигших ремиссии РА, отмечалась лишь тенденция к снижению (с 51 до 32%; $p < 0,05$). У больных, достигших ремиссии РА на фоне лечения, отмечалась нормализация уровня NT-proBNP. Не наблюдалось прогрессирования существующей и развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Заключение. Зарегистрировано значимое снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии T2T, особенно при использовании комбинации MT+ГИБП и достижении ремиссии РА. Терапия MT и ГИБП не приводила к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; РЕМАРКА; NT-proBNP; сердечно-сосудистый риск.

Для ссылки: Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии на уровень N-терминального натрийуретического пептида у больных ранним ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):328–332.

IMPACT OF ANTIRHEUMATIC THERAPY ON THE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Kirillova I.G.¹, Novikova D.S.¹, Popkova T.V.¹, Udachkina E.V.¹, Markelova E.I.¹, Novikov A.A.², Gorbunova Yu.N.¹, Volkov A.V.¹, Luchikhina E.L.³, Demidova N.V.¹, Borisova M.A.¹, Lukina G.V.¹

Objective: to investigate the impact of antirheumatic therapy carried out according to the treat-to-target (T2T) principle on the time course of changes in NT-proBNP levels in patients with early rheumatoid arthritis (RA) over an 18-month follow-up period.

Subjects and methods. The investigation enrolled 74 patients, comprising 56 (74%) women (median age, 54 years) with a reliable diagnosis of RA (ACR/AULAR criteria (2010)) (disease duration, 7 months); who were seropositive for IgM rheumatoid factor (87%) and/or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (100%) and had not previously taken disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticoids. All the patients started therapy with subcutaneous methotrexate (MTX), with escalation of the dose to 25–30 mg/week; in the absence of any effect after 3 months, biological agents (BAs) were added in 47 (71%) patients. Following 18 months, 44% of patients achieved RA remission; 51 patients (77%) received cardioprotective therapy. NT-proBNP levels were measured in 66 patients with early RA before and 18 months after treatment. The NT-proBNP value <125 pg/ml was taken to be normal.

Results and discussion. During antirheumatic therapy, there was a decrease in the median level of NT-proBNP from 125 [65; 208] to 68 [33; 115] pg/ml ($p < 0.05$) and in the frequency of its elevated values from 49 to 21% ($p < 0.02$). In the patients with RA remission, there was a more pronounced decrease in the frequency of elevated NT-proBNP values (from 45 to 7%; $p < 0.05$), while in those who had not achieved RA remission, NT-proBNP values showed only a tendency to decrease (from 51 to 32%; $p < 0.05$). The level of NT-proBNP became normal in the patients who had achieved remission of RA during treatment. There was no progression of the existing chronic heart failure (CHF) or development of its new cases.

Conclusion. A significant decrease in NT-proBNP levels was recorded during antirheumatic therapy performed according to the T2T strategy, especially when using a combination of MTX+BAs and achieving RA remission. Therapy with MTX and BAs did not lead to the worsening of CHF or to the development of its new cases in patients with early RA.

Keywords: early rheumatoid arthritis; REMARCA; NT-proBNP; cardiovascular risk.

For reference: Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Impact of antirheumatic therapy on the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with early rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):328–332 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-328-332

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное заболевание, которое характеризуется повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Среди различных патогенетических механизмов хроническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессировании раннего атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2–4]. Провоспалительные цитокины, концентрация которых повышена при РА, способствуют прогрессированию ХСН [5]. Теоретически применение противовоспалительных препаратов может оказывать положительное влияние на течение ХСН. Это объясняет попытки изучения использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для профилактики и лечения ХСН в общей популяции и у больных РА. Доказано, что метотрексат (МТ) у больных РА снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ХСН, ишемический инсульт, за счет уменьшения воспалительной активности и замедления прогрессирования атеросклероза [6].

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) – один из ключевых провоспалительных цитокинов, который играет важную роль в патогенезе РА, способствует развитию и прогрессированию ХСН [7–9]. Ингибиторы ФНО α успешно применяются в лечении ревматических и хронических воспалительных кишечных заболеваний с целью подавления хронического воспаления [10–13]. Однако в клинических испытаниях ингибиторы ФНО α у пациентов с ХСН продемонстрировали незначительную эффективность или даже увеличивали летальность, в связи с чем исследования были досрочно приостановлены [14–16]. Следует отметить, что в этих работах применялись ГИБП в больших дозах, которые не применяются в терапии РА, и пациенты были с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA. В настоящее время данных о влиянии ингибиторов ФНО α на морфологию и функцию сердца в литературе представлено мало, а рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и проспективных исследований нет. Кроме того, в упомянутых работах методы оценки сердечной функции различны. В большинстве из них использовались только клинические и эхокардиографические данные [17–21]. Известно несколько исследований, где проводилось определение N-терминального натрийуретического пептида (NT-проBNP) в качестве маркера ХСН [22, 23]. Выявлено, что применение блокаторов ФНО α уменьшают уровень NT-проBNP у пациентов с РА примерно на 18% [21].

Цель исследования – изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом лечения до достижения цели («Treat-to-target», T2T) на динамику уровня NT-проBNP у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

В рамках исследования РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. в исследование включено 74 пациента с ранним РА. Критерии включения: достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической ли-

ги (ACR/EULAR) 2010 г., длительность заболевания <1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная или высокая воспалительная активность, отсутствие опыта приема БПВП и глюкокортикоидов (ГК), подписанное информированное согласие (табл. 1). Дизайн исследования и исходная характеристика больных описаны в нашей предыдущей статье [24]. Оценка динамики NT-проBNP проведена у 66 пациентов. Через 18 мес в ремиссии находились 29 (44%) больных. У 15 из них (60%) проводилась монотерапия МТ, и 14 (38%) получали МТ в сочетании с ГИБП (17 – с адалимумабом, 5 – с цертолизумаба пэголом, 12 – с абатацептом, два – с ритуксимабом, один – с инфликсимабом). Среди больных, не достигших ремиссии, 10 (40%) получали монотерапию МТ, 26 (62%) – МТ+ГИБП. Эффективный контроль артериального давления был достигнут у 38 (58%) пациентов.

Концентрацию NT-проBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Верхняя граница нормы для NT-проBNP составляет <125 пг/мл (согласно инструкции фирмы-изготовителя).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

После 18 мес противоревматической терапии уровень NT-проBNP снизился с 125 [65; 208] до 68 [33; 115] пг/мл ($p < 0,05$). Также наблюдалось снижение числа

Таблица 1 Общая характеристика больных РА (n=66)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56 [46; 61]
Пол, мужчины/женщины, n (%)	19(29)/47(71)
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 8]
Рентгенологическая стадия, n (%): I/II/III/IV	14(21)/47(71)/5(8)/0
Функциональный класс, n (%): I/II/III	13(20)/51(77)/2(3)
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [5,0; 6,2]
Активность по DAS28 средняя (3,2–5,1)/высокая (>5,1), n (%)	27(41)/39(59)
IgM РФ+, n (%)	51 (77)
АЦЦП+, n (%)	66 (100)
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [16; 52]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [7,4; 48,9]
Терапия до включения, n (%): НПВП	29 (44)

пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP с 32 (49%) до 14 (21%; $p < 0,05$). Были выделены две группы пациентов: в первую вошли больные, достигшие ремиссии: DAS28-СРБ $< 2,6$ ($n=28$); во второй ремиссия не была достигнута: DAS28 СРБ $\geq 2,6$ ($n=38$). В обеих группах зарегистрировано достоверное снижение уровня NT-proBNP со 119 [58; 175] до 53 [30; 98] пг/мл ($p < 0,05$) и со 139 [65; 255] до 83 [37; 142] пг/мл, а также уменьшение частоты его повышенных значений с 45 до 7% и с 51 до 32% соответственно ($p < 0,05$). При этом у пациентов первой группы указанная динамика была более значительной ($p < 0,05$).

На фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП выявлено более выраженное снижение уровня NT-proBNP, чем при монотерапии МТ, у больных, как достигших, так и не достигших ремиссии (табл. 2). Однако только у пациентов, получавших МТ+ГИБП и достигших ремиссии, отмечалась его нормализация.

Выявлена корреляционная связь между динамикой уровня NT-proBNP и С-реактивного белка (СРБ; $r=0,4$, $p < 0,002$).

Исходно у пациентов с ХСН отмечался II ФК по NYHA (одышка при умеренной физической нагрузке). После 18 мес лечения у 5 пациентов одышка отсутствовала, у двоих она сохранялась при умеренной физической нагрузке. В то же время у этих больных отмечена лишь тенденция к снижению уровня NT-proBNP с 365 [238; 639] до 252 [119; 440] пг/мл ($p > 0,05$), нормализация его уровня выявлена у двух больных. Все пациенты с клинически выраженной ХСН не достигли ремиссии РА. На фоне противоревматической терапии у пациентов с РА не было прогрессирования уже существующей и развития новых случаев ХСН.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые продемонстрировано значимое снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии у пациентов с ранним РА, более выраженное при назначении МТ в сочетании с ГИБП, вплоть до нормализации его концентрации у пациентов, достигших ремиссии. Нами было выявлено выраженное повышение уровня NT-proBNP у больных ранним РА по сравнению с группой контроля до начала терапии БПВП [25].

Н. Kobayshi и соавт. [26] обнаружили воспалительные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP. У пациентов с РА длительно протекающее хроническое воспаление приводит к развитию фиброза и дисфункции миокарда, которая характеризуется замедленным расслаблением, повышением диастолического давления в левом желудочке, снижением сердечного выброса, следствием чего является

повышение секреции NT-proBNP миокардом [3]. Таким образом, NT-proBNP является значимым биомаркером субклинического поражения миокарда у пациентов с РА. Отмеченное у наших больных выраженное снижение уровня NT-proBNP на фоне лечения ГИБП является клинически важным наблюдением, учитывая отрицательный результат применения ингибиторов ФНО α , полученный ранее у больных с ХСН [14, 15, 27]. Важно отметить, что интенсивная противоревматическая терапия не только не приводила к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА, но даже сопровождалась тенденцией к снижению интенсивности одышки и уровня NT-proBNP у пациентов с клинически выраженной ХСН.

Было проведено два больших исследования по изучению влияния МТ на течение ХСН у больных РА. S. Vernatsky и соавт. [28] показали, что на фоне терапии МТ отмечалось снижение риска госпитализации по поводу застойной ХСН на 20% (относительный риск 0,8; 95% доверительный интервал 0,6–1,0). В когортном исследовании Е. Myasoedova и соавт. [29] продемонстрировали снижение риска развития ХСН у больных РА, получавших МТ, по сравнению с пациентами без терапии (относительный риск 0,5; 95% доверительный интервал 0,3–0,6). К. Gong и соавт. [30] наблюдали значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкинов – ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, металлопротеиназы 1, СРБ), уменьшение ФК по NYHA, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы у больных ХСН на фоне терапии МТ. У пациентов с длительным РА L. Peters и соавт. [21] также выявили снижение уровня NT-proBNP на 18% на фоне лечения адалимумабом и связь динамики этого показателя с СОЭ. Имеется всего лишь одно исследование, продемонстрировавшее снижение уровня NT-proBNP на 17% на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом [31]. Следует отметить, что в этой работе исходный уровень NT-proBNP был низким и пациенты не достигли ремиссии РА.

Л. Tomas и соавт. [32] выявили повышение уровня NT-proBNP и отсутствие его снижения у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона и язвенным колитом после первой и последующей инфузий инфликсимаба. Однако после 6 и 12 мес терапии уровень NT-proBNP снизился до референсных значений, отсутствовала отрицательная динамика эхокардиографических показателей. Это свидетельствует о том, что длительная терапия инфликсимабом не приводила к ухудшению морфологии и функции сердца. Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка на фоне снижения активности РА подтверждает и то, что мы выявили взаимосвязь уровня NT-proBNP с изменением концентрации СРБ; это согласуется с данными других исследователей [33, 34].

Таблица 2 Динамика уровня NT-proBNP в зависимости от активности и вида противоревматической терапии

	DAS28 $< 2,6$ ($n=28$)				DAS28 $\geq 2,6$ ($n=38$)			
	МТ ($n=15$)		МТ+ГИБП ($n=13$)		МТ ($n=15$)		МТ+ГИБП ($n=23$)	
	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес	0 мес	18 мес
NT-proBNP, п (%)	5 (33)	2 (13)	7 (54)	0	10 (67)	7 (47)	10 (44)	5 (22)
NT-proBNP, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	77 [36; 147]	40 [25; 112]	133 [114; 176]	57 [35; 98]	196 [92; 395]	119 [79; 232]	121 [65; 230]	56 [30; 113]

В литературе представлены данные о влиянии и других ГИБП на уровень NT-проBNP. P. Welsh и соавт. [35] проанализировали динамику содержания NT-проBNP у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом и в группе плацебо. Было выявлено несколько более выраженное снижение уровня NT-проBNP в первой группе. Однако эти различия были недостоверными. Следует отметить, что у пациентов через 24 нед сохранялась высокая активность заболевания, длительность РА была >7 лет. Объяснить такую динамику уровня NT-проBNP можно противовоспалительным эффектом терапии, а не конкретным препаратом.

Такие противоречивые данные о влиянии ГИБП на концентрацию NT-проBNP и течение ХСН требуют дальнейшего проведения РКИ у больных ХСН.

Заключение

У больных ранним РА через 18 мес отмечалось значимое снижение уровня NT-проBNP на фоне противоречивой терапии, соответствующей стратегии Т2Т. Ком-

бинированная терапия МТ+ГИБП обеспечивала более значимое снижение уровня NT-проBNP, особенно при достижении ремиссии РА. Использование ГИБП не приводило к ухудшению течения или развитию новых случаев ХСН у больных ранним РА. Таким образом, снижение активности РА на фоне комбинированной терапии МТ+ГИБП, за счет выраженного уменьшения концентрации провоспалительных цитокинов, может сдерживать развитие ХСН у больных ранним РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690-7. doi: 10.1002/art.24092
- Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:60-7. doi: 10.1002/art.21560
- Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:412-20. doi: 10.1002/art.20855
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
- Anker SD. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90:464-70. doi: 10.1136/hrt.2002.007005
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2
- Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Shoenfeld Y, et al. TNF-alpha, rheumatoid arthritis, and heart failure: A rheumatological dilemma. *Autoimmun Rev.* 2005;4:153-61. doi: 10.1016/j.autrev.2004.09.004
- Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:36-40.
- Bazzoni F, Beutler B. The tumour necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996;334:1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med.* 2000;343(22):1594-602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202
- Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology.* 2007;46(6):999-1004. doi: 10.1093/rheumatology/kem069
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2000;359(9317):1541-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08512-4
- Caviglia R, Boskoski I, Cicala M. Long-term treatment with infliximab in inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;5:617-32. doi: 10.1517/14740338.7.5.617
- Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. Results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
- Anker SD, Coats AJS. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 2002;86:123-30. doi: 10.1016/S0167-5273(02)00470-9
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;103:1044-7. doi: 10.1161/01.CIR.103.8.1044
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305-11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039
- Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- α antagonists. *Rheumatology.* 2007;46:1688-93. doi: 10.1093/rheumatology/kem212
- Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor- α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58:667-77. doi: 10.1002/art.23281
- Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int.* 2007;27:369-73. doi: 10.1007/s00296-006-0215-3
- Peters MJ, Welsh P, MsInnes IB, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1281-5. doi: 10.1136/ard.2009.119412
- Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3-40 [Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2017;18(1):3-40 (In Russ.)].

23. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*. 2009;120:2177-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.884866
24. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(4):398-403 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The effect of antirheumatic therapy, conducted in accordance with the principle of the "treat-to-target" strategy, on the diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of follow-up. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2015;11(4):398-403 (In Russ.)].
25. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Уровень N-терминального натрийуретического пептида и диастолическая дисфункция у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив. 2016;88(5):19-26 [Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. The level of N-terminal natriuretic peptide and diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis prior to the appointment of basic anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(5):19-26 (In Russ.)].
26. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. Magnetic resonance-detected myocardial inflammation and fibrosis in rheumatoid arthritis: associations of disease characteristics and N-terminal pro brain natriuretic peptide levels. *Arthritis Care Res*. 2016;69(9):1304-11. doi: 10.1002/acr.23138
27. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352:666-75. doi: 10.1056/NEJMoa042330
28. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S, et al. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610
29. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, et al. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38:1601-6. doi: 10.3899/jrheum.100979
30. Gong K, Xiaonin Sun, Xin Zhang, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2005;151(1):62-8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040
31. Bissell A, Elizabeth M, Lukasz K, et al. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis —results from the IDEA study. *Rheumatology*. 2016;55:2181-90. doi: 10.1093/rheumatology/kew306
32. Tomas L, Lazurova I, Pundova L, et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):61-6. doi: 10.1007/s10067-012-2091-4
33. Provan SA, Angel K, Odegerd S, et al. The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: A 10 year longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:70-6. doi: 10.1186/ar2442
34. Solus J, Chung CP, Oeser A, et al. Amino-terminal fragment of prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2662-9. doi: 10.1002/art.23796
35. Welsh P, Tuckwell K, McInnes I, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2016;254:167-71. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.016

Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы

Новиков П.И.^{1,2}, Смитиенко И.О.³, Соколова М.В.⁴, Моисеев С.В.^{1,4}

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, Москва, Россия; ³Медицинский центр К+31 «Петровские ворота», Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия
¹19021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 4,5; ²119991, Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2; ³127051, Москва, 1-й Колобовский переулок, 4; ⁴119991, Москва, Ленинские горы, 1

Е.М. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Internal Diseases and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Medical Center K+31 «Petrovskie Vorota» (Petrovsky Arch), Moscow, Russia; ⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
¹11, Rossolimo St., Build. 4, 5, Moscow 119021; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³4, First Kolobovskiy Lane, 127021; ⁴1, Leninsky Gory, Moscow 119991

Контакты: Мария Вячеславовна Соколова; maria_world@mail.ru

Contact: Maria Sokolova; maria_world@mail.ru

Поступила 11.11.17

Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) является единственным пэгилированным генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), не содержащим Fc-фрагмент, что позволяет минимизировать его трансплацентарный перенос. Артериит Такаясу в большинстве случаев встречается у женщин репродуктивного возраста.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность использования ЦЗП для лечения резистентного к стандартной иммуносупрессивной терапии артериита Такаясу.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 6 пациенток с артериитом Такаясу, в возрасте от 18 до 35 лет, получавших ЦЗП. Медиана длительности заболевания до назначения ГИБП составила 66 мес (от 24 до 204 мес). Медиана продолжительности иммуносупрессивной терапии до начала лечения ЦЗП — 92 мес (от 14 до 132 мес). До и во время терапии ЦЗП все пациентки получали глюкокортикоиды и метотрексат. Всего четыре пациентки до назначения ГИБП в разное время получали от двух до пяти иммуносупрессивных препаратов. У трех пациенток ранее применялись другие ГИБП. Активность заболевания определялась по критериям National Institute of Health (NIH). Использовался Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). До начала терапии ЦЗП у всех пациенток констатирована активность заболевания.

Результаты и обсуждение. Медиана продолжительности лечения ЦЗП составила 17 мес (от 6 до 24 мес). Медиана СОЭ после использования ЦЗП уменьшилась с 22,5 до 10,5 мм/ч, уровня С-реактивного белка — с 7,8 до 0,39 мг/дл ($p < 0,05$), медиана суточной дозы преднизолона — с 20 до 8,75 мг ($p < 0,05$). Полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии ЦЗП. У трех больных ремиссия сохранялась через 12–24 мес. Зарегистрирован один рецидив заболевания через 24 мес. ITAS2010 снизился с 1–4 до 0 у пяти и до 2 у одной пациентки с рецидивом. Хорошая переносимость отмечена у пяти пациенток. Среди неблагоприятных реакций — два случая herpes labialis, по одному случаю внебольничной пневмонии и послеоперационного абсцесса.

Заключение. ЦЗП при артериите Такаясу показал себя эффективным препаратом для индукции и поддержания ремиссии. Представленные результаты первого опыта применения ЦЗП при этом заболевании свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения его как стероидсберегающего препарата у пациентов с рефрактерным течением васкулита. Одним из важных преимуществ ЦЗП является его предполагаемая высокая безопасность на всем сроке беременности.

Ключевые слова: ингибиторы ФНО- α ; артериит Такаясу; цертолизумаба пэгол.

Для ссылки: Новиков ПИ, Смитиенко ИО, Соколова МВ, Моисеев СВ. Цертолизумаба пэгол в лечении артериита Такаясу: первый опыт и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):333–338.

CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF TAKAYASU ARTERITIS: THE FIRST EXPERIENCE AND PROSPECTS

Novikov P.I.^{1,2}, Smitienko I.O.³, Sokolova M.V.⁴, Moiseev S.V.^{1,4}

Certolizumab pegol (CZP) is the only pegylated biological agent (BA) that does not contain an Fc fragment, which minimizes its transplacental transfer. Takayasu arteritis mostly occurs in reproductive-aged women.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of CZP used to treat standard immunosuppressive therapy-resistant Takayasu arteritis.

Subjects and methods. The retrospective study enrolled 6 female patients aged 18 to 35 years with Takayasu arteritis who received CZP. The median disease duration before BA usage was 66 months (24 to 204 months). The median duration of immunosuppressive therapy prior to CZP treatment was 92 months (14 to 132 months). All the female patients had taken glucocorticoids and methotrexate before and during CZP therapy. Only four patients had received two to five immunosuppressive drugs at different times prior to BA administration. Three patients had previously used other BAs. The disease activity was determined by the National Institute of Health (NIH) criteria. The Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) was used. The disease activity was recorded in all the patients prior to CZP therapy.

Results and discussion. The median duration of CZP treatment was 17 months (6 to 24 months). The median erythrocyte sedimentation rate after CZP usage decreased from 22.5 to 10.5 mm/h; the median C-reactive protein level dropped from 7.8 to 0.39 mg/dl ($p < 0.05$), the median daily dose of prednisolone was reduced from 20 to 8.75 mg ($p < 0.05$). All the patients achieved complete remission an average of 4 months after starting CZP therapy. Three patients were still in remission after 12–24 months. One relapse of the disease was recorded following 24 months. ITAS2010 reduced from 1–4 to 0 in five patients and to 2 in one patient with recurrence. There was a good tolerance in five female patients. The adverse events were herpes labialis in two cases, community-acquired pneumonia in one case, and postoperative abscess in one case too.

Conclusion. CZP in Takayasu arteritis was shown to be an effective drug for remission induction and maintenance.

The presented results of the first experience in treating this disease with CZP are indicative of its promising further investigation as a steroid-sparing drug in patients with refractory vasculitis. One of the important advantages of CZP is its supposed high safety throughout pregnancy.

Keywords: TNF- α inhibitors; Takayasu arteritis; certolizumab pegol.

For reference: Novikov PI, Smitienko IO, Sokolova MV, Moiseev SV. Certolizumab pegol in the treatment of Takayasu arteritis: the first experience and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):333–338 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-333-338

Артериит Такаюсу (неспецифический аортоартериит, болезнь отсутствия пульса) – васкулит крупных сосудов с поражением аорты и ее основных ветвей, с преимущественно гранулематозным характером воспаления [1, 2]. Это хроническое заболевание, этиология которого до настоящего времени не установлена, чаще встречается у женщин в возрасте до 40 лет и требует длительной иммуносупрессивной терапии [1, 3, 4]. Симптоматика обусловлена ишемией внутренних органов в результате стенозирования аорты и ее ветвей, а также системной воспалительной реакцией. Хотя изначально артериит Такаюсу считался заболеванием, встречающимся преимущественно среди народов Азии (0,004% населения Японии), его случаи описаны по всему миру [5]. Основу лечения до настоящего времени составляют глюкокортикоиды (ГК) в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в сутки в течение месяца для индукции ремиссии с последующим снижением дозы до поддерживающей [6]. Однако менее чем у половины пациентов удается достичь стойкой ремиссии на фоне монотерапии преднизолоном и снижения его дозы до 10 мг и ниже, что требует дополнительного применения цитостатических препаратов, таких как метотрексат (МТ), азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты (микофенолата мофетил – ММФ), циклофосфамид (ЦФА), а при их неэффективности – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6–9].

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является одним из ключевых цитокинов, участвующих в формировании гранулемы [10]. У пациентов с артериитом Такаюсу, при котором развивается гранулематозное воспаление в стенках аорты и ее основных ветвей, отмечается повышенный уровень сывороточного ФНО α . При этом в фазу высокой активности заболевания концентрация его возрастает [11, 12]. За последние 10–15 лет в мире накопился некоторый опыт применения ингибиторов ФНО α , таких как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА), при артериите Такаюсу [8, 13–15].

Учитывая, что большая часть пациентов с артериитом Такаюсу – это молодые женщины репродуктивного возраста, продолжение терапии во время беременности является важной проблемой. Из ингибиторов ФНО α наиболее безопасным на всех сроках беременности на настоящий момент является цертолизумаба пэгол (ЦЗП), представляющий собой пэгилированный Fab-фрагмент моноклонального антитела, обладающий минимальной по сравнению с остальными ингибиторами ФНО α способностью проникать через плацентарный барьер [16–18].

Целью данного ретроспективного исследования была оценка эффективности и безопасности использования ЦЗП для лечения резистентного к стандартной иммуносупрессивной терапии артериита Такаюсу. Мы представляем результаты первого в мире опыта применения ЦЗП при этом заболевании.

Материал и методы

В данное ретроспективное исследование были включены 6 пациентов с установленным диагнозом артериита Такаюсу, наблюдавшиеся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с марта 2005 г. по апрель 2017 г. и получавшие ЦЗП. Диагноз артериита Такаюсу устанавли-

вался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1990 г. [19]. ЦЗП назначали подкожно по 400 мг 1 раз в 2 нед трижды, затем по 200 мг подкожно каждые 2 нед. У всех пациенток применялись методы визуализации сосудистого русла включая цветное дуплексное сканирование артерий, магнитно-резонансную томографию (МРТ) либо компьютерную томографию (КТ) с ангиографией до и во время лечения для оценки прогрессирования и активности болезни.

На фоне терапии оценивалась частота достижения частичной и полной ремиссии, а также рецидивов. Критерием полной ремиссии являлось отсутствие признаков активности болезни при снижении дозы ГК до поддерживающей (≤ 10 мг/сут в пересчете на преднизолон). Под частичной ремиссией понимали снижение активности болезни при уменьшении дозы ГК не менее чем на 50%. Использовались критерии активности болезни G.S. Kerr, National Institute of Health (NIH), которые учитывают появление (как нового симптома) или усугубление двух и более из нижеперечисленных признаков: системные проявления (лихорадка, мышечный, суставной синдром и др.), не имеющие альтернативного объяснения; повышение СОЭ в отсутствие инфекции и других возможных причин; признаки сосудистой недостаточности («хромота» конечностей, нижней челюсти, уменьшение или отсутствие сосудистой пульсации, сосудистый шум, боли в области артерий – каротидинии, асимметрия артериального давления на верхних/нижних конечностях), признаки прогрессирования по данным визуализирующих методов [1]. Также с целью оценки активности болезни использовался индекс Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010), в который включены 6 блоков по системам органов [20]. Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики.

Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на обследование и лечение.

Результаты

ЦЗП получали 6 пациенток Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Все пациентки были женщинами европеоидной расы в возрасте от 18 до 35 лет (медиана – 33 года).

У 4 пациенток был диагностирован артериит Такаюсу 5-го типа (с поражением не только дуги аорты и ее ветвей, но и грудного и брюшного отделов аорты). У других двух пациенток были 1-й и 3-й типы (согласно классификации 1994 г.).

Медиана общей продолжительности болезни составила 158 мес (от 40 до 282 мес), продолжительности болезни до начала лечения – 33 мес (от 2 до 63 мес), длительности заболевания от появления симптомов до начала терапии первым ГИБП – 66 мес (от 24 до 204 мес). Медиана продолжительности иммуносупрессивной терапии (ГК, синтетическими препаратами и/или ГИБП) до назначения ЦЗП составила 92 мес (от 14 до 132 мес), Медиана общей продолжительности наблюдения пациентов – 39 мес (от 14 до 180 мес).

До и во время терапии ЦЗП все пациентки получали ГК и МТ (10–25 мг в неделю). У 4 пациенток до назначения ЦЗП применялся ЦФА (суммарно не более 15 г), у трех – ММФ (1–3 г/сут), у одной – лефлуномид (ЛЕФ; 10–20 мг/сут), у одной – гидроксихлорохин (ГХ; 400 мг/сут). Всего 4 пациентки до назначения ГИБП в раз-

ное время получали от двух до пяти базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

В 50% случаев (у трех пациенток) ранее применялись другие ГИБП. Продолжительность терапии ГИБП до назначения ЦЗП составила 107, 54 и 66 мес. Все три больные получали ИНФ (200–300 мг ежемесячно), одна из них – также тоцилизумаб (ТЦЗ; 480 мг ежемесячно). Замена ИНФ в одном случае была обусловлена неэффективностью. В другом случае на фоне терапии была достигнута ремиссия, однако после отмены препарата произошел рецидив заболевания и было принято решение о назначении ЦЗП. У одной пациентки отмена ИНФ обусловлена аллергической реакцией. В дальнейшем предпринята попытка лечения ТЦЗ, который, однако, в связи с неэффективностью был заменен на ЦЗП.

На фоне терапии ЦЗП все пациентки продолжали получать МТ в дозе от 10 до 25 мг/нед.

Медиана продолжительности терапии ЦЗП на момент сбора данных составила 17 мес (от 6 до 24 мес). Характеристика пациенток приведена в табл. 1.

Эффективность терапии цертолизумаба пэголом.

В результате лечения ЦЗП медиана СОЭ уменьшилась с 22,5 до 10,5 мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ) – с 7,8 до 0,39 мг/дл ($p < 0,05$; рис. 1), суточной дозы преднизолона – с 20 до 8,75 мг ($p < 0,05$). У пяти пациенток удалось снизить суточную дозу до 10 мг и менее. У одной пациентки констатированы неэффективность ЦЗП и рецидив заболевания, в связи с чем доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут. Медиана дозы МТ до начала терапии ЦЗП составляла 20 мг/нед, после – 12,5 мг/нед ($p < 0,05$).

До начала лечения ЦЗП у всех пациенток была констатирована активность заболевания по критериям NIH [1]. Полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии. Не было отмечено прогрессирования по данным визуализирующих методов. Полная ремиссия достигнута у двух пациенток на 3-м месяце от начала лечения ЦЗП, у трех – на 4-м месяце терапии, у одной пациентки – через полгода (табл. 2). Четыре больные получали терапию ЦЗП в течение 12–24 мес, у трех из них удалось достичь стойкой ремиссии (в отсутствие признаков активности и прогрессирования стенозов). В одном случае, несмотря на быстрый ответ, полную ремиссию спустя 3 мес лечения и снижение дозы преднизолона с 20 до 5 мг/сут и МТ с 20 до 10 мг/нед, через 2 года произошел рецидив заболевания, констатирована высокая активность с учетом, в том числе, прогрессирования стенозов по данным ангиографии, что потребовало усиления иммуносупрессивной терапии и замены ГИБП.

Значения ITAS2010 до начала терапии ЦЗП находились в диапазоне от 1 до 4. У трех пациенток значение индекса составило 3, у остальных – 1, 2 и 4. К моменту сбора данных ITAS2010 равен нулю у 5 пациенток. У пациентки с рецидивом заболевания его значение снизилось с 3 до 2 (рис. 2).

В качестве методов инструментальной оценки прогрессирования использовались цветное дуплексное сканирование артерий в сочетании с КТ-ангиографией у трех пациенток, в сочетании с МРТ – у одной пациентки, только МРТ – у двух пациенток. У всех больных, за исключением пациентки с рецидивом, отсутствовали признаки прогрессирования стенозов. Контроль с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) был проведен лишь в одном случае и не выявил признаков активности васкулита на фоне лечения.

Переносимость и безопасность. Хорошая переносимость отмечена у 5 пациенток. Среди неблагоприятных реакций зарегистрировано два случая herpes labialis, а также единственный случай внебольничной пневмонии, что, в совокупности с неэффективностью, послужило причиной замены ЦЗП на иной ГИБП. У одной пациентки развился послеоперационный абсцесс, который, вероятно, не был связан с лечением ЦЗП, учитывая небольшую его продолжительность (<3 мес) и отмену препарата за 1 мес до операции. Аллергических реакций на препарат зарегистрировано не было. Одна пациентка в настоящее время планирует беременность на фоне терапии ЦЗП.

Обсуждение

До настоящего времени в мире в целом и в России в частности накоплен определенный опыт применения ингибиторов ФНО α при артериите Такаясу. В ряде исследований, несмотря на небольшие размеры выборки, показана их достаточная эффективность и безопасность при рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии заболевании. Частота наступления ремиссии при этом достигает 90%, однако рецидивы не редки [8, 13–15, 21–24]. Ранее нами были опубликованы данные собственного опыта лечения ингибиторами ФНО α при резистентном к стандартным противоревматическим препаратам артериите Такаясу, в результате которого в 89% случаев удалось достичь ремиссии заболевания [15]. При неспецифическом аортоартериите используются такие ингибиторы ФНО α , как ИНФ и АДА. ЭТЦ, несмотря на его доказанное весьма скромное влияние на гранулематозное воспаление [10, 25], также показал тен-

Таблица 1 Характеристика пациенток, вошедших в исследование

№	Возраст, годы, пол	Тип артериита Такаясу	Длительность заболевания, мес	Продолжительность терапии ЦЗП, мес	Лечение		Эффективность ЦЗП	ITAS2010	
					БПВП	ГИБП		до назначения ЦЗП	после лечения ЦЗП
1	18, ж	3-й	42	6	МТ, ЦФА	–	Полная ремиссия	3	0
2	35, ж	5-й	162	24	МТ, ЦФА, ГХ, ЛЕФ, ММФ	ИНФ, ТЦЗ	То же	3	0
3	31, ж	5-й	154	22	МТ, ЦФА	–	Полная ремиссия – рецидив	3	2
4	35, ж	1-й	40	12	МТ, ЛЕФ	–	Полная ремиссия	4	0
5	35, ж	5-й	282	24	МТ, ММФ	ИНФ	То же	2	0
6	21, ж	5-й	170	8	МТ, ЦФА, ММФ	ИНФ	« «	1	0

денцию к эффективности в некоторых исследованиях [13, 21]. Несмотря на накопленный большой опыт применения ГИБП при достаточно широком спектре ревматических заболеваний, данные о влиянии данных препаратов на исходы беременности по-прежнему ограничены. С учетом этого применение ИНФ может быть безопасно, по данным Европейской антиревматической лиги (EULAR,) до 20-й недели беременности, по данным British Society for Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHPR) – до 16-й недели; АДА и ЭТЦ – в течение первых двух триместров, их

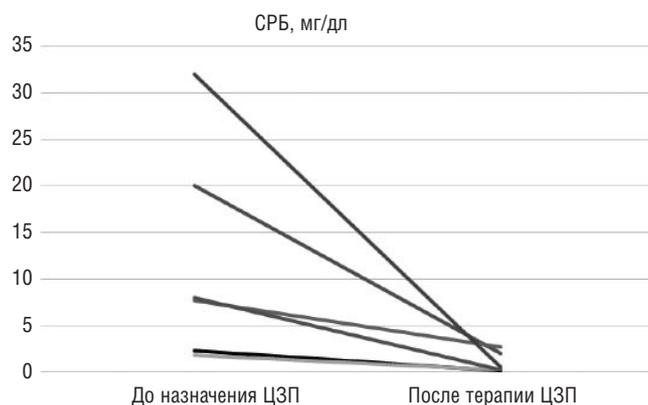


Рис. 1. Снижение уровня СРБ на фоне терапии ЦЗП

Таблица 2 Результаты терапии ЦЗП пациенток с артериитом Такаясу, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии

Показатель	До назначения ЦЗП	После лечения ЦЗП
Оценка эффективности:		
активность по NIH, n (%)	6 (100)	1 (16,7)
полная ремиссия, n (%)		6 (100)
рецидивы, n (%)		1 (16,7)
ITAS 2010, Me (min-max)	3 (1-4)	0 (0-2)
Имуносупрессивная терапия, Me (min-max):		
преднизолон, мг/сут	20 (10-30)	8,75 (0-20)*
MT, мг/нед	20 (15-25)	12,5 (10-20)*
Лабораторные показатели, Me (min-max):		
СОЭ, мм/ч	22,5 (4-44)	10,5 (5-21)
СРБ, мг/дл	7,8 (1,82-32)	0,39 (0,1-2,7)*

Примечание. * – p<0,05.

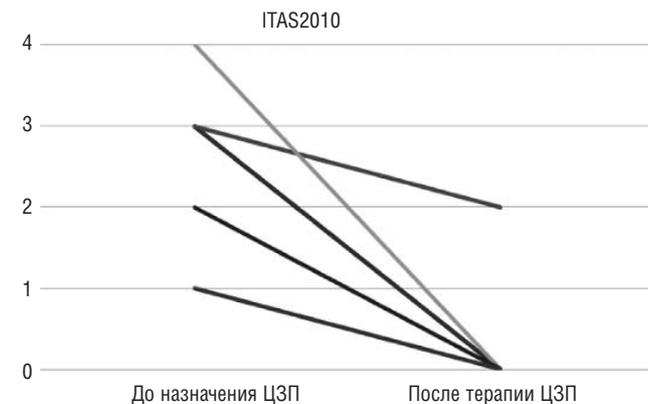


Рис. 2. Значения ITAS2010 до и после терапии ЦЗП

применение в III триместре возможно лишь по жизненным показаниям; данных по голимумабу и ТЦЗ в настоящее время недостаточно, чтобы судить о возможности их использования при беременности [16, 17]. На настоящий момент ГИБП с наилучшим профилем безопасности на всем протяжении беременности, а также при лактации является ЦЗП [16, 17, 26], который относится к группе ингибиторов ФНОα и представляет собой пэглированные антитела класса IgG1, лишенные, в отличие от других ингибиторов ФНОα, Fc-фрагмента, который, как известно, отвечает за способность антител проникать через плацентарный барьер за счет связывания со специфическим Fc-рецептором (FcRn) [18, 27, 28]. В исследовании U. Mahadevan и соавт. [29] было показано, что концентрации АДА и ИНФ были выше в крови новорожденных и пуповины, чем в крови матерей (соответственно 153 и 160% в сравнении с концентрацией в материнском кровотоке), в то время как концентрации ЦЗП в крови детей были минимальны и медиана составляла 3,9% от материнской (<2 мкг/мл). T. Vaker и соавт. [18] экспериментально продемонстрировали, что ЦЗП не способен связываться с FcRn и проникать через плацентарный барьер, в отличие от ИНФ, АДА и, в меньшей степени, ЭТЦ. Данные исследования четко продемонстрировали, что как ИНФ, так и АДА могут проникать через плацентарный барьер вплоть до поздних сроков беременности. В связи с этим, несмотря на то что частота врожденных дефектов при их применении минимальна и нет явных признаков тератогенности, сохраняется риск компрометированности иммунной системы плода, что отражено, в частности, в рекомендациях Британского общества [17], которое указывает на необходимость строго избегать вакцинирования детей живыми вакцинами до 7 мес. Данные UCSB Pharma о случаях применения ЦЗП при беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска врожденных аномалий плода [27]. Таким образом, ЦЗП может являться перспективным препаратом в терапии молодых пациенток (а они составляют большинство пациентов с артериитом Такаясу), позволяя не прерывать лечение ни при планировании, ни при ведении беременности вплоть до родоразрешения, а также при лактации. К отличиям ЦЗП от других ингибиторов ФНОα относится отсутствие таких обусловленных наличием Fc-фрагмента свойств, как комплемент-зависимая или антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и способность индуцировать апоптоз лимфоцитов [30, 31]. Также важным преимуществом ЦЗП представляется его усиленное проникновение в очаги воспаления и высокая концентрация в них. В частности, R. Palfrajan и соавт. [32] показали, что концентрация ЦЗП в очагах воспаления у мышей была выше, чем уровни ИНФ и АДА. Кроме того, ЦЗП дольше задерживался в очаге, чем другие два препарата. Данные свойства, наиболее вероятно, обусловлены пэглированной структурой молекулы и отсутствием Fc-фрагмента [30, 32] и могут являться преимуществами при лечении ревматических заболеваний с очагами хронического воспаления, в частности, артериита Такаясу.

В настоящее время ЦЗП (симзия) зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, а также болезни Крона. Опыт применения ЦЗП при артериите Такаясу отсутствует по данным как отечественной, так и зарубежной лите-

ратуры. С учетом упомянутых выше преимуществ данного препарата нами было принято решение о попытке его использования при рефрактерном к стандартной иммуносупрессивной терапии артериите Такаясу. Препарат получили шесть пациенток, наблюдавшихся в нашей клинике. У трех из них ранее применялись другие ингибиторы ФНО α . Во всех шести случаях был получен ответ на терапию, в том числе у пациентки, у которой лечение ИНФ оказалось неэффективным.

В качестве методов оценки эффективности терапии при артериите Такаясу наиболее часто используются критерии активности болезни NIH [1]. В их число входят клинические, лабораторные и инструментальные параметры, что является преимуществом, так как известно, что острофазовые показатели воспаления не всегда коррелируют с иными признаками активности, в частности, с прогрессированием по данным визуализирующих методов [33, 34]. Также для определения активности артериита Такаясу Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) Group был разработан индекс ITAS2010. Его модификация, ITAS-A, включает, помимо клинических данных, также СОЭ или СРБ. В нашем исследовании мы использовали ITAS2010, но не ITAS-A, поскольку значения последнего, как показано в исследованиях, могут оставаться повышенными в течение длительного времени (до года) после получения ответа на терапию, что может вводить в заблуждение [20]. Таким образом, ITAS2010 характеризует именно клиническую активность заболевания. Единого определения полной и частичной ремиссии при артериите Такаясу на данный момент не существует. Некоторые авторы подразумевают под полной ремиссией не только отсутствие признаков активности, но и полную отмену ГК. Мы использовали более «мягкое» в данном отношении, но также используемое рядом авторов определение со снижением дозы преднизолона до 10 мг/сут и менее, так как полная отмена все же представляется опасной [13, 15, 23]. В нашем исследовании полная ремиссия была достигнута у всех пациенток в среднем через 4 мес от начала терапии, за период наблюдения зарегистрирован один случай рецидива. Также отмечалось снижение СОЭ и уровня СРБ, значения ITAS2010 снизились до нуля у пяти пациенток, у них также отсутствовали признаки прогрессирования стенозов по данным инструменталь-

ных методов диагностики, у одной пациентки по данным контрольной ПЭТ отмечено отсутствие активности васкулита. У трех пациенток сохраняется стойкая ремиссия через 1–2 года после начала терапии.

Среди неблагоприятных реакций при назначении ЦЗП наиболее часто, как и при использовании других ингибиторов ФНО α , встречаются инфекционные осложнения, в том числе инфекции мочевыводящих путей, верхних дыхательных путей, туберкулез, пневмонии и рожа [30, 35]. В нашем исследовании у одной пациентки терапия ЦЗП в сочетании с МТ осложнилась развитием внебольничной пневмонии. В остальном при лечении ЦЗП отмечена хорошая переносимость, аллергических реакций на препарат не было.

Заключение

ЦЗП показал себя в нашем исследовании эффективным препаратом как для индукции, так и для поддержания ремиссии артериита Такаясу. Несмотря на малое число пациентов, представленные нами результаты первого в мире опыта применения ЦЗП при этом заболевании его эффективности как препарата из группы ингибиторов ФНО α с высокой концентрацией в очагах воспаления, а также с хорошим профилем безопасности на всех сроках беременности и при лактации. Это является преимуществом при лечении молодых пациенток, которые составляют подавляющее большинство больных с данным диагнозом. Дальнейшие исследования и накопление опыта применения ЦЗП при артериите Такаясу, возможно, позволят более широко использовать данный препарат.

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

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919–29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Revematology.* 2012;20(4):5–15.
- Танашук ЕЛ, Смитиенко ИО, Байкова ТА. Аортоартериит при HBV-ассоциированном циррозе печени: диагностика, особенности терапевтической тактики и прогноз. *Клиническая медицина.* 2013;(6):68–72 [Tanaschuk EL, Smitienko IO, Baikalova TA. Aortoarteritis in HBV-associated liver cirrhosis: diagnostics, therapeutic strategy and prognosis. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine.* 2013;(6):68–72 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 620 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 620 p. (In Russ.)]
- Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(3):238–47. doi: 10.1111/1756-185X.12309
- Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):318–23. doi: 10.1136/ard.2008.088351
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):1000–9. doi: 10.1002/art.22404
- Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol. Japanese College of Cardiology.* 2017;69(5):774–8. doi: 10.1016/j.jcc.2016.07.009
- Мухин НА, Смитиенко ИО, Новиков ПИ и др. Артериит Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;23(3):55–61 [Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, et al. Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(3):55–61 (In Russ.)].

10. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: Explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5 Suppl):34-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.009
11. Tripathy NK, Gupta PC, Nityanand S. High TNF- α and low IL-2 producing T cells characterize active disease in Takayasu's arteritis. *Clin Immunol.* 2006;118(2-3):154-8. doi: 10.1016/j.clim.2005.09.010
12. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(5):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
13. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in takayasu arteritis: Multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2015;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321
14. Mekinian A, Neel A, Sibilia J, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology.* 2012;51(5):882-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker380
15. Novikov PI, Smitienko IO, Moiseev SV. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in patients with Takayasu's arteritis refractory to standard immunosuppressive treatment: Cases series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013;32(12):1827-32. doi: 10.1007/s10067-013-2380-6
16. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-16.
17. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol (United Kingdom).* 2016;55(9):1693-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev404
18. Baker T, Kevorkian L, Nesbitt A. FRI0162 Investigation into the binding affinity of certolizumab pegol to fern and functional consequences for fern-mediated transcytosis: comparison to infliximab, adalimumab and etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2014;72(Suppl 3):A426 LP-A426.
19. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2010;33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811
20. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(10):1795-801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128
21. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678-84. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.025
22. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2296-304. doi: 10.1002/art.20300
23. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1079-83. doi: 10.1002/acr.21636
24. Кривошеев ОГ, Смитиенко ИО, Асланиди ИП и др. Стойкая ремиссия аортоартериита Такаюсу, индуцированная длительным лечением инфликсимабом и подтвержденная повторной позитронно-эмиссионной томографией. Терапевтический архив. 2008;(10):90-3 [Krivosheev OG, Smitienko IO, Aslanidi IP, et al. Sustained remission of the Takayasu aortoarteritis induced with the long-term treatment with infliximab and confirmed by repeated positron emission tomography. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2008;(10):90-3 (In Russ.)].
25. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088-94. doi: 10.1053/gast.2001.28674
26. Clowse ME, Fö rger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;0:1-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
27. Clowse MEB, Wolf DC, Fö rger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189
28. Porter C, Kopotsha T, Smith BJ, et al. W1208 No Significant Transfer of Certolizumab Pegol Compared With IgG in the Perfused Human Placenta In Vitro. *Gastroenterology.* 2010;138(5):S-674. doi: 10.1016/S0016-5085(10)63101-0
29. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
30. Goel N, Stephens S. Certolizumab Pegol. *Landes Biosci.* 2014;2(2):137-47.
31. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323-32. doi: 10.1002/ibd.20225
32. Palframan R, Airey M, Moore A, et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods.* 2009;348(1-2):36-41. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.009
33. Misra DP, Misra R. Assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Indian J Rheumatol. Indian Rheumatology Association.* 2015 Sept;10:S43-7. doi: 10.1016/j.injr.2015.08.006
34. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;(6):189-93.
35. Mease PJ. Certolizumab pegol for rheumatoid arthritis: Effective in combination with methotrexate or as monotherapy. *Int J Clin Rheumatol.* 2009;4(3):253-66. doi: 10.2217/ijr.09.12

Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные

Егорова О.Н.¹, Белов Б.С.¹, Глухова С.И.¹, Раденска-Лоповок С.Г.²

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия 111522, Москва, Каширское шоссе, 34А; 119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia 115522; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; 38, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Contact: Olga Egorova; onegorova@yandex.ru

Поступила 25.12.17

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП; син. панникулит Вебера–Крисчена) является наименее изученным заболеванием из группы системных поражений соединительной ткани и характеризуется системным поражением подкожной жировой клетчатки. Единая концепция этиологии и патогенеза ИЛП в настоящее время отсутствует. В литературе почти нет данных о диагностической ценности лабораторных исследований и терапевтических подходов, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между клинической картиной и иммуновоспалительными показателями у больных ИЛП.

Материал и методы. Обследовано 67 больных (9 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2017 г. Помимо общеклинического обследования, проведены определение титра α 1-антитрипсина, печеночных фракций, амилазы, липазы, трипсина, ферритина, креатинфосфокиназы, лептина, фактора некроза опухоли α (ФНО α), компьютерная томография органов грудной клетки и патоморфологическое исследование уплотнения.

Результаты и обсуждение. Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет). Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП: узловатую (n=30), бляшечную (n=10), инфильтративную (n=15) и мезентериальную (n=12), которые характеризовались типичными клиническими чертами. В наблюдаемой группе отмечено значимое повышение СОЭ (p=0,01) и уровня С-реактивного белка (СРБ; p<0,0001). СОЭ коррелировала с болезненностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; p<0,05; r=0,29), площадью уплотнения (p<0,05; r=0,50), повышением температуры (p<0,05; r=0,68) и уровня СРБ (p<0,05; r=0,68). Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ (p<0,05; r=0,46), площадью уплотнения (p<0,05; r=0,61), стадией узла (p<0,05; r=0,41) и концентрацией ФНО α (p<0,05; r=0,32). Последний показатель имел прямую корреляцию со стадией узла (p<0,05; r=0,41) и с уровнем лептина (p<0,05; r=0,28) и обратную корреляцию с количеством узлов (p<0,05; r=-0,24). Уровень лептина был повышен у 35 (52,23%) больных, имел прямую корреляцию с индексом массы тела (p<0,05; r=0,46), площадью уплотнения (p<0,05; r=0,31), уровнем СРБ (p<0,05; r=0,36) и обратную – с количеством узлов (p<0,05; r=-0,33). Патоморфологическое исследование биоптата кожи и подкожной жировой клетчатки (ПЖК) проведено у 65 (97,01%) больных. Биопсия жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей проведена у трех из пяти больных без поражения кожи и ПЖК, у остальных пациентов биопсия не проводилась в связи с трудностью доступа. Во всех случаях подтверждено наличие ИЛП. Терапию проводили основными препаратами, принятыми в ревматологической практике. Терапевтический эффект отмечен в 62,68% случаев, отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлены в 17,91% случаев (12 больных), что потребовало увеличения дозы «базисных» средств. Семи пациентам были назначены генно-инженерные биологические препараты: абатацепт – двум больным, адалимумаб – трем, этанерцепт – одному, ритуксимаб – одному.

Заключение. Очевидна необходимость расширения знаний об этой патологии среди врачей и проведения дальнейших исследований с целью своевременной диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения ИЛП.

Ключевые слова: идиопатический лобулярный панникулит; клинические проявления; диагностика; лечение. **Для ссылки:** Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Идиопатический лобулярный панникулит в ревматологической практике: собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):339–345.

IDIOPATHIC LOBULAR PANNICULITIS IN RHEUMATOLOGY PRACTICE: THE AUTHORS' OWN DATA Egorova O.N.¹, Belov B.S.¹, Glukhova S.I.¹, Radenska-Lopovok S.G.²

Idiopathic lobular panniculitis (ILP) (synonym: Weber–Christian panniculitis) is the least studied disease in the group of systemic connective tissue lesions and characterized by systemic damage to subcutaneous adipose tissue (SAT). There is no unified concept of the etiology and pathogenesis of ILP now. The literature contains almost no data on the diagnostic value of laboratory studies and therapeutic approaches, which served as the basis for this investigation.

Objective: to investigate the relationship between the clinical presentation of ILP and immune inflammatory parameters in patients with this disease.

Subjects and methods. Examinations were made in 67 patients (9 men and 58 women) aged 20 to 76 years with a verified diagnosis of ILP (median duration, 78.91 [48; 540] months), who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology for the period 2007 to 2017. The determination of α 1-antitrypsin titer, liver fractions, amylase, lipase, trypsin, ferritin, creatine phosphokinase, leptin, and tumor necrosis factor- α (TNF α), chest computed tomography, and induration morphological examination were done in addition to physical examination.

Results and discussion. The disease was found in all age groups, but it accounted for more than half (57%) of cases at the most able-bodied age (45–60 years). Analysis of the clinical manifestations of ILP could identify its four types: nodular (n=30), plaque (n=10), infiltrative (n=5), and mesenteric (n=12), which were characterized by typical clinical features. The observed group showed a significant increase in erythrocyte sedimentation rate (ESR) (p=0.01) and C-reactive protein (CRP) level (p < 0.0001). ESR correlated with tenderness on the visual analogue scale (VAS)

($p < 0.05$; $r = 0.29$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.50$), and rises in body temperature ($p < 0.05$; $r = 0.68$) and CRP level ($p < 0.05$; $r = 0.68$). The concentration of CRP correlated with tenderness on visual analog scale ($p < 0.05$; $r = 0.46$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.61$), node stage ($p < 0.05$; $r = 0.41$), and TNF- α concentrations ($p < 0.05$; $r = 0.32$). The latter showed a direct correlation with node stage ($p < 0.05$; $r = 0.41$) and leptin levels ($p < 0.05$; $r = 0.28$) and an inverse correlation with the number of nodes ($p < 0.05$; $r = -0.24$). Leptin levels were increased in 35 (52.23%) patients and displayed a direct correlation with body mass index ($p < 0.05$; $r = 0.46$), induration area ($p < 0.05$; $r = 0.31$), CRP level ($p < 0.05$; $r = 0.36$) and an inverse correlation with the number of nodes ($p < 0.05$; $r = -0.33$). Morphological examination of skin and SAT biopsy specimens was performed in 65 (97.01%) patients. Pre- and retroperitoneal adipose tissues were biopsied in three of five patients without skin and SAT lesions; this was not done in the remaining patients because of access difficulties. ILP was verified in all cases. Therapy was performed using the essential drugs adopted in rheumatology practice. Their therapeutic effects were noted in 62.68% of cases; inefficiency and health deterioration were detected in 12 (17.91%) patients, which necessitated an increase in the dose of disease-modifying antirheumatic drugs. Seven patients were given the following biological agents: abatacept ($n = 2$), adalimumab ($n = 3$), etanercept ($n = 1$), and rituximab ($n = 1$).

Conclusion. There is an obvious need to expand knowledge about this pathology amongst physicians and to conduct further investigation in order to timely diagnose and search for the most effective treatment options for ILP.

Keywords: idiopathic lobular panniculitis; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

For reference: Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Idiopathic lobular panniculitis in rheumatology practice: the authors' own data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):339-345 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-339-345

Идиопатический лобулярный панникулит (ИЛП) – системное заболевание жировой клетчатки (ЖК), поражающее не только подкожную ЖК (ПЖК), но и ЖК внутренних органов. Оно характеризуется лихорадочной реакцией, болями в суставах и в мышцах, недомоганием, головной болью, слабостью, на фоне которых появляются узлы в ПЖК [1].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ИЛП относится к системным поражениям соединительной ткани (СПСТ; код по МКБ-10 – M35.6).

В основе патологического процесса ИЛП лежит дезорганизация ЖК, которая заканчивается ее фиброзом и атрофией. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [1–5]. Сообщают о высоком уровне циркулирующих иммунных комплексов, вызывающих поражение ПЖК. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе ИЛП. Показано, что при ИЛП активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [6]. Немецкими исследователями выявлена мутация гена *ФНО1A* (R92Q, T50M) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО α при ИЛП [7]. Другими исследователями показана ассоциация генотипа GG полиморфизма 19A/G гена лептина у пациентов с узловой эритемой (УЭ) и ИЛП [8].

Общепринятая классификация заболевания отсутствует. Е.В. Вербенко предложила выделять три клинические формы (узловатую, бляшечную и инфильтративную) [1]. Другие исследователи расценивают мезентериальный панникулит как системную форму ИЛП [9–11].

Диагноз ИЛП ставят на основании характерной клинической симптоматики и подтверждают патоморфологическим исследованием биоптата кожи и ПЖК из области узла, при котором выявляют лобулярный панникулит (ЛПн) [1, 2, 4–6, 9–14].

Большинство работ, посвященных ИЛП, несут описательный характер и касаются лишь кожных проявлений болезни [12–14]. На сегодняшний день в литературе представлено одно наблюдение за 60 пациентами с достоверным диагнозом ИЛП [1]. Также имеются две работы с ана-

лизом исходов ИЛП через 10 и 13 лет, где авторы ставят под сомнение наличие этого заболевания как самостоятельной нозологической формы [15, 16].

Несмотря на то что ИЛП относится к СПСТ, в литературе практически отсутствуют данные о диагностической значимости клинических и лабораторных исследований, в частности о состоянии провоспалительных цитокинов, жирового обмена и о ферментативной активности.

Цель исследования – оценить клинические и лабораторные показатели ИЛП в современной ревматологической клинической практике.

Материал и методы

Обследовано 67 больных с верифицированным диагнозом ИЛП, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2007 по 2017 г. В исследование включено 9 мужчин и 58 женщин в возрасте от 20 до 76 лет с медианой длительности заболевания 78,91 [48; 540] мес (табл. 1). У 47 (70,14%) больных зафиксирована длительность заболевания до 5 лет, причем у 27 (40,29%) из них – до 1 года. У 9 (13,43%) пациентов длительность болезни составила >10 лет.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой диагноз ИЛП установлен только у 16 (23,88%) больных ($p < 0,32$). У каждого четвертого пациента был иной направительный диагноз: УЭ (32%); ревматическое заболевание (РЗ; 15,1%), включая системную красную волчанку (3%), ревматоидный артрит (4,5%) и системную склеродермию (7,5%); а также гнойное заболевание ПЖК (10,6%), онкологическое заболевание (4,5%), атеррома (9%) и неуточненный панникулит (4,5%).

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих грудью женщин. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Все пациенты обследованы по разработанному нами диагностическому алгоритму [17].

1. Клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза (с акцентом на время года, на которое пришлось развитие болезни, наличие хронических заболеваний, аллергический статус и т. д.), а также исследования по органам и системам.

ИМТ определяли как массу тела в килограммах, деленную на квадрат роста в сантиметрах.

ИМТ в пределах 18,5–24,9 свидетельствует об оптимальной массе тела, <18,5 – является показателем недостаточной массы тела, >25–30 – избыточной массы тела, 30–35 – ожирения I степени, 33–40 – ожирения II степени и >40 – ожирения III степени.

При характеристике поражения кожи оценивали число, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность болезненности при пальпации, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Стадию узла идентифицировали по цвету уплотнения: 0 – нет высыпаний, I – дебют (бледно-розовый или розовый; рис. 1, а), II – развернутая стадия (красный или багрово-красный; рис. 1, б) и III – разрешение (синюшного цвета и/или обычная окраска кожи, подкожное уплотнение; рис. 1, в). Площадь поражения ПЖК оценивали «методом ладони», где ладонь исследователя использовалась как единица измерения площади воспаления [18].

2. Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включающему определение сывороточной концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, креатинфосфокиназы, лептина, ФНО α , С-реактивного белка (СРБ), антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК (дсДНК), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антител к Scl-70, ревматоидного фактора, иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG, IgG4), а также компьютерную томографию органов грудной клетки [17].

3. Биопсию кожи и ПЖК выполняли из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов, непараметрические тесты: U-тест по методу Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты

Общая характеристика группы больных ИЛП представлена в табл. 1–3.

Анализ дебюта заболевания в зависимости от возраста выявил значимое преобладание в исследуемой группе больных старше 35 лет над более молодыми пациентами (67,2 и 32,83% соответственно; $p < 0,0001$). Заболевание встречалось во всех возрастных группах, но более половины случаев (57%) приходилось на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Вероятные инициирующие факторы болезни выявлены у 23 (34,32%) больных: хирургические вмешательства (в 7 случаях, в том числе удаление кисты яичника – 1, аппендэктомия – 2, вскрытие флегмоны кисти – 1, хирургическое пре-

рывание беременности – 2, оперативное лечение травмы, полученной в автоаварии, – 1), крапивница – 2, стресс – 2, переохлаждение организма – 4 и симптоматика острой респираторной вирусной инфекции – 7. Первые болезненные уплотнения после возможных провоцирующих воздействий возникали через $1,1 \pm 0,3$ мес. Наследственный фактор подтвержден у одного больного (1,49%). У осталь-

Таблица 1 Общая характеристика больных ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	9 (13,43)
женщины	58 (86,57)
Возраст на момент обследования, годы, M \pm д	47,00 \pm 13,11
Возраст начала заболевания, годы, M \pm д	45,28 \pm 13,32
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	78,91 [48; 540]
В том числе, n (%):	
<6 мес	14 (20,89)
от 6 мес до 1 года	13 (19,40)
1–5 лет	20 (29,85)
5–10 лет	11 (16,41)
>10 лет	9 (13,43)
ИМТ, M \pm д	24,10 \pm 12,01
В том числе, n (%):	
недостаток массы тела	2 (2,98)
норма	25 (37,31)
избыточная масса тела	16 (23,88)
I степень	17 (25,37)
II степень	5 (7,46)
III степень	2 (2,98)
Форма, n (%):	
узловатая	30 (44,77)
бляшечная	10 (14,92)
инфильтративная	15 (22,38)
мезентериальная	12 (17,91)
переход одной стадии в другую	31 (46,26)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
кардиоваскулярные заболевания	9 (13,43)
сахарный диабет	5 (7,46)
заболевания щитовидной железы	3 (4,47)
хроническая венозная недостаточность	6 (8,95)
пиелонефрит/хронический цистит	2 (2,98)/3 (4,47)
гепатит С	2 (2,98)
простатит/эндометриоз, бесплодие	4 (5,97)
хронический тонзиллит, синусит	2 (2,98)
бронхиальная астма	1 (1,49)
поливалентная аллергия	1 (1,49)
псориаз	1 (1,49)
соматизированные расстройства	2 (2,98)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

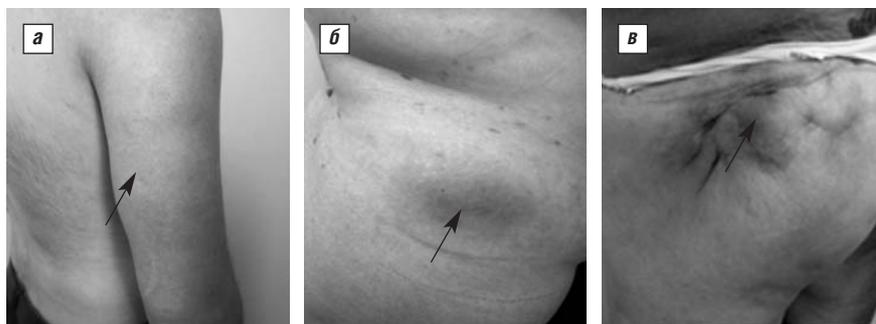


Рис. 1. Стадии узла при ИЛП: а – I (дебют), б – II (развернутая), в – III (разрешение)

Таблица 2 Характеристика поражения кожи и ПЖК при ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Наличие уплотнений, n (%)	62 (92,53)
Количество уплотнений, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,07 [10; 40]
>5, n (%)	20 (29,85)
5–10, n (%)	29 (43,28)
>10, n (%)	14 (20,89)
Стадия узла, n (%):	
0	5 (7,46)
I	6 (8,95)
II	25 (37,31)
III	31 (46,26)
сочетание стадий	24 (35,82)
Болезненность по ВАШ, мм, М±δ	55,15±30,54
Диаметр узла, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,62 [4,5; 32]
Площадь поражения, см ² , М±δ	3,18±2,57
Локализация уплотнений, n (%):	
плечо	35 (52,23)
бедро	48 (71,64)
голень	23 (34,32)
туловище	29 (43,28)
ягодичная область	20 (29,85)
лицо	0
голень+бедро+плечо	7 (10,44)
голень+бедро+плечо+тело	9 (13,43)
Поверхность, n (%):	
передняя	55 (82,08)
латеральная	47 (70,14)
задняя	31 (46,26)
медиальная	36 (53,73)
Симптом «блюдца», n (%)	53 (78,1)
Симметричность уплотнений, n (%)	53 (78,1)
Пострубцовые изменения, n (%)	24 (35,82)

ных 43 (64,19%) пациентов четких пусковых механизмов ИЛП не установлено.

В исследуемой группе значимо преобладали пациенты с сопутствующей патологией (61,19%; $p=0,01$; см. табл. 1) В 13,43% случаев выявлены кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) в возрасте от 51 года до 73 лет (Ме – 61 год): артериальная гипертензия – у 7 (10,44%) больных и ишемическая болезнь сердца – у 2 (2,98%). Отмечена тенденция к нарастанию частоты КВЗ у больных с большей длительностью ИЛП (85,71%) и более старшим возрастом (71,42%) на момент обследования.

У 40 (59,70%) пациентов ИЛП развился в холодное время года (с октября по март). В 8 случаях (11,94%) определить время года дебюта болезни не удалось.

У пациентов с ИЛП средний ИМТ $24,10 \pm 12,01$ соответствовал категории нормальной массы тела. У 41 пациента (61,19%) нормальный ИМТ и предожирение выявлены преимущественно до 45 лет в 30,3% случаев; II и III степени ожирения зафиксированы у 7 (10,44%) больных (см. табл. 1). ИМТ коррелировал с возрастом больных ($p < 0,05$; $r = 0,43$).

Заболевание начиналось с появления уплотнений различной локализации в количестве от 3 до 35 у 27 (40,29%) больных, уплотнений и повышения температуры от $37,3$ до 39 °C у 16 (23,88%), болей в животе – у 11 (16,41%) и полиартралгий – у 2 (2,98%). Ни у одного пациента не зафиксированы узлы на лице (!).

Таблица 3 Особенности клинических и лабораторных показателей ИЛП (n=67)

Показатель	Значение
Лихорадка >37 °C, n (%)	48 (71,64)
Температура тела, М±δ	37,8±0,9
Клинические признаки, n (%):	
синдром раздраженного кишечника	17 (25,37)
суставной синдром	31 (46,26)
слабость	51 (76,11)
миалгии	22 (32,83)
эмоциональная лабильность	16 (23,88)
потливость	7 (10,44)
озноб	5 (7,46)
головная боль	2 (2,98)
зуд кожи	8 (11,94)
Нв, г/л, М±δ	125,10±18,33
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, М±δ	7,83±3,06
Нейтрофилы палочкоядерные, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,89 [4; 44]
Повышение СОЭ, n (%)	41 (61,19)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, М±δ	23,96±16,58
СРБ >5,9 мг/л, n (%)	48 (71,64)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,84 [10; 229]
Повышение уровня АЛТ, n (%)	24 (35,82)
АЛТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,12 [22; 280]
Повышение уровня АСТ, n (%)	15 (22,38)
АСТ, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,08 [20,7; 262]
Лептин >11,8 мг/мл, n (%)	35 (52,23)
Лептин, мг/мл, М±δ	31,09±24,14
ФНОα >8,21 пг/мл, n (%)	27 (40,29)
ФНОα, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,97 [11; 123]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Анализ клинических проявлений позволил выделить четыре формы ИЛП (см. табл. 1): узловатую (n=30), бляшечную (n=10), инфильтративную (n=15) и мезентериальную (n=12). На нашем материале мы наблюдали все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [1, 6, 9–14]. В дальнейшем у 31 больного (46,26%) выявлено сочетание форм или переход одной формы в другую, т. е. смешанный характер заболевания.

Характеристика поражения кожи и ПЖК в целом по группе представлена в табл. 2. Наличие уплотнений зафиксировано у 62 (92,53%) больных, у 5 (7,46%) пациентов с мезентериальной формой заболевание протекало без поражения кожи и ПЖК. Дебют уплотнений (I стадия) отмечен у 6 (8,95%; см. рис. 1, а), II стадия – у 25 (37,31%; см. рис. 1, б) и стадия разрешения (III стадия) – у 31 больного (46,26%; см. рис. 1, в). У 24 (35,82%) пациентов в процессе развития заболевания отмечено сочетание стадий. У 16 (23,88%) больных уплотнения были умеренно болезненными (болезненность по ВАШ 0–30 мм), что соответствовало III стадии узла, у 29 (43,28%) зафиксирована выраженная болезненность (≥ 30 мм ВАШ), которая при II стадии узла наблюдалась в 100% случаев. Медиана диаметра узла составила $6,62$ [4,5; 32] см. Суммарная площадь поражения, оцениваемая методом «ладони», коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p=0,05$; $r=0,46$), количеством уплотнений ($p < 0,05$; $r=0,33$). Уплотнения локализовались преимущественно на бедрах (71,64%; $p < 0,0001$) и в полови-

не случаев – на плечах, чаще на передней (82,08%) и латеральной (70,14%) поверхностях, симметричный характер уплотнений отмечен у 53 больных (79,1%; $p < 0,0001$). У 16 (23,88%) пациентов наблюдался распространенный характер уплотнений на верхних, нижних конечностях и туловище. В 79,1% случаев ($p < 0,001$) выявлен симптом «блюдца» и в 35,82% – рубцовые изменения (см. табл. 2, рис. 2).

Наряду с поражением кожи и ПЖК 51 пациент (76,11%; $p < 0,001$) предъявлял жалобы на слабость и 48 (71,64%; $p = 0,0001$) – на повышение температуры до фебрильных значений. Анализ представленного материала позволил выявить взаимосвязь поражения кожи с повышением температуры и количеством узлов ($p < 0,05$; $r = 0,68$).

У 31 больного (46,26%) отмечен суставной синдром, который в 90,32% случаев ($p < 0,0001$) характеризовался полиартралгиями и только в 9,67% (у трех больных) – артритом коленных и/или голеностопных суставов. Асимметричное поражение суставов зафиксировано у 21 пациента (67,74%; $p < 0,001$), симметричное – у 10 (32,25%). У 24 больных (77,41%; $p < 0,001$) в воспалительный процесс вовлекались коленные и у 15 (48,38%) – плечевые суставы (рис. 3). Каких-либо ассоциаций поражения суставов с возрастом больных, ИМТ и длительностью заболевания не наблюдали.

У 17 (25,37%) больных выявлен синдром раздраженного кишечника (СРК). Он характеризовался болями в околопупочной области в 100% случаев, метеоризмом – у 14 (82,35%) больных, тошнотой – у 10 (58,82%) и диареей более 3 раз в день – у 8 (47,05%). Поражение кишечника наблюдали в среднем в течение $12,37 \pm 6,72$ нед.

Как видно из табл. 3, в наблюдаемой группе отмечено значимое повышение СОЭ ($p = 0,01$) и уровня СРБ ($p < 0,0001$). СОЭ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p < 0,05$; $r = 0,29$), площадью поражения ($p < 0,05$; $r = 0,50$), повышением температуры ($p < 0,05$; $r = 0,68$) и уровнем СРБ ($p < 0,05$; $r = 0,68$). Концентрация СРБ коррелировала с болезненностью по ВАШ ($p < 0,05$; $r = 0,46$), площадью поражения ($p < 0,05$; $r = 0,61$), II стадией узла ($p < 0,05$; $r = 0,41$) и концентрацией ФНО α ($p < 0,05$; $r = 0,32$). Повышение последнего показателя имело прямую корреляцию со стадией узла ($p < 0,05$; $r = 0,41$) и уровнем лептина ($p < 0,05$; $r = 0,28$) и обратную – с количеством узлов ($p < 0,05$; $r = -0,24$). Уровень лептина был повышен у 35 (52,23%) больных, имел прямую корреляцию с ИМТ ($p < 0,05$; $r = 0,46$), площадью поражения ($p < 0,05$; $r = 0,31$), концентрацией СРБ ($p < 0,05$; $r = 0,36$) и обратную – с количеством узлов ($p < 0,05$; $r = -0,33$).

Пяти больным без поражения кожи и ПЖК была проведена пози-

тронно-эмиссионная томография; аномальных зон поглощения в мезентерии не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 65 (97,01%) больных. Биопсия ЖК пред- и забрюшинной областей проведена у трех из пяти больных (5,97%) без поражения кожи и ПЖК, у остальных пациентов биопсия не проводилась в связи с трудностью доступа. Во всех случаях отвергнут онкологический процесс и подтверждено наличие ИЛП (в области гиподермы выявлены диффузная лейко-лимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов).

В результате проведенного обследования ни у одного пациента не отмечены признаки иных диффузных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, болезней легких, почек и лимфопролиферативной патологии.

На момент включения в исследование большинство больных (82,08%) принимали глюкокортикоиды (ГК) в дозе $21,94 \pm 1,26$ мг/сут в среднем в течение $11,7 \pm 0,92$ мес. Цитотоксики принимали 8 (11,94%) больных, гидроксичлорохин – 6 (8,95%), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 13 (19,40%), антибактериальные средства – 29 (43,28%). Предшествующая терапия была эффективна у 12 (17,91%) больных. У 24 пациентов эффект от ранее проводимого лечения отсутствовал. У 31 больного (46,26%) наблюдалось ухудшение, проявлявшееся увеличением количества узлов, более длительным регрессом ($8,620 [6; 96]$ нед) и нарастанием числа рецидивов за год (в среднем до $5,24 \pm 3,41$).

Дальнейшую терапию проводили в зависимости от клинических проявлений, формы, лабораторных показателей воспалительной активности болезни с учетом предшествующего лечения. ГК в средней дозе $13,04 \pm 9,34$ мг/сут принимали 46 (68,65 %) больных. У 14 больных



Рис. 2. Симптом «блюдца» у пациентов с ИЛП

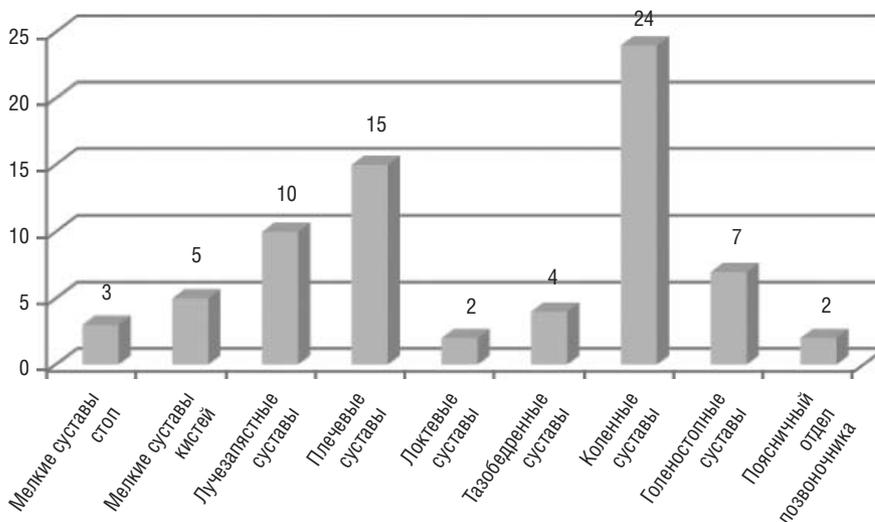


Рис. 3. Локализация артралгий у пациентов с ИЛП (n=67)

(в том числе у 6 – с сочетанными формами ИЛП) доза ГК была выше 20 мг/сут. Интенсивная терапия ГК в кумулятивной дозе $987,5 \pm 278,3$ мг была проведена у 10 больных, преимущественно (80%) с бляшечной формой ИЛП, у шести из них – в сочетании с циклофосфамидом, медиана дозы – 533,33 [0; 680] мг. Цитотоксические препараты, преимущественно микофенолата мофетил и циклофосфамид, получали 24 пациента. Гидроксихлорохин назначали в половине случаев, в том числе 26 (76,47%) больным с узловой, двум (7,69%) – с инфильтративной, одному (3,84%) – с мезентериальной и 4 (15,38) – с сочетанной формой. У 7 (10,44) больных с мезентериальной формой проводилась терапия сульфаниламидами. Терапевтический эффект отмечен в 62,68% случаев и проявлялся улучшением общего самочувствия, уменьшением площади поражения, болезненности по ВАШ и длительности регресса узла. Отсутствие эффекта и ухудшение состояния выявлены у 12 (17,91%) больных, что потребовало изменения схемы лечения. Семи пациентам (10,44%) после 6 мес безуспешной первоначальной терапии были назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): абатацепт – двум больным, адалимумаб – трем, этанерцепт – одному, ритуксимаб – одному. Схема введения препаратов не отличалась от таковой при других РЗ. Медиана длительности лечения ГИБП составила 16,17 [0; 21] мес. Продолжительный эффект терапии достигнут у двух пациентов: один из них получал абатацепт, другой – адалимумаб.

Обсуждение

Современное ведение больных ИЛП основано на ранней диагностике и активном лечении. В публикациях последних лет некоторые зарубежные авторы подвергают сомнению нозологическую самостоятельность ИЛП, мотивируя это тем, что при проведении дополнительных обследований и в ходе последующего наблюдения за 30 и 15 пациентами с ИЛП через 10 и 13 лет появляется возможность верифицировать причину ИЛП или заболевание, в рамках которого он развивается (панкреатический, цитофагический гистиоцитарный, α -1-антитрипсин-дефицитный панникулит и др.) [15, 16]. При всей своей целесообразности подобный подход представляется несколько преждевременным.

В нашем исследовании в течение 10 лет мы смогли подтвердить диагноз ИЛП лишь 67 из 687 больных с панникулитами. За аналогичный период времени (с 1965 по 1975 г.) Е.В. Вербенко диагностировала панникулит Вебера–Крисчена у 60 пациентов [1], что подтверждает орфанность и наличие данной патологии.

В нашей работе, как и в ряде других [1, 2, 4–6, 14, 19], выявлено преобладание женщин, при этом пик заболеваемости приходился на наиболее трудоспособный возраст (45–60 лет).

Выраженный клинический полиморфизм панникулита и отсутствие специфического лечения обуславливают обращаемость пациентов к врачам различных специальностей, что нередко приводит к позднему диагнозу и, следовательно, неадекватной тактике курации этих больных. При анализе таких данных диагноз ИЛП был подтвержден на догоспитальном этапе только у 16 (23,88%) больных. У каждого второго пациента в качестве направительного диагноза в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой фигурировала УЭ, что в определенной степени может быть объясне-

но общностью клинической картины этих заболеваний, особенно на начальном этапе.

Успех в диагностике ИЛП, в первую очередь, зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений. Наиболее частыми предшествующими факторами у наших больных были хирургические вмешательства, ОРВИ и переохлаждение организма. Примечательно, что у 40 (59,70%) больных ИЛП развился в холодное время года. Наиболее частой сопутствующей патологией были КВЗ и эндокринологические заболевания, частота которых увеличивалась с возрастом.

В нашем исследовании мы выделили четыре формы ИЛП: узловатую, бляшечную, инфильтративную и мезентериальную.

Типичным проявлением ИЛП были узлы (95,53%) и лихорадка (71,64%), что в целом согласуется с описаниями, представленными в литературе [1, 2, 4–6, 10, 13–17, 19].

Суставной синдром у наших больных преимущественно характеризовался полиартралгиями и очень редко – артритом коленных и/или голеностопных суставов.

Терапия ИЛП не стандартизована и проводится, в основном, эмпирически. Как показывают данные литературы и наш собственный опыт, большинство лекарственных средств, которые применяются в ревматологии для лечения системных воспалительных заболеваний, эффективны только в отношении узловой или бляшечной формы ИЛП [6, 14, 21–23]. Инфильтративная форма, отличающаяся полиморфностью клинической картины и выраженной периферической воспалительной реакцией, представляет собой наиболее резистентный к терапии вариант ИЛП.

Учитывая предполагаемую ключевую роль воспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α , имеются достаточно весомые основания считать, что ингибция последнего с помощью моноклональных антител при ИЛП, особенно при инфильтративной форме, может оказать значительно большее влияние на течение иммунопатологического процесса, чем ГК и цитостатики [11, 22–25]. В доступной литературе представлено несколько случаев успешного применения ингибиторов ФНО α при ИЛП, но все эти пациенты имели узловатую форму болезни [24, 25].

В настоящее время мы располагаем двумя наблюдениями успешного длительного применения абатацепта и адалимумаба у больных с инфильтративной формой ИЛП. В то же время мы столкнулись с достаточно высокой частотой «ускользания эффекта» у этих пациентов (71,5%), что, несомненно, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения эффективности терапии.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало нозологическую самостоятельность ИЛП. Выявленный ряд корреляций клинических и лабораторных показателей активности процесса подтверждает принадлежность ИЛП к системным воспалительным заболеваниям соединительной ткани. Очевидна необходимость расширения знаний об этой патологии среди врачей и проведения дальнейших исследований с целью своевременной диагностики и поиска наиболее эффективных методов лечения ИЛП.

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. Вербенка ЕВ, Беленький ГБ. О клинико-морфологической характеристике болезни Вебера–Крисчена. Вестник дерматологии и венерологии. 1971;(2):14-1 [Verbenka EV, Belen'kiy GB. To the clinical and morphological characteristics of Weber-Christian disease. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1971;(2):14-1 (In Russ.)].
2. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermat*. 2000;22:530-49. doi: 10.1097/00000372-200012000-00009
3. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:163-83. doi: 10.1067/mjd.2001.114736
4. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:325-61. doi: 10.1067/mjd.2001.114735
5. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin*. 2002;20(3):421-33. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00008-6
6. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber–Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med*. 1999;38(7):612-4. doi: 10.2169/internalmedicine.38.612
7. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733
8. Крылов МЮ, Егорова ОН, Белов БС. Генетические аспекты паникулитов в российской популяции (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):553-6 [Krylov MYu, Egorova ON, Belov BS. Genetic aspects of panniculitis in a Russian population: A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):553-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-553-556
9. Metha R, Gahlot GP, Das P, et al. Sclerosing mesenteric panniculitis in a young patient: common cause of diagnostic dilemma and treatment refractoriness. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(2):254-6.
10. Le Corguille M, Levy P, Nahon S, et al. Weber Christian syndrome due to pancreaticomesenteric fistula secondary to acute alcoholic pancreatitis: treatment with pancreatic sphincterotomy alone. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(6-7):660-2.
11. Miranda-Bautista J, Fernandez-Simon A, Perez-Sanchez I, Menchen L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5417-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5417
12. Laperuta P, Napolitano F, Di Crescenzo RM, et al. Idiopathic pleural panniculitis with recurrent pleural effusion not associated with Weber-Christian disease. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):394-8. doi: 10.1515/med-2016-0071
13. Platsidaki E, Kotsafti O, Kouris A, et al. Pfeifer-Weber-Christian disease during pregnancy successfully treated with corticosteroids. *Ind J Dermatol*. 2016;61(5):581. doi: 10.4103/0019-5154.190136
14. Wang Y, Zhao J, Ji LL, et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1111/1756-185X.12620
15. Panush RS, Yonker RA, Dlesk A, et al. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1985;(3):181-91. doi: 10.1097/00005792-198505000-00003
16. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian hfnniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(1):56-62. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70402-5
17. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики паникулитов. Врач. 2014;(11):14-9 [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. To the problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9 (In Russ.)].
18. Мурадян РИ, Панченков НР. Экстренная помощь при ожогах. Москва: Медицина; 1983. С. 63-4 [Murazyan RI, Panchenkov NR. *Ekstrennaya pomoshch' pri ozhogakh* [Emergency help for burns]. Moscow: Meditsina; 1983. P. 63-4 (In Russ.)].
19. Oliveira A, Rodrigues S, Jorge R, Crespo J. Weber-Christian disease: unknown etiology systemic panniculitis. *Acta Med Port*. 2010;23(6):1113-8.
20. Ковалева ОН, Амбросова ТН. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты. Внутренняя медицина. 2009;3(15):18-26 [Kovaleva ON, Ambrosova TN. Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects. *Vnutrennyaya Meditsina*. 2009;3(15):18-26 (In Russ.)].
21. Moulounguet I, Braun-Ardur P, Plantier F, et al. Lipoatrophic panniculitis in adults: treatment with hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138(10):681-5. doi: 10.1016/j.annder.2011.05.017
22. Taverna JA, Radfar A, Pentland A, et al. Case reports: nodular vasculitis responsive to mycophenolate mofetil. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(10):992-3.
23. Kirch W, Dührsen U, Ohnhaus EE. Therapy of Weber-Christian disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985;110(46):1780-2. doi: 10.1055/s-2008-1069087
24. Al-Niaimi F, Clark C, Thorrrat A, Burden A. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Brit J Dermat*. 2009;161:691-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x
25. Mavrikakis J, Georgiadis T, Fragiadaki K, Sfikakis P. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):584-9. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.05.001

Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Дарья Гаврильевна Румянцева; rumyantseva01@gmail.com

Contact: Daria Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

Поступила 05.12.17

Цель исследования – сравнить влияние постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и их приема в режиме «по требованию» на активность и рентгенологическое прогрессирование раннего аксиального спондилоартрита (аксСпА).

Материал и методы. В исследование включались пациенты из когорты КоРСАр, удовлетворяющие критериям аксСпА ASAS 2009 г. В настоящий анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся не менее 24 мес. Средний возраст на момент включения в исследование составил $28,5 \pm 5,8$ года, средняя продолжительность заболевания – $24,1 \pm 15,4$ мес, 63 (92,6%) больных были позитивны по HLA-B27. Пациенты были разделены на две группы: в первой (n=35) больные получали НПВП постоянно в течение периода наблюдения в максимальных терапевтических дозах, во второй (n=33) – НПВП назначались «по требованию» в зависимости от наличия и выраженности боли в спине.

Результаты и обсуждение. В первой группе спустя 2 года наблюдения медиана стадии рентгенологической оценки сакроилиита (СИ) не изменилась и осталась равна 4 баллам, во второй группе данный показатель за наблюдаемый период достоверно увеличился с 3 до 4 баллов ($p < 0,05$). Исходно группы пациентов не различались по уровню С-реактивного белка (СРБ), индексам ASDAS-СРБ и BASFI, однако индекс BASDAI был выше в первой группе ($p < 0,05$). Число пациентов с активным СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и степень его выраженности достоверно не различались в обеих группах. Через 2 года все пациенты сохранили низкую активность заболевания согласно ASDAS-СРБ, BASDAI и уровню СРБ, также данные показатели достоверно не различались в обеих группах, индекс BASFI стал выше в первой группе. Число пациентов с активным СИ по данным МРТ снизилось, но различий между группами выявлено не было.

Заключение. У пациентов с ранним аксСпА постоянный прием НПВП позволяет в большей степени замедлить рентгенологическое прогрессирование, чем прием «по требованию».

Ключевые слова: спондилоартрит; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; сакроилиит; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-350.

IMPACT OF THE FREQUENCY OF USING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON THE RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF SACROILIITIS IN PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Objective: to compare the impact of continuous or on-demand use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the activity and radiographic progression of early axial spondyloarthritis (axSpA).

Subjects and methods. The investigation enrolled patients from the early spondyloarthritis cohort who met the 2009 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria for axSpA. This analysis included 68 patients who had been followed up for at least 24 months. The mean age at the time of inclusion in the investigation was 28.5 ± 5.8 years; the mean disease duration was 24.1 ± 15.4 months; 63 (92.6%) patients were HLA-B27-positive. The patients were divided into two groups: 1) 35 patients used NSAIDs at maximum therapeutic doses continuously during the follow-up period; 2) 33 patients received these drugs on-demand, depending on the presence and severity of back pain.

Results and discussion. After 2-year follow-up, the median stage of radiographic sacroiliitis (SI) in Group 1 was unchanged and remained equal to 4; that in Group 2 in this period significantly increased from 3 to 4 scores ($p < 0.05$). At baseline, the patient groups did not differ in C-reactive protein (CRP) levels, the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP), and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); however, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was higher in Group 1 ($p < 0.05$). The number of patients with active SI, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI), and the degree of its severity did not differ significantly between groups. After 2 years, all the patients retained low disease activity according to ASDAS-CRP, BASDAI, and CRP levels; and these measures did not differ significantly between groups either; the BASFI became higher in Group 1. MRI findings indicated that the number of patients with active SI decreased, but no differences were found between the groups.

Conclusion. In patients with early axSpA, the continuous intake of NSAIDs can slow radiographic progression to a greater extent than their on-demand use.

Keywords: spondyloarthritis; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; sacroiliitis; radiographic progression.

For reference: Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):346-350 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-346-350

За последние десятилетия группа заболеваний, объединенных под названием «спондилоартриты» (СпА), неоднократно претерпевала изменения состава входящих в нее нозологий вследствие уточнения их клинической картины и характера структурных изменений позвоночника.

В последнее время благодаря современным методам визуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), появилась возможность диагностировать ранние, деструктурные изменения в скелете – воспаление костной ткани (остеит) и жировую дегенерацию. В 2009 г. на основании результатов инструментально выявленных изменений в позвоночнике и костях таза, а также уточнения клинических проявлений, ASAS (Международное сообщество по оценке спондилоартритов) сформулировало современную концепцию СпА, согласно которой выделяют аксиальный СпА (аксСпА) – хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета [1] и периферический СпА, с преимущественным поражением суставов. В свою очередь, аксСпА включает анкилозирующий спондилит (АС), т. е. пациентов с уже развившимися рентгенологически выявляемыми структурными изменениями в осевом скелете – сакроилитом (СИ) и синдесмофитами, а также нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), при котором имеются клиническая картина, характерная для СпА, и активный СИ по данным МРТ, но еще нет достоверных рентгенологических признаков СИ [2].

В настоящее время существует две точки зрения на эволюцию аксСпА. Согласно первой нр-аксСпА является начальной стадией АС, что подтверждается сходством их клинических проявлений и постепенным развитием костных повреждений, соответствующих достоверному рентгенологическому СИ (рСИ), в результате чего спустя некоторое время формируется типичная картина АС. У 50–70% пациентов с нр-аксСпА к 5-му году заболевания развивается рСИ [3], т. е. достоверный АС. Согласно второй точке зрения, нр-аксСпА – отдельная от АС нозологическая единица.

В настоящее время больше сторонников имеет теория, согласно которой предполагается определенная последовательность патологических процессов в крестцово-подвздошных суставах (КПС), определяющих эволюцию аксСпА. Изначально возникает воспаление в костной ткани КПС, выявляемое при МРТ (активный СИ/спондилит), которое, в свою очередь, приводит к эрозированию костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеосклероз и в дальнейшем – новая костная ткань, характеризующаяся гиперпролиферацией с постепенным анкилозированием КПС и/или ростом синдесмофитов/энтезофитов [4].

Поскольку эволюция аксСпА слабо изучена, этому вопросу в последнее время уделяется все больше внимания. В нескольких исследованиях сравнивались клинические проявления АС и нр-аксСпА [5–9]. Было показано, что они сопоставимы между собой в отношении активности болезни, выраженности боли и влияния на качество жизни. В то же время среди больных АС больше мужчин, в отличие от нр-аксСпА, который с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Также у пациентов с АС выявляется больше рентгенологических изменений в позвоночнике, хуже функциональный статус, что частично объясняется наличием синдесмофитов

[10], и более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), чем при нр-аксСпА. Но, несмотря на приведенные различия, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) является эффективным для обеих групп [11]. Поэтому ранее мы уже высказывали предположение, что нр-аксСпА является ранней стадией АС [12].

Рентгенологическое прогрессирование у больных аксСпА изучено недостаточно, особенно на ранней стадии развития болезни. По результатам 12-летнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС (OASIS) выявлено, что предиктором более быстрой костной пролиферации в позвоночнике у пациентов с достоверным АС является высокая активность болезни по индексу ASDAS-СРБ [13]. Анализ данных двухгодичного наблюдения за немецкой когортой пациентов с ранним аксСпА (GESPIC) показал наличие прямой взаимосвязи между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ и уровень СРБ) и курением сигарет с прогрессированием поражения позвоночника [14]. Позже те же авторы опубликовали данные исследования, в котором была выявлена положительная корреляционная связь между индексом ASDAS-СРБ и образованием синдесмофитов [15]. Однако эти исследования учитывали всех пациентов с аксСпА, включая как АС, так и нр-аксСпА, а прогрессирование определялось по росту синдесмофитов, в то время как вопросы прогрессирования болезни на ранней стадии не изучались. Необходимо отметить, что процесс роста синдесмофитов у пациентов с достоверным АС закономерен и протекает быстрее, если уже есть хотя бы один синдесмофит, тогда как на ранних стадиях болезни они отсутствуют [16].

В недавнем Кокрейновском обзоре [17] анализировались 39 исследований, посвященных аксСпА, включая 35 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), два квази-РКИ и два наблюдательных исследования. В этих работах результаты назначения НПВП (неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 – ЦОГ2) сравнивались с плацебо и в двух исследованиях изучалось влияние этих лекарственных средств на рентгенологическое прогрессирование болезни [18, 19]. Было показано, что после 6 нед лечения неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ2 были более эффективны, чем плацебо. Но вопрос о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование до сих пор остается открытым. В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, показавшие более выраженное торможение рентгенологического прогрессирования в группе пациентов с АС, которые постоянно в течение двух лет принимали целекоксиб, по сравнению с теми, кто его принимал только при болях в спине [20]. Кроме того, одно когортное исследование показало ингибирующее действие непрерывного применения НПВП на пролиферацию костной ткани в позвоночнике у пациентов с ранним аксСпА и повышенным уровнем СРБ [18]. Однако возможность уменьшения костной пролиферации в позвоночнике у пациентов с аксСпА при назначении НПВП до сих пор остается предметом дискуссии.

Цель исследования – сравнить влияние постоянного приема НПВП и применения этих препаратов «по требованию» на активность и рентгенологическое прогрессирование раннего аксСпА.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие критериям аксСпА ASAS 2009 г. [1] из московской Когорты Раннего СпондилоАртритита (КоРСАр). Набор когорты осуществлялся методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов, удовлетворяющих критериям включения и невключения. Все пациенты обследовались по специально разработанному протоколу, включающему клинические, лабораторные, МРТ- и рентгенологические методы оценки состояния больных с использованием комплекса показателей, характеризующих отдельные проявления заболевания в динамике на фоне лечения (в соответствии с рекомендациями ASAS).

В исследование включались жители Москвы и Московской области в возрасте от 18 до 45 лет с наличием воспалительных болей в позвоночнике, удовлетворяющие критериям ASAS [1], с длительностью заболевания ≥ 3 мес и ≤ 5 лет. В когорту не включались беременные, пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.) и/или какое-либо клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органный патология и т. д.).

Методы, используемые в научно-исследовательской работе: оценка клинической активности аксСпА и функционального статуса пациентов выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с применением индексов ASAS. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI [21], ASDAS-СРБ [21]. Функциональный статус оценивали по индексу BASFI [21]. При подсчете болезненных энтезисов использовали индекс MASES [21]. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводили рентгенографию костей таза и МРТ КПС. Активные воспалительные изменения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака СИ. Наличие ВИ в КПС и позвоночнике констатировалось, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе. Для подсчета выраженности активного СИ использовался британский счет LEEDS [22]. Пациенты комплексно оценивались в начале исследования и через 2 года. Для оценки прогрессирования болезни определялась сумма рентгенологических стадий СИ в левом и правом КПС.

Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [23]. Для диагностики нр-аксСпА использовались критерии ASAS 2009 г. для спондилоартритов с преимущественной аксиальной симптоматикой [1].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ

Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В настоящий анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся не менее 24 мес. Средний возраст составил $28,5 \pm 5,8$ года, средняя продолжительность заболевания — $24,1 \pm 15,4$ мес; 63 (92,6%) больных были позитивны по HLA-B27.

Пациенты были разделены на две группы: в первой ($n=35$) проводилось постоянное лечение НПВП в течение периода наблюдения в максимальных терапевтических дозах, во второй ($n=33$) — НПВП назначались «по требованию» в зависимости от наличия и выраженности боли в спине. Максимальная терапевтическая доза рассчитывалась согласно индексу НПВП [24]. Поскольку эффективность различных НПВП при аксСпА существенно не различается [25], в данном исследовании не отдавалось предпочтений каким-либо препаратам. Мониторинг безопасности длительного применения НПВП при аксСпА проводился согласно рекомендациям российской Экспертной группы по изучению СпА [26].

При сохранявшейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания после последовательного приема двух НПВП в течение 1 мес пациентам инициировалась терапия иФНО α согласно рекомендациям [27]. Исходно иФНО α получали три пациента (4,4%), спустя 2 года наблюдения их число увеличилось до 14 (20,5%).

Результаты

Исходно АС был выявлен у 24 из 35 (68,5%) больных первой и у 16 из 33 (48,4%) пациентов второй группы ($p>0,05$), нр-аксСпА — соответственно у 11 (31,5%) и 17 (51,6%; $p>0,05$; табл. 1). При включении группы пациентов, принимавших НПВП постоянно и «по требованию», не различались по ASDAS-СРБ, однако индекс BASDAI был выше в первой группе ($p<0,05$). По уровню СРБ и индексу BASFI группы также не различались. Число пациентов с активным СИ по данным МРТ и степень его выраженности достоверно не различались в обеих группах (см. табл. 1).

Через 2 года после начала наблюдения число больных АС в первой группе составило 29 (82,8%), во второй — 22 (66,6%; $p>0,05$; табл. 2). Таким образом, в первой группе 5 (14,2%), а во второй — 6 (18,1%) пациентов из группы нр-аксСпА перешли в группу АС, т. е. у них развился достоверный СИ, подтвержденный при рентгенографии. Через 2 года все пациенты сохранили низкую активность заболевания согласно ASDAS-СРБ и BASDAI, уровню СРБ; также данные показатели достоверно не различались в обеих группах, тогда как индекс BASFI в первой группе стал выше чем во второй. Число пациентов с МРТ-признаками активного СИ в обеих группах снизилось, различий по этому показателю между группами не выявлено. Индекс НПВП был достоверно ниже во второй группе (см. табл. 2).

В группе постоянного приема НПВП после 2 лет наблюдения медиана стадии рСИ не изменилась и осталась равна 4,0 балла, в группе приема НПВП «по требованию» данный показатель достоверно увеличился с 3,0 до 4,0 балла ($p<0,05$) соответственно (табл. 3).

Обсуждение

НПВП являются препаратами первой линии как при АС [25, 27], так и при нр-аксСпА. Согласно рекомендациям ASAS [27, 28] и отечественных экспертов по изучению СпА [26], для больных АС постоянное применение следует считать предпочтительным, поскольку оно может обеспечить не только снижение активности заболевания [29], но и замедление прогрессирования структурных изменений за счет подавления патологической пролиферации костной ткани в аксиальном скелете. Однако до сих пор не ясно, какой режим приема НПВП предпочтителен у пациентов с ранним аксСпА.

Данные о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование весьма противоречивы, так как предыдущие исследования, проведенные на немецкой когорте пациентов с ранним аксСпА [18], опирались на наличие синдесмофитов, согласно индексу mSASSS у пациентов как с нр-аксСпА, так и с достоверным АС. Известно, что процесс остеопролиферации у больных аксСпА начинается с КПС.

В настоящем исследовании при сравнении постоянного приема НПВП с режимом «по требованию» мы выявили достоверно большее рентгенологическое прогрессирование СИ во втором случае.

Уменьшение костной пролиферации может быть связано с ингибированием синтеза простагландинов, опосредуемого ЦОГ2, что подтверждалось на экспериментальных моделях у мышей. Перелом большеберцовой кости у мышей при подавлении активности ЦОГ2 заживал дольше, чем при подавлении ЦОГ1 или при сохранении активности обоих изоферментов ЦОГ [30, 31].

Однако, несмотря на большее рентгенологическое прогрессирование в группе приема НПВП «по требованию», индекс BASFI спустя 1 и 2 года был хуже в группе постоянного приема, что может быть обусловлено изначально большим числом пациентов с достоверным АС в данной группе. Активность заболевания согласно основным индексам, включая уровень СРБ, осталась низкой спустя 2 года наблюдения, возможно, вследствие быстрого достижения низкой активности болезни/ремиссии на ранних сроках болезни.

ЛИТЕРАТУРА

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4

- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-8. doi: 10.1002/art.20990
- Appel H, Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):356-63. doi: 10.1007/s11926-008-0058-x

Таблица 1 Исходная характеристика больных

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=33)	p
АС, n (%)	24 (68,5)	16 (48,4)	0,946
нр-аксСпА, n (%)	11 (31,5)	17 (51,6)	0,934
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,6; 3,6]	2,3 [1,3; 2,9]	0,246
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [2,6; 5,2]	2,6 [1,5; 4,4]	0,035
Уровень СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [1,7; 22,6]	4,8 [1,0; 20,0]	0,519
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,5; 2,5]	0,5 [0,2; 2,0]	0,114
Активный СИ по данным МРТ, n (%)	24 (68,5)	15 (45,4)	0,556
LEEDS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3,0]	0 [0; 1,0]	0,106

Таблица 2 Характеристика больных через 2 года после начала наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=33)	p
АС, n (%)	29 (82,8)	22 (66,6)	0,106
нр-аксСпА, n (%)	6 (17,2)	11 (33,4)	0,126
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,9; 2,5]	1,6 [0,8; 2,1]	0,636
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,2; 3,6]	1,6 [0,9; 2,6]	0,177
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [0,7; 11,3]	1,5 [1,0; 5,7]	0,499
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,3; 2,5]	0,1 [0; 0,5]	0,0005
Активный СИ по данным МРТ, n (%)	10 (28,5)	7 (21,2)	0,503
LEEDS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0,559
Индекс НПВП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100,0 [57,1; 100]	28,5 [14,2; 75,0]	0,00004

Таблица 3 Прогрессирование рентгенологических изменений КПС за 2 года, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Группа	Оценка СИ		p
	исходно	через 2 года	
Первая (n=35)	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 6,0]	0,132
Вторая (n=33)	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,044

Таким образом, у пациентов с ранним аксСпА постоянный прием НПВП позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование СИ в большей степени, чем использование этих препаратов «по требованию».

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.

5. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, et al. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262
6. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
7. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthr Care Res.* 2012;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
8. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3096-106. doi: 10.1002/art.38140
9. Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСАр. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):55-9 [Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CORSAR cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1S):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
10. Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in AS is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):863-7. doi: 10.1136/ard.2008.091793
11. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with AS and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322
12. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив.* 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease? *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(5):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789533-37
13. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al; Assessment of SpondyloArthritis International Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
14. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388-98. doi: 10.1002/art.33465
15. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2114-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209
16. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:52-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204055
17. Kroon F, Burg L, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol.* 2016;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721
18. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252
19. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370
20. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
22. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2112-7. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
23. Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
24. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488
25. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
26. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиального спондилоартрита. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
27. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
28. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Exp Rev Clin Immunol.* 2015;11(8):935-46. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
29. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:323-9. doi: 10.1136/ard.2007.075309
30. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1405-15. doi: 10.1172/JCI15681
31. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:10-4. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00149.x

Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России

Акулова А.И.¹, Гайдукова И.З.², Ребров А.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
¹112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Анна Игоревна Акулова;
ann-nov@yandex.ru

Contact: Anna Akulova;
ann-nov@yandex.ru

Поступила 06.12.17

В статье обсуждается процесс валидации русскоязычной версии 5L опросника для оценки качества жизни EQ-5D. Согласно международным и национальным рекомендациям, основной целью лечения спондилоартрита (SpA) является максимально долгое сохранение качества жизни (КЖ) пациента путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранение/нормализация функциональной активности и социальной адаптации больного. КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия. На данный момент в России не существует общепринятых национальных инструментов оценки КЖ, поэтому вопрос адаптации и валидации международных опросников стоит весьма остро.

Цель исследования — оценить психометрические свойства русскоязычной версии EQ-5D-5L у пациентов со SpA.

Материал и методы. Обследовано 163 пациента старше 18 лет с аксиальным или периферическим SpA, соответствующих критериям ASAS. Активность заболевания оценивали по индексам BASDAI и ASDAS, функциональный статус — по индексу BASFI, подвижность позвоночника — по индексу BASMI. Для комплексного анализа влияния SpA на здоровье пациента был использован ASAS HI (ASAS Health Index, индекс здоровья ASAS). Для оценки качества жизни пациентов впервые в России применялась версия 5L опросника EQ-5D. Оценивались ее основные психометрические свойства: воспроизводимость, валидность, чувствительность.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных составила 39,50 [28,00; 48,00] года. Среди них было 64,8% мужчин. Медиана значения EQ-5D (версии 5L) составила 0,53 [0,29; 0,65]. Установлены статистически значимые взаимосвязи между значениями EQ-5D-5L и индексами BASDAI, BASFI, ASDAS, BASMI, ASAS HI, шкалами оценки КЖ опросника SF-36. При исследовании методом тест-ретест коэффициент внутреннего постоянства Кронбаха α составил 0,96. Медиана EQ-5D-5L на момент первого визита составила 0,55 [0,37; 0,63], после назначения лечения на момент второго визита — 0,60 [0,40; 0,69] ($p=0,01$).

Заключение. В ходе валидации было показано, что версия 5L опросника EQ-5D является надежным, чувствительным к изменениям, простым в применении, удобным для врача и пациента инструментом оценки КЖ.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; псориазический артрит; качество жизни; EQ-5D-5L.

Для ссылки: Акулова АИ, Гайдукова ИЗ, Ребров АП. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):351-355.

VALIDATION OF THE EQ-5D-5L VERSION IN RUSSIA

Akulova A.I.¹, Gaydukova I.Z.², Rebrov A.P.¹

The paper discusses the process for validation of the Russian-language EQ-5D-5L version to assess quality of life. According to international and national guidelines, the primary goal of treating spondyloarthritis (SpA) is to preserve the quality of life (QOL) of a patient as long as possible, by achieving control of the main symptoms of the disease and inflammation, by preventing the development and progression of structural changes in the locomotor system, and by preserving/normalizing the patient's functional activity and social adaptation. QOL is the integral characteristic of the physical, psychological, social and emotional status of the patient, which is assessed on the basis of his subjective perception. At the moment, there are no generally accepted national tools for assessing QOL in Russia, so the problem of adaptation and validation of international questionnaires is very actual.

Objective: to evaluate the psychometric properties of the Russian-language EQ-5D-5L version in patients with SpA.

Subjects and methods. Examinations were made in 163 patients older than 18 years with axial or peripheral SpA, who met the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria. The disease activity was assessed using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS); their functional status was estimated by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and spinal mobility was evaluated by the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI). The ASAS Health Index (HI) was used to comprehensively analyze the impact of SpA on the patient's health. The EQ-5D-5L version was employed for the first time in Russia to assess the quality of life of patients. Its main psychometric properties, such as reproducibility, validity, sensitivity, were evaluated.

Results and discussion. The median age of the patients was 39.50 [28.00; 48.00] years. Among them, there were 64.8% of men. The median value of EQ-5D (a 5L version) was 0.53 [0.29; 0.65]. There were statistically significant relationships between the EQ-5D-5L values and BASDAI, BASFI, ASDAS, BASMI, ASAS HI, and the SF-36 questionnaire for QOL assessment. The test-retest reliability study showed that the internal consistency (Cronbach's alpha) was 0.96. The median value of the EQ-5D-5L was 0.55 [0.37; 0.63] at the first visit and 0.60 [0.40; 0.69] at the second visit after prescribing therapy ($p = 0.01$).

Conclusion. The validation has indicated that the EQ-5D-5L version is a reliable, change-sensitive, easy-to-use, and physician-patient-friendly tool to assess QOL.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; quality of life; EQ-5D-5L.

For reference: Akulova AI, Gaydukova IZ, Rebrov AP. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):351-355 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-351-355

Спондилоартриты (СПА) – это группа системных воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, а также недифференцированный СПА [1, 2]. Указанные заболевания дебютируют в возрасте до 40 лет, склонны к непрерывно прогрессирующему течению с нарастающим поражением опорно-двигательного аппарата и ряда других систем (органа зрения, сердечно-сосудистой системы) [1–3]. Согласно международным и национальным рекомендациям, основными целями лечения СПА являются максимально долгое сохранение качества жизни (КЖ) пациента путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранение или нормализация функциональной активности и социальной адаптации больного [4, 5]. КЖ – это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия [6].

В настоящий момент в России не существует общепринятых национальных инструментов оценки КЖ, поэтому вопрос адаптации и валидации международных опросников весьма актуален.

Русскоязычная версия опросника EQ-5D (EuroQOL) зарегистрирована в 1995 г. Международной организацией по изучению КЖ разрешено ее применение в научных и клинических исследованиях без дополнительного согласования с разработчиками. Она валидирована и используется в настоящее время в клинических исследованиях у пациентов ревматологического профиля [7]. Опросник EQ-5D состоит из двух частей. В первой оценивают состояние здоровья исследуемого по пяти направлениям: возможность перемещения в пространстве; уход за собой; привычная повседневная деятельность (работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг); боль или дискомфорт; тревога и депрессия. В первоначальной, уже валидированной, версии опросника каждый раздел позволяет оценить выраженность оцениваемой проблемы в баллах: «1 балл» – нет нарушений, «2 балла» – имеются умеренные, «3 балла» – выраженные нарушения. Новая версия EQ-5D-5L отличается от валидированной возможностью оценки каждого раздела по 5-балльной шкале: от отсутствия проблемы (1 балл) до крайней ее выраженности (5 баллов). Например, невозможность ходить или невозможность выполнения повседневной деятельности оценивается в 5 баллов.

Вторая часть анкеты осталась неизменной и представлена визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) в виде 20-сантиметровой вертикальной градуированной линейки, на которой «0» обозначает максимально плохое, а «100» – максимально хорошее состояние здоровья. Результаты EQ-5D могут быть представлены в различных видах: в виде профиля, описывающего состояние здоровья по пяти шкалам (например, 12122); индекса здоровья – взвешенного коэффициента, соотношенного с популяцией, и количественного значения оценки общего состояния здоровья по ВАШ. Оценка состояния здоровья и КЖ проводится на момент обследования.

Новая версия опросника валидирована во многих англо- и неанглоязычных странах при различных заболеваниях. Валидация русскоязычной версии у больных СПА проведена в ходе данного исследования.

Цель исследования – оценить психометрические свойства русскоязычной версии EQ-5D-5L у пациентов со СПА.

Материал и методы

В исследование включены 163 пациента, госпитализированных в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2014–2015 г. Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и более, соответствие их критериям ASAS (Assessment SpondyloArthritis International Society) для аксиального [8, 9] или периферического [10] СПА (в том числе пациенты с АС, удовлетворяющие модифицированным Нью-Йоркским критериям, больные с ПсА, удовлетворяющие критериям CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), подписание формы информированного согласия. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11] и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [12], для определения функционального статуса – индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [13], для оценки подвижности позвоночника – метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [14]. Для комплексного анализа влияния СПА на здоровье пациента был использован ASAS HI (ASAS Health Index – индекс здоровья ASAS) [15].

Для оценки КЖ пациентов применяли опросник EQ-5D (версия 5L), опросник SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [16]. Результаты оценки по SF-36 представлены в виде значений по 8 основным шкалам: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье. Максимальное значение каждой шкалы при отсутствии каких-либо нарушений составляло 100 баллов.

Оценивались основные психометрические свойства опросника: валидность, надежность (воспроизводимость) и чувствительность.

Валидность показывает адекватность теста, обозначает степень, с которой измерение отражает то, что оно должно измерить, а не что-либо другое. Валидность нами оценивалась путем подсчета коэффициента корреляции с «внешними» критериями: скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), индексами активности и функционального статуса больных.

При оценке надежности индекса изучали его воспроизводимость методом «тест–ретест» анализа и внутреннее постоянство путем вычисления коэффициента Кронбаха α . Для этого повторное тестирование проводилось через 5–7 дней у стабильных пациентов без изменения лечения, которые говорили об отсутствии изменений в их самочувствии за этот период времени ($n=66$).

Оценку чувствительности опросника к изменениям в состоянии здоровья больного проводили по данным исследования в динамике. Критерии включения: взрослые пациенты с установленным диагнозом аксиального или

периферического СпА, имеющие желание и возможность заполнить опросник, требующие, по мнению исследователя, кардинального изменения лечения включая постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), назначение ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) из-за неприемлемо высокой клинической активности заболевания. Повторное тестирование производили через 2–24 нед (в зависимости от применяемого препарата, n=40).

Статистическую обработку осуществляли с применением программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), SPSS17. Характер распределения признака определяли методом подсчета критерия Шапиро–Уилка. Для описания признака использовали его среднее значение и среднее квадратичное отклонение (при нормальном распределении), медиану и квартили (при распределении, отличном от нормального). Для оценки взаимосвязи между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки различия двух зависимых выборок с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Вилкоксона.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Характеристика группы включенных в процесс валидации больных приведена в табл. 1. Пациенты с аксиальным СпА (n=135) составили 82,8% обследованных больных. Результаты оценки КЖ больных СпА с помощью опросника SF-36 по восьми шкалам приведены в табл. 2. Показатели КЖ обследуемых пациентов были снижены по всем восьми шкалам. Наименьшие значения получены по шкале «Ролевое физическое функционирование», следовательно, повседневная деятельность пациентов значительно ограничена из-за физического состояния. Низкие результаты получены по шкалам «Боль», «Ролевое эмоциональное функционирование». Значения опросника EQ-5D-5L достоверно коррелировали с клиническими характеристиками пациентов: установлены взаимосвязи высокой силы значений EQ-5D-5L с индексами BASFI и BASMI, взаимосвязи средней силы – между значениями EQ-5D-5L и индексами BASDAI, ASDAS, ASAS HI (табл. 3).

Установлены значимые взаимосвязи различной силы между значениями EQ-5D-5L и всеми шкалами оценки КЖ по SF-36. Наиболее тесно значения EQ-5D-5L коррелировали со шкалами «Физическое функционирование» ($p<0,05$), «Боль» ($p<0,05$), «Жизнеспособность» ($p<0,05$) (табл. 4). Через 5–7 дней после исходной оценки состояния здоровья, при повторном обследовании пациентов, находящихся в стабильном состоянии и утверждающих, что влияние заболевания на их здоровье и активность не изменилось, было установлено отсутствие значимых различий между значениями EQ-5D-5L на момент первого – 0,56 [0,34; 0,74] и повторного тестирования – 0,56 [0,35; 0,74]. Коэффициент внутреннего постоянства Кронбаха α составил 0,96.

В оценке чувствительности индекса EQ-5D-5L к изменениям приняли участие 40 пациентов, которым впервые были назначены НПВП, или синтетические БПВП, или иФНО α . Повторное тестирование проводили через

Таблица 1 Общая характеристика пациентов (n=163)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,50 [28,00; 48,00]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	102,50 [23,00; 196,50]
Доля мужчин, %	64,8
HLA-B27 позитивные пациенты, % (n=87)	76,00
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,40 [3,20; 6,80]
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,60 [2,60; 7,50]
PASS положительный, % (n=100)	27,00
ASDAS (n=70), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,19 [2,55; 4,15]
BASMI (n=56), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,20 [3,00; 6,40]
HAQ (n=91), Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,00 [0,50; 1,50]
ASAS HI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,00 [7,00; 12,00]
EQ-5D-5L, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,53 [0,29; 0,65]
EQ-5D-5L ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50,00 [40,00; 70,00]

Таблица 2 КЖ пациентов со СпА по данным опросника SF-36, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Шкала	Результат
Физическое функционирование	45,00 [20,00; 65,00]
Ролевое физическое функционирование	0,00 [0,00; 50,00]
Боль	41,00 [22,00; 42,00]
Общее здоровье	40,00 [30,00; 52,00]
Жизнеспособность	40,00 [30,00; 60,00]
Социальное функционирование	50,00 [37,50; 75,00]
Ролевое эмоциональное функционирование	33,33 [0,00; 100,00]
Психологическое здоровье	56,00 [44,00; 72,00]

Таблица 3 Взаимосвязи между значениями опросника EQ-5D-5L и показателями активности, функционального статуса и КЖ больных со СпА ($p<0,05$)

Индекс	Коэффициент корреляции Спирмена R
BASDAI	-0,63
BASFI	-0,71
ASDAS	-0,45
BASMI	-0,74
ASAS HI	-0,68
HAQ	-0,66

Таблица 4 Взаимосвязи между значениями EQ-5D-5L и шкалами оценки КЖ SF-36 ($p<0,05$)

Шкала SF-36	Коэффициент корреляции Спирмена R
Физическое функционирование	0,71
Ролевое физическое функционирование	0,36
Боль	0,66
Общее здоровье	0,54
Жизнеспособность	0,67
Социальное функционирование	0,59
Ролевое эмоциональное функционирование	0,46
Психологическое здоровье	0,54

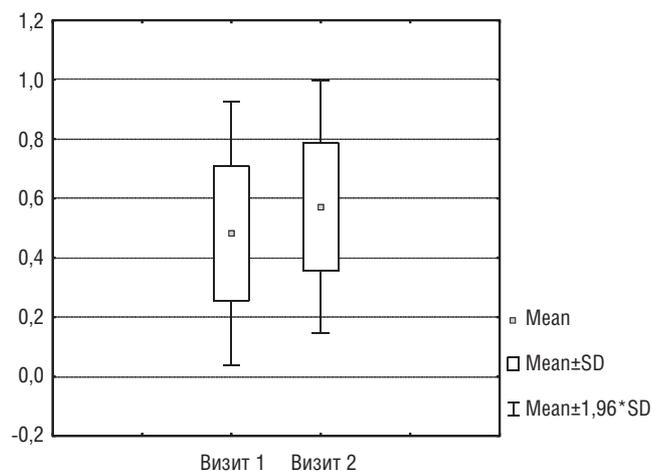
2–24 нед (в зависимости от применяемого препарата) в том случае, если пациенты отмечали положительный эффект от лечения. Выявлены статистически значимые различия между значениями до и после назначения лечения: медиана EQ-5D-5L на момент первого визита – 0,55 [0,37; 0,63], на момент второго визита – 0,60 [0,40; 0,69] ($p=0,01$; см. рисунок).

Опросник EQ-5D-5L заполняется больным самостоятельно в течение 2–3 мин. Пациентами он оценивается как простой для понимания и легкий в заполнении.

Обсуждение

Концепция изучения КЖ в медицине построена на определенных принципах: многомерность оценки, возможность регистрации изменений параметров КЖ во времени и участие больного в оценке своего состояния [7]. Версия 5L опросника EQ-5D удовлетворяет этим основным принципам. Многомерность подразумевает оценку всех основных сфер жизнедеятельности человека. EQ-5D выделяет пять таких сфер, что позволяет дифференцированно определить влияние болезни и проводимого лечения на состояние больного. По данным нашего исследования, опросник чувствителен к изменениям, соответственно он позволяет осуществлять постоянный контроль динамики параметров КЖ во времени и при необходимости – коррекцию терапии. Участие больного в оценке собственного состояния является особенно важным при изучении КЖ, поскольку позволяет составить полную и объективную картину болезни и соответствует концепции пациент-ориентированной медицины.

Для оценки КЖ в медицине, в том числе в ревматологии, используют как неспецифические (общие), так и специфические (специальные) опросники и индексы [6, 7]. Общие опросники оценивают широкий спектр показателей восприятия здоровья и могут использоваться у пациентов с разными нозологическими формами. Они позволяют сравнивать КЖ пациентов с любыми заболеваниями, а также с популяционным контролем. К наиболее распространенным общим международным опросникам относятся Quality of Well-Being Index, Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [16]. EQ-5D-5L является неспецифическим опросником для



Значения EQ-5D-5L на момент первого и второго визитов

определения КЖ пациентов с различными нозологиями. В настоящем исследовании показана корреляция КЖ больных СпА по данным опросника EQ-5D (версия 5L) с параметрами другого неспецифического SF-36, который широко используется для оценки КЖ при различных заболеваниях.

Ограничением неспецифических опросников является отсутствие возможности оценить отдельные аспекты заболевания, которые могут быть важны для больных с определенной нозологией. Для преодоления этого недостатка созданы специфические опросники для пациентов с конкретными заболеваниями. Они являются более чувствительными для выявления различий между пациентами с определенной нозологией и изучения их состояния на заданном отрезке времени. В ревматологии наиболее распространены и используются Arthritis Impact Measurement Scale Short Form, Health Assessment Questionnaire (HAQ) [17], Osteoporosis Assessment Questionnaire, WOMAC для пациентов с остеоартритом (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index) [7]. Специфические опросники способны быстрее реагировать на динамику состояния больных, чем общие.

Для пациентов со СпА существует специфический индекс оценки общего состояния здоровья в условиях болезни, разработанный недавно, – индекс здоровья ASAS. В настоящем исследовании продемонстрирована корреляция значений EQ-5D-5L и ASAS HI. КЖ по данным EQ-5D-5L взаимосвязано также с результатами специфических для СпА инструментов оценки активности заболевания и функционального статуса больных. Указанные взаимосвязи подтверждают валидность изучаемого опросника, возможность его использования у больных СпА.

При изучении EQ-5D-5L получен коэффициент Кронбаха α , соответствующий очень хорошей внутренней согласованности, что подтверждает воспроизводимость индекса. Чувствительность к изменениям продемонстрирована при оценке динамики индекса на фоне эффективного лечения.

Заключение

В ходе настоящего исследования выполнена оценка психометрических свойств EQ-5D-5L у больных СпА. В ходе валидации опросника было показано, что он является надежным, простым в применении, удобным для врача и пациента инструментом оценки КЖ. EQ-5D-5L чувствителен к изменениям, что продемонстрировано на пациентах, получивших положительный эффект от лечения. Таким образом, опросник EQ-5D-5L может применяться для оценки КЖ пациентов со СпА в клинических исследованиях и повседневной практике.

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. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7
2. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474-6 [Erdes ShF. The development of the concept of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-574-576
3. Эрдес ШФ. Стратегия «лечение до достижения цели» при спондилоартритах. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):251-3 [Erdes ShF. «Treating to target» strategy in spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):251-3 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-251-253
4. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
5. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
6. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Олма-Пресс; 2002. 300с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. St-Petersburg: Olma-Press; 2002. 300 p. (In Russ.)].
7. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72-6 [Amirdzhanova VN, Kojlubaeva GM. The methodology of evaluation of quality of life in the practice of the rheumatologist. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-773
8. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
9. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
10. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
12. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594
13. Calin A, Garret S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-5.
14. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*. 1994;21(9):1694-8.
15. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, et al. Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis (ASAS HI): final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):830-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203967
16. Kwan YH, Fong WW, Lui NL, et al. Validity and reliability of the Short Form 36 Health Surveys (SF-36) among patients with spondyloarthritis in Singapore. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1759-65. doi: 10.1007/s00296-016-3567-3
17. Bruce B, Fries JF. The HAQ. *Clin Exp Rheum*. 2005;23(39):14-8.

Внесуставные проявления ревматоидного артрита

Муравьев Ю.В.

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

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

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 29.01.18



Ю.В. Муравьев – профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Исторический анализ проблемы внесуставных проявлений ревматоидного артрита.
2. Перечень внесуставных проявлений в зависимости от органа поражения.
3. Клинико-диагностический анализ внесуставных проявлений.
4. Возможность терапии.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению жизни больных. Для постановки диагноза в настоящее время рекомендуется применение классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010), согласно которым при клиническом исследовании необходимо выявить хотя бы один припухший сустав, т. е. наличие артрита; очевидно, поэтому проблема внесуставных проявлений РА остается в тени.

Ключевые слова: внесуставные проявления; ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):356-362.

EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V.

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to the viscera, and leads to early disability and reduced survival in patients. For its diagnosis, it is currently recommended to use the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA, which should be applied in clinical trials to identify at least one swollen joint, i.e. the presence of arthritis; therefore, the problem of extra-articular manifestations of RA is apparent to stay in the background.

Keywords: extra-articular manifestations; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Muravyev YuV. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):356-362 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-356-362

Исторический анализ проблемы внесуставных проявлений ревматоидного артрита

Хорошо известно, что ревматоидный артрит (РА) – это гетерогенная болезнь со склонностью к прогрессированию, однако до настоящего времени не существует ни ее точного определения, ни патогномоничных диагностических тестов. Поэтому диагноз РА по-прежнему основывается на наборах клинических и лабораторных показателей в виде регулярно меняющихся классификационных

критериев. Очевидно, в связи с тем что РА считается преимущественно суставным заболеванием, его внесуставным проявлениям (ВП) уделяется мало внимания. Академик АМН СССР Е.М. Тареев в своих наблюдениях еще в середине прошлого века отмечал: «...патологические изменения при этом заболевании не ограничиваются суставами, а охватывают самые разнообразные системы организма, особенно при заболевании лиц молодого возраста или подростков» [1]. Более того, Е.М. Тареев считал, что «изучение этого забо-

левания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом на болезнь как на местное заболевание суставов» [2]. В дальнейшем ВП при РА (тогда – инфектартрите) была посвящена целая глава в монографии М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлака [3]. В начале XXI в. к ВП стали относить ряд системных признаков РА, их перечень представлен в табл. 1 [4].

Два года спустя на заседании пленума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) принята классификация РА, согласно которой внесуставные (системные) проявления – это [5]:

- 1) ревматоидные узелки;
- 2) кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- 3) васкулит других органов;
- 4) нейропатия (мононеврит, полинейропатия);
- 5) плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- 6) синдром Шегрена;
- 7) поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

В недавно опубликованных «Российских клинических рекомендациях. Ревматология» перечислены следующие ВП у больных РА [6]:

- ревматоидные узелки;
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- васкулит других органов;
- невропатия (мононеврит, полиневропатия);
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- синдром Шегрена;
- поражение глаз (склерит, эписклерит).
- интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).

Таким образом, все посвященные РА основные клинические рекомендации, опубликованные в России за последние 12 лет, содержат раздел о ВП, хотя и не однородный.

Перечень внесуставных проявлений в зависимости от органа поражения

Исследования зарубежных ученых показали, что почти у 50% больных РА развиваются какие-либо ВП, увеличивая показатель смертности [7] и подтверждая важность их диагностики и лечения. В табл. 2 представлены наблюдавшиеся зарубежными авторами ВП при РА [8].

ВП при РА классифицируют также по их встречаемости (табл. 3) [9, 10].

Следует отметить, что представленное разделение ВП (см. табл. 2, 3) по тяжести и встречаемости вызвало многочисленные дебаты и показало отсутствие консенсуса среди зарубежных коллег относительно того, что же следует считать ВП и как к ним относиться [7–12]. Зато по этому вопросу есть решение пленума АРР [5], о котором почему-то до сих пор (прошло целое десятилетие после его публикации!) не знают зарубежные коллеги [9]. По мнению отечественных специалистов, ВП при РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяя его тяжесть и прогноз, однако они с удивлением обращают внимание на то, что в списке ВП, утвержденном

на заседании Пленума АРР 30 сентября 2007 г., опубликованном в первом номере журнала «Научно-практическая ревматология» за 2008 г. и являющемся в настоящее время основой для формулировки диагноза РА во всех россий-

Таблица 1 ВП при РА по областям поражения

Область поражения	ВП
Конституциональные симптомы	Генерализованная слабость, недомогание, похудание вплоть до кахексии, субфебрильная лихорадка
Сердечно-сосудистая система	Перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца, раннее развитие атеросклероза
Легкие	Плеврит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в легких
Кожа	Ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи, дигитальный артериит, редко – с развитием гангрены пальцев, микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо
Нервная система	Компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит, шейный миелит
Мышцы	Генерализованная амиотрофия
Глаза	Сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалиция, периферическая язвенная кератопатия
Системы крови	Анемия, тромбоцитоз, нейтропения
Почки	Амилоидоз, васкулит, нефрит

Таблица 2 ВП при РА по данным зарубежных авторов

Пораженные органы	Нетяжелые ВП	Тяжелые ВП
Кожа	Узелки, феномен Рейно	Точечные кровоизлияния, геморрагическая сыпь, язвы, гангрена
Легкие	Облитерирующий бронхиолит, пневмония	Плеврит, ИЗЛ
Сердце	Поражение клапанов, миокардит, аритмии	Перикардит, васкулит
Нервная система	Не идентифицированы	Моно/полиневрит, васкулит ЦНС
Глаза	Вторичный синдром Шегрена	Эписклерит или склерит, васкулит сетчатки
Система крови	Не идентифицированы	СФ
Почки	« «	Гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, отложения амилоида

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, СФ – синдром Фелти.

Таблица 3 Распределение ВП при РА по встречаемости

Распространенные ВП	Менее распространенные ВП
Ревматоидные узелки	ИЗЛ
Увеличение лимфатических узлов	Васкулит (кожный и системный)
Спленомегалия	Серозит (плеврит, перикардит)
Остеопороз	Периферическая нейропатия
Синдром запястного канала	Склерит и эписклерит
Синдром Шегрена	СФ
	Вторичный амилоидоз
	Гломерулонефрит

ских медицинских учреждениях, отсутствуют синдромы ревматоидного поражения легких и почек, так или иначе представленные в большинстве зарубежных классификаций [5, 10, 13].

ВП РА также являются серьезной проблемой для лечения из-за комплексного характера поражения и диагностических трудностей, поскольку индуцированные лекарственными препаратами неблагоприятные реакции (НР) и симптомы, обусловленные инфекциями, часто имеют сходную картину. В большинстве случаев преждевременная смерть от ВП связана с сердечно-сосудистыми осложнениями, заболеванием легких и злокачественными новообразованиями [14]. Частота ВП не зависит от пола и возраста больных. В целом такие больные имеют высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) [15], антиядерных антител [13], многие из них являются курильщиками [16]. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) также связаны с более выраженным поражением суставов и тяжелыми ВП [17, 18]. Генетически с ВП связаны HLA-DR B1*04 [18]. В ряде наблюдательных исследований показано, что РА становится в настоящее время менее тяжелым, вероятно, по причине более раннего применения эффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [19], чего нельзя сказать о ВП, которые остаются серьезной проблемой как для врачей, так и для больных [20].

Клинико-диагностический анализ внесуставных проявлений

Ревматоидные узелки — основное кожное проявление при РА, наблюдаемое у 30% больных с ВП. Обычно они обнаруживаются на разгибательной поверхности предплечий, а также в других областях, подвергающихся давлению. Узелки не специфичны для РА, но полезны для диагноза и прогноза. Они коррелируют с серопозитивностью по РФ и АЦЦП, активностью и рентгенологическим прогрессированием болезни. Полагают, что их формирование может быть обусловлено васкулитом мелких сосудов, который может также проявляться мелкими геморагиями, околоногтевыми инфарктами, гангреной пальцев и болезненными язвами [21]. Следует отметить, что феномен Рейно возникает спустя длительный период после начала РА и ассоциируется с более тяжелым его течением [22]. При РА нередко встречается также ладонная эритема. Она представляет собой лейкоцитокластический васкулит в виде пальпируемой пурпуры, проходящей в большинстве случаев спонтанно у леченых больных РА. Частота системного ревматоидного васкулита значительно уменьшилась с 1990 г. в результате широкого и раннего применения метотрексата, но смертность остается высокой.

Лимфатические узлы часто увеличены при РА, но редко пальпируются. Обычно увеличены лимфатические узлы в области внутреннего надмыщелка плечевой кости, особенно при выраженном артрите кистей.

Вовлечение в патологический процесс легких при РА представляет многообразную клиническую картину: плеврит (при РА часто слабо выражен и трудно клинически диагностируем, встречается почти у 5–10% больных) [23], ИЗЛ, ревматоидные узлы в легких [24]. Экссудативный перикардит и ИЗЛ, как и другие ВП, чаще наблюдаются у пожилых, причем клинически значимые ИЗЛ выявляются у 7,7–12% больных РА [25]. Основные типы ИЗЛ при

РА представлены обычной интерстициальной пневмонией (ОИП) и неспецифической интерстициальной пневмонией (НИП), подтверждающимися как гистологически, так и рентгенологически [26]. Считается, что ОИП при РА связана с худшим прогнозом, нежели НИП. Она ассоциируется с более тяжелым течением РА и снижением выживаемости [27]. Совместное наблюдение ревматологом, пульмонологом и рентгенологом повышает эффективность лечения таких больных [28–30]. Такой важный признак, как ревматоидные узелки в легких, обычно бессимптомный, обнаруживающийся на рентгенограмме исключительно у серопозитивных больных РА, может вызвать дифференциально-диагностические затруднения, требующие проведения гистологического исследования для исключения злокачественного новообразования. Компьютерная томография высокого разрешения — лучший инструмент для ранней диагностики легочных ВП [31]. Накапливаются доказательства того, что РА независимо от традиционных факторов риска приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, и прежде всего атеросклероза, инфаркта миокарда, перикардита, аритмий и пороков сердца [32]. Перикардит является наиболее распространенным ВП со стороны сердечно-сосудистой системы, обычно возникает при серопозитивном РА [33]. Он может даже быть первым проявлением РА [34]. Большинство сердечных проявлений бессимптомны и редко требуют лечения. При симптоматических заболеваниях перикарда глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают быстрое улучшение [35]. Имеются указания, что статины, благодаря своему плеiotропному действию на воспалительные и иммунные медиаторы, могут не только улучшать течение РА, но и уменьшать кардиологические и сосудистые ВП [36]. Эпидемиологические исследования обнаружили, что сердечно-сосудистая смертность высока у больных ранним и развернутым РА и неожиданно выше у женщин, традиционно имеющих низкий риск сердечно-сосудистой смертности [33, 37]. Образование ревматоидных узелков на митральных и аортальных клапанах иногда ведет к возникновению пороков сердца. Наиболее частое глазное проявление РА — сухой кератоконъюнктивит, поражающий не менее 10% больных [14]. Ревматоидный васкулит также может сопровождаться развитием тяжелого болезненного склерита, приводящего к склеромалиции. Нередко встречается при РА и развитие неврологических нарушений. Рано наблюдается компрессия срединного нерва, поэтому у каждого больного с синдромом карпального канала следует исключить развитие РА [38]. Вовлечение других нервов (заднего большеберцового в предплюсневом канале и локтевого) наблюдается реже. Высокая воспалительная активность может обуславливать развитие множественного мононеврита или полинейропатии [39]. Подвывих на уровне I и II шейных позвонков может наблюдаться у трети больных длительно текущим РА, но обычно остается бессимптомным [40]. Еще одним редким, но серьезным ВП является обусловленная шейной нестабильностью миелопатия, которая может быть фатальной. Воспалительный процесс, индуцируя остеокласты, вызывает резорбцию костей, что приводит к возникновению остеопороза [41]. Спонтанные разрывы сухожилий и связок наиболее распространены в области запястий и кистей. Теносиновиты часто приводят к нестабильности и подвывихам суставов.

Таблица 4 Лекарственные препараты, применяемые для лечения ВП у больных РА

Орган поражения	ВП	Лечение	Источники
Кожа	Подкожные узелки, кожный васкулит,	ГК изолированно или в сочетании с метотрексатом/азатиоприном, иФНО α , ритуксимабом	[67–71]
	Феномен Рейно		[72]
Легкие	Ревматоидные узелки, ИЗЛ, фиброз легких, плеврит	ГК и циклофосфан; ритуксимаб	[73]
Сердце	Перикардит, миокардит или эндокардит	Перикардиоцентез, ГК	[73, 74]
Нервная система	Множественный мононеврит, полинейропатия, васкулит ЦНС	ГК и циклофосфан; ритуксимаб, иФНО α	[75, 76]
Глаза	Склерит, эписклерит, васкулит сетчатки	Локально ГК, циклоспорин, ритуксимаб, иФНО α	[77–79]
Система крови	СФ	Метотрексат, ритуксимаб, спленэктомия	[80, 81]
Почки	Гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, вторичный амилоидоз	ГК и циклофосфан, хлорбутин, тоцилизумаб, иФНО α	[82, 83]

Вовлечение почек относительно редко при РА, причём это ВП может быть следствием назначения лекарственных препаратов (НПВП и БПВП) [42]. Длительное течение болезни и недостаточный ответ на лечение являются факторами риска этого ВП. Мезангиальный гломерулонефрит — морфологически подтвержденный (биопсия почки) признак вовлечения почек у 60% больных РА с гематурией и/или протеинурией [43]. У больных РА с вовлечением почек часто развивается вторичный амилоидоз. СФ может быть одной из причин гематологических нарушений при РА [44], его дифференцируют с синдромом больших гранулярных лимфоцитов и клональным лимфоцитозом [45, 46]. СФ представляет собой сочетание РА и таких ВП, как лейкопения (нейтропения) и спленомегалия. Об этом сочетании впервые сообщил в 1924 г. американский врач Augustus Roi Felty, описавший пятерых больных с артритом, спленомегалией и лейкопенией [47]. Спустя 8 лет больному с аналогичной клинической картиной была проведена спленэктомия и впервые поставлен диагноз СФ [48]. В дальнейшем большинство авторов стали считать СФ вариантом тяжелого РА, развивающимся после длительного течения заболевания менее чем у 1% больных и характеризующимся рецидивами локальной и системной инфекции, которая является основной причиной смертности при этой патологии [49–54]. Обычно это больные 55–65-летнего возраста, преимущественно (60–70%) женщины, со средней длительностью артрита 10–15 лет до возникновения нейтропении и спленомегалии. Полная триада не является абсолютным требованием, но стойкая лейкопения и нейтропения с абсолютным числом нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ обязательны для того, чтобы обсуждать диагноз СФ [52]. В действительности нейтропения является наиболее распространенным и важным признаком СФ, в отличие от спленомегалии, которая не всегда возникает одновременно с нейтропенией [55]. Лейкопенией считают количество лейкоцитов $<3 \cdot 10^9/\text{л}$ с абсолютным количеством нейтрофилов $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [56], но наибольшее число инфекций наблюдалось, когда количество нейтрофилов не превышало $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [52]. Описаны случаи СФ без вовлечения суставов [57–59]. У отдельных больных суставы вовлекались спустя 9 мес — 10 лет после возникновения нейтропении.

Обращает на себя внимание выраженная деструкция суставов при минимальных проявлениях или отсутствии синовита. Так, из 100 больных СФ, наблюдавшихся в клинике Мейо в течение 5 лет, 35 не потребовалось лечение из-за отсутствия симптомов артрита [52, 54, 55]. СФ может быть бессимптомным, но обычно проявляется локальной или системной инфекцией, чаще кожной или легочной [19]. Нарастание частоты инфекций — наиболее важное следствие нейтропении [56, 60, 61], приводящее к увеличению смертности [62]. Большое значение имеет своевременная диагностика СФ, поскольку рецидивы бактериальной инфекции можно эффективно контролировать, а отсутствие активного артрита может отвлечь внимание клиницистов от нейтропении.

Возможность терапии

В настоящее время опубликованы единичные работы, подтверждающие мнение о том, что число и выраженность тяжелых ВП при РА могут уменьшаться в результате назначения БПВП и ГИБП [9, 63]. Препаратами выбора являются ГК и циклофосфамид, однако в настоящее время накапливаются данные об эффективности ритуксимаба [20, 64, 65]. В то же время имеются указания, что лечение ГИБП, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), может даже несколько увеличить риск развития тяжелых ВП [66]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ВП у больных РА, представлены в табл. 4.

Таким образом, можно сделать вывод, что ВП при РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяя его тяжесть и прогноз и оставаясь серьезной проблемой для практикующих врачей из-за комплексного характера поражения и диагностических трудностей.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получил гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тареев ЕМ. К учению о так называемом неспецифическом инфекционном артрите. Советская медицина. 1953;(6):15-21 [Tareev EM. To the doctrine of the so-called nonspecific infectious arthritis. *Sovetskaya Meditsina*. 1953;(6):15-21 (In Russ.)].
2. Тареев ЕМ. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите. Советская медицина. 1956;(5):10-8 [Tareev EM. Visceral lesions in systemic vasculitis and rheumatoid arthritis. *Sovetskaya Meditsina*. 1956;(5):10-8 (In Russ.)].
3. Астапенко МГ, Пихлак ЭГ. Болезни суставов. Москва: Медицина; 1966. С. 99-116 [Astapenko MG, Pikhlak EG. *Bolezni sustavov* [Diseases of the joints]. Moscow: Meditsina; 1966. P. 99-116 (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 288 p. (In Russ.)].
5. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16 [Karateev DE, Olunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
7. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:62-7.
8. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):668-74. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.668
9. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(3):81-6.
10. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):123-31. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001
11. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis: Results from a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3729-31. doi: 10.1002/art.20590
12. Bartels C, Bell C, Rosenthal A, et al. Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: A retrospective cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2553-7. doi: 10.1002/art.24775
13. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):76-80 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1206
14. Cronstein BN. Interleukin-6 – A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(Suppl 1):S11-5.
15. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:190-2. doi: 10.1136/ard.55.3.190
16. Struthers GR, Scott DL, Delamere JP, et al. Smoking and rheumatoid vasculitis. *Rheumatol Int*. 1981;1:145-6. doi: 10.1007/BF00541260
17. Turesson C, Jacobsson L, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;66:59-64. doi: 10.1136/ard.2006.054445
18. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Paramo E, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2009;32:64-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.11.004
19. Bergström U, Book C, Lindroth Y, et al. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:160-5. doi: 10.1080/03009749950154239
20. Watts RA, Scott DG. Vasculitis and inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):916-31. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.008
21. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar)* 2010;5:286-91.
22. Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:752-4. doi: 10.1093/rheumatology/35.8.752
23. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/art.27405
24. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123-31. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001
25. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
26. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:2019-27. doi: 10.1378/chest.127.6.2019
27. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
28. Mori S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: Safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:41-9. doi: 10.4137/CCRP.M.S23288
29. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24. doi: 10.1378/chest.12-0741
30. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8:53-82. doi: 10.1177/1479972310393758
31. Liote H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir*. 2008;25:973-88.
32. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
33. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, et al. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:767-75. doi: 10.1007/s10067-009-1145-8
34. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 4):iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1313
35. Kitaz G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)*. 2001;1:18-21. doi: 10.7861/clinmedicine.1-1-18

36. Das S, Mohanty M, Padhan P. Outcome of rheumatoid arthritis following adjunct statin therapy. *Indian J Pharmacol.* 2015;47:605-9. doi: 10.4103/0253-7613.169585
37. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:952-5. doi: 10.1136/ard.2003.018101
38. Agarwal V, Singh R, Wiclaf F, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x
39. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: Diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int.* 2008;28:951-7. doi: 10.1007/s00296-008-0630-8
40. Ito H, Neo M, Sakamoto T, et al. Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients. *Eur Spine J.* 2009;18:869-76. doi: 10.1007/s00586-009-0945-5
41. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2005;1:47-54. doi: 10.1038/npcrhum0036
42. Mielants H, van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S56-61.
43. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, et al. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1189-95. doi: 10.1093/rheumatology/36.11.1189
44. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:631-45. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.002
45. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692-701. doi: 10.1002/art.21675
46. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:251-9. doi: 10.1080/030097402760375124
47. Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. *Bull Johns Hopkins Hospital.* 1924;35:16-20.
48. Hanrahan EM, Miller SR. Effect of splenectomy in Felty's syndrome. *JAMA.* 1932;99:1247-9. doi: 10.1001/jama.1932.02740670035010
49. Goldberg J, Pinals RS. Felty syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:52-65. doi: 10.1016/0049-0172(80)90014-1
50. Barnes CG, Turnbull AL, Vernon-Roberts B. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:359-74. doi: 10.1136/ard.30.4.359
51. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:500-7. doi: 10.1136/ard.36.6.500
52. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine.* 1990;69:69-80. doi: 10.1097/00005792-199069020-00001
53. Denko CW, Zumpft CW. Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia. *Arthritis Rheum.* 1962;5:478-91. doi: 10.1002/art.1780050505
54. Ruderman M, Miller LM, Pinals RS. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1968;11:377-84. doi: 10.1002/art.1780110302
55. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):129-42. doi: 10.1016/0049-0172(91)90002-H
56. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Brit J Rheumatol.* 1988;27:191-7. doi: 10.1093/rheumatology/27.3.191
57. Cornwell GG, Zacharski LR. Neutropenia, elevated rheumatoid factor, splenomegaly, and absence of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1974;80:555-6. doi: 10.7326/0003-4819-80-4-555
58. Bradley JD, Pinals RS. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:257-9.
59. Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, et al. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Br Med J.* 1983;287:1620. doi: 10.1136/bmj.287.6405.1620
60. Moore RA, Brunner CM, Sandusky WR, Leavell BS. Felty's syndrome: long-term follow-up after splenectomy. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):381-5. doi: 10.7326/0003-4819-75-3-381
61. Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:242-7. doi: 10.1136/ard.41.3.242
62. Thorne C, Urowitz MB. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:486-9. doi: 10.1136/ard.41.5.486
63. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835f693f
64. Watts RA, Ntatsaki E. Refractory rheumatoid vasculitis – a therapeutic dilemma. *Oxf Med Case Reports.* 2016;2016(11):omw081. doi: 10.1093/omcr/omw081
65. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:145-52. doi: 10.1093/rheumatology/ket326
66. Theander L, Nyhäll-Wahlin BM, Nilsson JA, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017;44(7):981-7. doi: 10.3899/jrheum.161103
67. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:88-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.04.006
68. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot-drop with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32:759-60.
69. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Quevedo V. Should anti-tumor necrosis factor- α be the first therapy for rheumatoid vasculitis? *J Rheumatol.* 2006;33:433-4.
70. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:880-4. doi: 10.1136/ard.2007.081679
71. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:929-30. doi: 10.1093/rheumatology/ken129
72. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev.* 2008;8:62-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.002
73. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:206-11. doi: 10.1097/00002281-200405000-00007
74. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:414-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.002
75. Mielants H, van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S56-61.
76. Mrabet D, Meddeb N, Ajlani H, et al. Cerebral vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:201-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.08.004
77. Atchia II, Kidd CE, Bell RW. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:291-3. doi: 10.1097/01.rhu.0000249766.24780.95
78. Restrepo JP, Molina MP. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2010;29:559-61. doi: 10.1007/s10067-009-1368-8

79. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:223-5. doi: 10.3109/09273941003739928
80. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1998;37:908-11. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.908
81. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1352. doi: 10.1136/ard.2007.078915
82. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1235-6. doi: 10.1136/ard.2008.099267
83. Inoue D, Arima H, Kawanami C, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1195-7. doi: 10.1007/s10067-010-1422-6

Вопросы для самоконтроля

1. Как часто развиваются ВП при РА (в процентах случаев)?
 - А. 10
 - Б. 20
 - В. 30
 - Г. 40
 - Д. 50
2. Наиболее распространенные ВП при РА
 - А. Склерит и эписклерит
 - Б. СФ
 - В. Ревматоидные узелки
 - Г. Гломерулонефрит
 - Д. Вторичный амилоидоз
3. Какие ВП при РА не считают тяжелыми?
 - А. ИЗЛ
 - Б. Перикардит
 - В. Полиневрит
 - Г. Феномен Рейно
 - Д. Васкулит сетчатки
4. ВП со стороны легких при РА
 - А. Плеврит
 - Б. ИЗЛ
 - В. Ревматоидные узлы в легких
 - Г. Облитерирующий бронхиолит
 - Д. Все перечисленное
5. Основные лекарственные препараты для лечения ВП при РА
 - А. ГК
 - Б. Циклофосфан
 - В. иФНО α
 - Г. Ритуксимаб
 - Д. Все перечисленные

Ответы – на с. 388

Принципы хирургического лечения больных с остеоартритом I плюснефалангового сустава

Нурмухаметов М.Р.

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

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

Контакты: Максим Ринатович Нурмухаметов;
nurmi91@mail.ru

Contact: Maksim Nurmukhametov;
nurmi91@mail.ru

Поступила 13.04.18



Нурмухаметов М.Р. – аспирант первого года, травматолого-ортопедическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – к.м.н. М.А. Макаров, руководитель лаборатории ревмоортопедии и реабилитации)

В настоящее время не существует общего подхода к выбору хирургической тактики при hallux rigidus. Используются множество способов хирургического лечения остеоартрита (ОА) I плюснефалангового сустава (I ПФС), актуальных при разных стадиях заболевания. Тем не менее данный факт также свидетельствует о том, что все предложенные методы имеют те или иные недостатки. При этом «золотым стандартом» остается артродез I ПФС, избавляющий пациентов от боли, но в функциональном плане уступающий суставосберегающим операциям. Однако в связи с тем, что ОА I ПФС нередко страдают не только лица старше 50 лет, но и более молодые пациенты, наиболее щадящим вариантом суставосберегающих операций представляется хейлэктомия с хондропластикой I ПФС, позволяющая восстановить безболезненные движения в суставе, при этом не изменяя анатомию стопы. Хондропластика методом аутологичного матрикс-индуцированного хондрогенеза (Authologous Matrix Induced Chondrogenesis – AMIC®) описана при наличии дефектов хряща в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах. Описание хондропластики I ПФС методом AMIC не встречается ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

Ключевые слова: I плюснефаланговый сустав; остеоартрит; суставосберегающие операции; хейлэктомия с хондропластикой.

Для ссылки: Нурмухаметов М.Р. Принципы хирургического лечения больных с остеоартритом I плюснефалангового сустава. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):363–372.

PRINCIPLES OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE FIRST METATARSOPHALANGEAL JOINT Nurmukhametov M.R.

At present, there is no general approach to choosing surgical tactics for hallux rigidus. Many surgical procedures are used to treat osteoarthritis (OA) of the first metatarsophalangeal joint (FMPJ), which are relevant at different stages of the disease. Nevertheless, this fact also suggests that all proposed methods have one or other disadvantages. At the same time, FMPJ arthrodesis that relieves pain and is functionally inferior to joint-sparing surgery remains the gold standard. However, due to the fact that not only persons over the age of 50 years, but also younger patients often suffer from FMPJ OA, the most non-damaging option of joint-sparing surgery is cheilectomy with chondroplasty of the FMPJ, which allows restoration of painless joint motions, thus sparing the anatomy of the foot. Chondroplasty using the authologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC®) technique for knee, hip, and ankle cartilage defects is described. There are no reports on FMPJ chondroplasty with the AMIC method in either Russian or foreign literature.

Keywords: first metatarsophalangeal joint; osteoarthritis; joint-sparing operations; cheilectomy with chondroplasty.

For reference: Nurmukhametov MR. Principles of surgical treatment in patients with osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):363–372 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-363-372

Остеоартрит (ОА) I плюснефалангового сустава (I ПФС) – заболевание, характеризующееся наличием боли, усиливающейся при ходьбе, скованностью в суставе и снижением объема движений, особенно тыльного сгиба-

ния. В литературе ОА I ПФС чаще всего обозначается термином hallux rigidus (ригидный I палец стопы) [1–4].

Впервые hallux rigidus был описан в 1887 г. М. Davies-Colley и получил тогда на-

звание hallux flexus из-за нахождения проксимальной фаланги в состоянии подошвенного сгибания [5, 6]. Спустя 4 мес J.M. Cotterill описал то же состояние и предложил термин hallux rigidus [5, 7].

Hallux rigidus является вторым по частоте после вальгусной деформации I пальца патологическим состоянием стопы и встречается примерно у 2–10% взрослого населения [4, 8–15]. При этом двустороннее поражение в 80% случаев имеет наследственный характер [16, 17]. M.J. Coughlin и P.S. Shurnas в 2003 г. провели метаанализ и определили, что 80% пациентов, страдающих ОА I ПФС, имеют проблему с обеими стопами, при этом 98% отмечали наличие заболевания у прямых родственников, а 62% пациентов – женщины [18].

Этиология

Причина развития hallux rigidus до сих пор точно не определена. С целью изучения данной проблемы A. Calvo и соавт. [9] оценивали взаимосвязь отношения длины I плюсневой кости (I ПК) и проксимальной фаланги I пальца (ПФПП) к общей длине стопы и развития hallux rigidus. В рамках ретроспективного исследования определялись индексы *длина стопы/длина I ПК*, *длина стопы/длина ПФПП*. Обнаружена статистически достоверная разница ($p=0,002$) в развитии hallux rigidus между группами исследуемых пациентов по первому индексу (у пациентов с hallux rigidus индекс *длина стопы/длина I ПК* меньше, чем в группе сравнения) и отсутствие разницы по второму. Таким образом, авторы предположили, что относительная длина I ПК играет роль в этиопатогенезе hallux rigidus [9]. F. Malerba и соавт. [19] одной из причин его развития считают элевацию I ПК. Тем не менее M. Erdil и соавт. [5] указывают на то, что основными факторами риска развития hallux rigidus являются постоянная микротравматизация I ПФС и ношение неудобной обуви.

Классификация

Наиболее известная классификация hallux rigidus была разработана M.J. Coughlin и P.S. Shurnas [5, 18, 20]. Они выделяют пять стадий заболевания (от 0 до 4) и такие характеристики, как состояние суставной щели I ПФС, характер болевого синдрома и ограничение объема движений в суставе. Нулевая стадия характеризуется нормальными размерами суставной щели, отсутствием боли и полным объемом движений или его незначительным ограничением. На 1-й стадии наблюдаются небольшое сужение суставной щели, периодически возникающая боль и небольшое ограничение движений. При 2-й стадии в области I ПФС формируются остеофиты, сужение суставной щели и ограничение движений в суставе становятся умеренными, чаще возникает боль. Третья (3-я) стадия характеризуется выраженным сужением суставной щели, наличием крупных остеофитов и постоянной боли, отсутствующей, однако, при движениях в среднем диапазоне, и выраженным ограничением движений (суммарно $<20^\circ$). На 4-й стадии боль возникает также при пассивных движениях в среднем диапазоне, в остальном клинико-рентгенологическая картина та же, что и при 3-й стадии [18, 20].

С.Ю. Бережной [8] модифицировал и расширил вышеуказанную классификацию: 3-я стадия подразделена на промежуточные стадии: 3а (боль в крайних положениях и/или от давления обуви; от умеренного до выраженного

ограничения движений), 3б (боль при любых движениях) и 3в (боль от давления обуви или отсутствие боли из-за формирования анкилоза; выраженное ограничение движений). При 4-й стадии наблюдается практически полное отсутствие суставной щели, при этом движения в суставе качательные или полностью отсутствуют (фиброзный анкилоз) [8].

Также иногда используется рентгенологическая классификация Hattrup–Johnson, согласно которой hallux rigidus имеет три стадии. I стадия характеризуется незначительным или умеренным формированием остеофитов при нормальной ширине суставной щели. На II стадии, помимо умеренного формирования остеофитов, наблюдаются сужение суставной щели и субхондральный склероз. На III стадии происходит формирование крупных остеофитов, суставная щель не прослеживается и могут обнаруживаться субхондральные кисты [21].

Клинические проявления

Основным клиническим проявлением hallux rigidus является боль в I ПФС, возникающая преимущественно при тыльном сгибании I пальца, что объясняется соударением основания ПФПП и остеофитов в области тыльной стороны головки I ПК. Также боль может возникать при подошвенном сгибании вследствие растяжения воспаленной капсулы I ПФС, сухожилия extensor hallucis longus (EHL) и наличия синовита. Визуально в области I ПФС могут наблюдаться покраснение кожных покровов, отечность и деформация в связи с наличием остеофитов [10].

Методы диагностики

Для оценки состояния пациента с ОА I ПФС в клинической практике чаще всего определяется интенсивность боли, а также функциональное состояние стопы [22], функциональный индекс стопы (Functional Foot Index – FFI) [23]. Используются также опросники Американского ортопедического общества хирургии стопы и голеностопного сустава (American Orthopedic Foot & Ankle Society – AOFAS), Manchester-Oxford Foot Questionnaire (MOXFQ) и SF-36 [22–24].

Инструментальная диагностика

Наиболее простым, информативным и доступным диагностическим методом является рентгенография. Для оценки состояния I ПФС при ОА I ПФС используются прямая, боковая и косая проекции. В прямой проекции можно увидеть сужение суставной щели, латеральные и медиальные остеофиты, наличие субхондральных кист и склероза суставных поверхностей. Боковая – позволяет визуализировать тыльные остеофиты. Косая – необходима для оценки состояния сесамовидных костей, которые также могут поражаться на поздних стадиях заболевания [10]. У пациентов, страдающих ОА I ПФС в течение нескольких лет, дегенеративные изменения могут быть обнаружены как с тыльной, так и с подошвенной стороны I ПФС [25–27].

Более точно оценить состояние хряща I ПФС позволяет магнитно-резонансная томография (МРТ). Что касается определения размеров костного повреждения, в данном случае подходящим методом исследования является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) [28].

Подходы к лечению

Первоначальный подход к лечению ОА I ПФС, по мнению L. Keiserman и соавт. [10], должен быть консервативным. Консервативное лечение данного заболевания направлено на устранение воспаления и боли. На ранних стадиях применяются нестероидные противовоспалительные препараты. Также можно использовать внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов в сочетании с анестетиком. По данным литературы, это позволяет улучшить состояние в среднем на 6 мес [10, 29]. Из немедикаментозной терапии рекомендованы плавание и занятия на велотренажере, так как при этом не нагружается I ПФС [10]. Помимо вышеуказанных, выделяют такие методы, как тейпирование, ортезирование, использование индивидуальной сложной ортопедической обуви, массаж, лечебная физкультура для укрепления мышц голени, а также физиотерапия [4, 21, 30]. M. Pons и соавт. [31] сообщали об успешном применении внутрисуставных инъекций препарата гиалуроновой кислоты (Ostenil mini) на ранних стадиях заболевания. Как показал ретроспективный анализ лечения 772 пациентов с hallux rigidus, проведенный J. Grady и соавт. [32], 428 (55%) больных успешно пролечено консервативно, причем 362 из них — ортезированием. У 24 пациентов хороший результат достигнут при внутрисуставном введении глюкокортикоидов, у 42 отмечалось улучшение при использовании подобранной удобной обуви. Облегчить состояние пациентов на более поздних стадиях позволяет ношение обуви на высокой жесткой платформе [10], однако радикально решить проблему, связанную с ОА I ПФС, можно только хирургическим путем.

В настоящее время общего подхода к выбору хирургической тактики при hallux rigidus не существует [8, 9, 18, 33–36]. На практике применяются такие методы, как хейлэктомия, артродез I ПФС, различные остеотомии и резекционные артропластики I ПК, в том числе с использованием чрескожных техник [8, 19, 37], поверхностная гемиартропластика и тотальное эндопротезирование I ПФС [2, 5, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 33, 38–63]. Также существует такой вариант суставосберегающей операции, как аутохондропластика [64], которая заключается в моделировании аутотрансплантата из резецированного основания ПФПП с сохранением наименее поврежденного участка суставной поверхности. Далее трансплантат вставляется в ложе, сформированное в ПФПП. Несмотря на сообщения о хороших функциональных результатах, данная процедура не позволяет восстановить суставной хрящ головки I ПК.

Для пациентов, имеющих I и II рентгенологическую стадию заболевания с умеренным или периодически возникающим болевым синдромом и скованностью, рекомендованным методом хирургического лечения является хейлэктомия [10, 65, 66]. M. Schnirring-Judge и D. Hehemann [67] предложили модифицированный вариант хейлэктомии, позволяющий убрать дегенеративно измененные участки кости и хряща, а также провести декомпрессию полости сустава. В случае если интраоперационно после хейлэктомии сохраняется недостаточность тыльного сгибания, для улучшения функции может быть выполнена дорсальная закрывающая угол остеотомия [10, 66]. Однако стоит отметить, что хейлэктомия не позволяет восстановить поврежденные участки суставного хряща, следовательно, болевой синдром может рециди-

вировать. Также K. Canseco и соавт. [68] в своем исследовании не наблюдали увеличения объема активных движений в I ПФС после хейлэктомии и указывали на необходимость разработки реабилитационных мероприятий после хирургического лечения. На более поздних стадиях ОА I ПФС хейлэктомия малоэффективна [69].

Одной из модификаций хейлэктомии является артропластика по Valenti [70–72]. Метод заключается в выполнении косой двусторонней V-образной резекционной артропластики I ПФС с удалением остеофитов. Целью операции является получение амплитуды разгибания в ПФС до 90°. J.F. Grady и T.M. Ahe [70], а также K. Olms и соавт. [71] сообщают о хороших и отличных результатах использования методики Valenti на основании оценки лечения большого числа пациентов при средних и длительных сроках послеоперационного наблюдения. Тем не менее D.H. Kurtz и соавт. [72] сообщают о таком осложнении данной операции, как бессимптомный плантарный подвывих проксимальной фаланги, встречающийся в 30% случаев.

C. Becher и соавт. [73] для лечения hallux rigidus предложили сочетание хейлэктомии с микрофрактурированием участков дефекта хряща на суставных поверхностях ПФПП и I ПК. Ближайшие результаты были хорошими, и это позволяет предположить, что микрофрактурирование способствует замедлению дегенеративных процессов, однако отдаленные результаты данной манипуляции пока не изучались.

Укорачивающие остеотомии I ПК актуальны при ее избыточной относительной длине [8, 9, 74, 75], дистальная косая остеотомия — при избыточной элевации I ПК [19]. При нормальных анатомических размерах и расположении I ПК вопрос целесообразности применения данных операций остается открытым. Более того, при укорачивающих остеотомиях достаточно часто встречается такое осложнение, как возникновение перегрузочной метатарзалгии [76].

В 1992 г. предложена остеотомия Watermann–Green, целью которой является транспозиция головки I ПК [77]. В свою очередь, J. Gonzalez и соавт. [78] предложили модифицированную остеотомию Hohmann, выполняющуюся в случае умеренно и значительно выраженного ОА I ПФС в сочетании с относительно длинной и приподнятой I ПК. При выполнении данной операции головка I ПК смещается в подошвенную сторону, а также происходит укорочение I ПК [4, 78].

В 2010 г. T.S. Roukis провел анализ результатов лечения пациентов с hallux rigidus на основании системного обзора электронных баз данных и сделал вывод, что спектр применения данных остеотомий должен быть значительно ограничен, так как наблюдается высокий риск послеоперационных осложнений [79]. Тот же автор провел систематический обзор результатов сочетания хейлэктомии и остеотомии ПФПП, который показал, что данной процедурой были удовлетворены 77% пациентов, хотя при этом наблюдается небольшой процент ревизий — 4,8% [80].

Некоторые авторы в качестве хирургического лечения hallux rigidus предлагают различные виды артропластики I ПФС [3, 16, 35, 36, 73, 81–87]. M.J. Coughlin и P.J. Shurnas [16], а также D. Miller и N. Maffuli [81] изучали сочетание хейлэктомии, обработки суставных поверхностей риммерами и использование в качестве «проклад-

ки» трансплантата из сухожилия *m. gracilis*. В целом, результаты данной интерпозиционной артропластики были хорошими, однако у четырех из семи пациентов сохранялась умеренная метатарзалгия [16]. J.G. Kennedy и соавт. [82] и M.P. Hahn и соавт. [36] также оценивали результаты интерпозиционной артропластики I ПФС как положительные, однако их оценка по шкале AOFAS была не очень высокой и составляла в среднем 78,4 и 77,8 соответственно. Систематический обзор результатов интерпозиционной артропластики показал, что данная методика позволяет улучшить тыльное сгибание I пальца, однако нередко встречаются различные осложнения [83]. L.M. Talarico и соавт. [84] в 2005 г. предложили использование аппарата наружной фиксации для дистракции I ПФС. Аппарат снимается через 6 нед после операции, по данным исследования, результаты хорошие, суставная щель и объем движений в I ПФС увеличиваются. Недостатками метода являются неудобство для пациента в послеоперационном периоде, а также риск инфицирования непосредственно из-за наличия дистракционного аппарата как «входных ворот» для инфекции.

У нетребовательных пожилых пациентов быстрое купирование болевого синдрома и короткий период восстановления обеспечивает артропластика по Келлеру (в европейской и отечественной литературе – по Келлеру–Брандесу). Данная операция заключается в резекции основания ПФПП, которая зачастую бывает довольно объемной, что может привести к значительному укорочению I пальца и развитию нестабильности в I ПФС [10, 11, 15, 36, 65, 88]. По данным И.А. Пахомова и соавт. [30], 40% пациентов, которым выполнена операция Келлера–Брандеса, не удовлетворены ее результатом вследствие рецидива болевого синдрома, параартикулярных костно-хрящевых разрастаний и формирования фиброзного анкилоза I ПФС, наблюдавшегося в 21 случае из 25. Довольно интересный вариант модифицированной артропластики по Келлеру – косую остеотомию ПФПП в сочетании с удалением дорсальных остеофитов головки ПК – предлагают R. Akgun и соавт. [35]. Применение данной техники позволило достичь относительно хороших результатов, однако окончательные выводы не позволяют сделать небольшая выборка и отсутствие контрольной группы [35]. Такую же технику, но с добавлением капсульной интерпозиции предлагают S.D. Miller и соавт. [81], M.P. Hahn и соавт. [36] и R.V. Maskey и соавт. [3]. При этом R.V. Maskey отмечает, что модифицированная интерпозиционная артропластика по Келлеру и артродез I ПФС дают похожие функциональные результаты, но артропластика в некоторой степени даже предпочтительнее, поскольку позволяет сохранять движения в суставе [3]. Однако другое исследование показало отсутствие статистически значимой разницы результатов модифицированной интерпозиционной артропластики и стандартной остеотомии по Келлеру [89], дающей зачастую, как отмечено выше, неудовлетворительный эффект.

G.C. Berlet и соавт. [87] для лечения поздних стадий hallux rigidus предложили вариант интерпозиционной артропластики I ПФС с использованием коллагеновой матрицы из человеческой трупной ткани. Они считают, что данный метод подходит для молодых активных пациентов. Операция заключается в выполнении косой модифицированной остеотомии ПФПП по Келлеру и укрывании головки I ПК коллагеновой матрицей GRAFTJACKET

Matrix, выполняющей роль интерпозиционного спейсера. Из вышеперечисленных данный метод выглядит наиболее перспективным, но необходимо изучение отдаленных результатов.

Еще один вид артропластики I ПФС, продемонстрировавший хорошие ближайшие результаты, но требующий изучения отдаленных функциональных результатов, был предложен E.L. DelaCruz и соавт. [85] – интерпозиционная артропластика с использованием менискового аллотрансплантата.

Несмотря на сообщения о хороших результатах интерпозиционной артропластики, согласно обзору, подготовленному G. Yee и соавт. [65], эффективность данного метода изучена пока недостаточно, что не позволяет рекомендовать его для широкого применения.

«Золотым стандартом» хирургического лечения поздних стадий OA I ПФС, позволяющим решить главную проблему hallux rigidus – купировать боль при движениях в данном суставе, считается артродез I ПФС [10, 23, 45, 90–98]. Безусловно, артродез целесообразно выполнять при запущенных стадиях, когда наблюдается выраженная деформация суставных поверхностей. В мире проведено много исследований, демонстрирующих высокую эффективность артродеза в избавлении пациентов от боли и восстановлении функции стопы [23, 65, 92–96]. Тем не менее исследователи указывают на то, что артродез не полностью возвращает нормальную биомеханику ходьбы [92]. Чаще всего артродез применяется при запущенных формах hallux valgus, однако D.J. van Doeselaar и соавт. [23] в исследовании показали одинаково высокую эффективность артродеза как при данной патологии, так и при hallux rigidus. Существует немало способов фиксации артродеза, причем некоторые авторы наиболее эффективной из них считают сочетание фиксации дорсальной пластиной и косо направленным винтом [90, 91, 94]. Другие исследователи успешно фиксировали артродез дорсальной пластиной Accutrak [93]. При этом обработка суставных поверхностей осуществлялась полусферически-ми римерами [90, 93, 94].

В последнее время также используются различные методики малоинвазивной хирургии стопы. Чрескожные модификации артродеза I ПФС считаются менее травматичными и позволяют ускорить процесс реабилитации пациентов [8, 37, 97, 98].

Гемиартропластика и тотальное эндопротезирование I ПФС используются уже более 60 лет [5]. С 1967 г. применялись силиконовые протезы, но послеоперационные результаты были неудовлетворительными, и от их использования отказались [11, 54]. В дальнейшем технология изготовления протезов менялась, результаты хирургического лечения улучшались. Тем не менее в настоящее время результаты эндопротезирования I ПФС зачастую остаются неудовлетворительными, в связи с чем данный способ хирургического лечения не может быть рекомендован как метод выбора [10, 15, 59, 60, 63, 65]. В частности, K.F. Konkel и соавт. [11, 38] сообщают о рецидивах формирования дорсальных остеофитов при гемиартропластике I ПФС в 68% случаев в течение 6 лет наблюдения. Авторы, анализируя среднесрочные результаты гемиартропластики основания ПФПП имплантом Futura, не рекомендуют использовать данный метод для лечения пациентов с 4-й стадией hallux rigidus [11, 14]. В 2005 г. R.S. Pulavarti и соавт. [99] изучали среднесроч-

ные результаты эндопротезирования I ПФС (наблюдение в течение 5 лет), при этом 23% пациентов не были удовлетворены результатами операции. Также S. Sihna и соавт. [63] после 5-летнего наблюдения пациентов, которым проводилось эндопротезирование I ПФС, вследствие частой несостоятельности компонентов решили в дальнейшем не использовать данный метод.

E. Seeber и J. Knessl [40] сообщали о необходимости ревизии у 11 из 52 пациентов после эндопротезирования I ПФС в течение 3 лет наблюдения в связи с такими осложнениями, как инфекция, асептическая нестабильность компонентов, хроническая боль и тугоподвижность I ПФС.

N.F. Nixon и G.J.S. Taylor [57] в течение 2–5 лет наблюдали пациентов после эндопротезирования I ПФС керамическими имплантатами Moje. В течение 26 мес наблюдения в 29% случаев потребовалась ревизия. В дальнейшем у 43% пациентов выявлены рентгенологические признаки расшатывания [57]. I.W. McGraw и соавт. [47] также приводят неудовлетворительные данные (расшатывание в 58% случаев) применения керамических эндопротезов Moje. M. Brewster и соавт. [49] имеют более положительное мнение о данных протезах, но и в их исследовании процент осложнений нельзя назвать низким (18,75%). По данным Y.H. Chee и соавт. [50], несмотря на то что 90% пациентов были удовлетворены операцией, 33% больных после хирургического лечения продолжали принимать анальгетические препараты и объем движений в суставе не был удовлетворительным. Соответственно, данные эндопротезы не могут быть рекомендованы для лечения ОА I ПФС.

P. Ess и соавт. [44] через 2 года после эндопротезирования I ПФС несвязанным титан-полиэтиленовым эндопротезом наблюдали удовлетворительные результаты всего у 60% пациентов. Авторы делают вывод, что данный метод может применяться у пациентов, ведущих неактивный образ жизни, и он не рекомендован для молодых людей и спортсменов [44].

Отдельный интерес представляют эндопротезы системы ToeFit-Plus. По данным E. Seeber и J. Knessl [40], разработчики эндопротеза ToeFit-Plus постарались учесть недостатки имеющихся имплантов I ПФС. Титановые конические основания компонентов эндопротеза, за счет которых увеличивается площадь соприкосновения с костью, направлены на обеспечение надежной бесцементной фиксации. Авторы анализируют данные трех исследований. E. Seeber отмечал, что в течение 42,7 мес наблюдения 5 из 64 (6,8%) пациентов после тотального эндопротезирования потребовалась ревизионная операция. После эндопротезирования амплитуда движений в I ПФС увеличилась. J. Knessl, в свою очередь, сообщал об увеличении среднего объема движений до 55° в сагиттальной плоскости у пациентов после гемиартропластики. Удаление протеза потребовалось у 25% пациентов при сроке наблюдения в 5,1 года, при этом расшатывания протезов не наблюдалось. После тотального эндопротезирования I ПФС объем движений увеличился до 58°. Ревизионная операция потребовалась в 16,7% случаев при сроке наблюдения 1,5 года. В третьем, мультицентровом исследовании, включавшем пациентов как после гемиартропластики, так и после тотального эндопротезирования, ревизионная операция проведена 21,2% из них при сроке наблюдения 3 года. В заключение авторы приходят к выводу, что конструкция эндопротезов

ToeFit-Plus позволяет улучшить стабильность импланта, ближайшие результаты операции оцениваются как положительные, однако необходимо изучение отдаленных результатов [40]. Тем не менее обращает на себя внимание довольно высокий процент ревизионных вмешательств. Также стоит отметить, что, по данным J. Knessl и соавт. [56], при использовании эндопротезирования I ПФС не всегда удается восстановить правильную биомеханику ходьбы.

S. Gupta и N. Mallya [54] изучали применение эндопротезов системы ToeFit-Plus при ОА I ПФС у 20 пациентов, срок наблюдения – 12 мес. После операции отмечалось значительное уменьшение боли, улучшение функции I ПФС; 90% пациентов были удовлетворены результатами лечения. Тем не менее авторы подчеркивают необходимость изучения отдаленных результатов для оценки выживаемости таких протезов [54].

Имеется опыт применения имплантов ToeFit-Plus в ревизионном эндопротезировании I ПФС. N. Guttek и соавт. [55] провели небольшое исследование, в котором 6 пациентам выполнено ревизионное эндопротезирование. За двухлетний срок наблюдения авторы отмечают хорошие результаты, однако у одного пациента во время операции произошел интраоперационный перелом ПФПП, потребовался остеосинтез. Учитывая очень небольшую выборку, сложно сделать полноценный вывод об эффективности ToeFit-Plus в качестве имплантов для ревизионных операций.

K. Daniilidis и соавт. [51] изучали влияние эндопротезирования I ПФС протезом ToeFit-Plus на спортивную активность и пришли к выводу, что в этом протезирование имеет преимущество над артродезом и позволяет вернуться к физической активности в 91,3% случаев. Рентгенологически расшатывание имплантов наблюдалось у 13% пациентов, что, однако, не коррелировало с клинической картиной. Тем не менее авторы отмечают, что уровень физической активности пациентов после операции ниже, чем до развития симптомов ОА I ПФС. В исследовании представлены ближайшие результаты, для более полной оценки необходимо дальнейшее наблюдение.

В 2013 г. O. Ergocak и соавт. [51] также изучали ближайшие функциональные результаты эндопротезирования I ПФС при hallux rigidus эндопротезами системы ToeFit-Plus. В период с декабря 2007 г. по январь 2011 г. прооперировано 24 пациента (26 стоп). Средний срок наблюдения – 29,9 мес. Удовлетворенность операцией и функция оценивались по шкале AOFAS, уровень боли – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средний счет по шкале AOFAS увеличился с 42,7 до 88,5, при этом боль уменьшилась с 7,4 до 1,9 см ВАШ, а средний объем движений в I ПФС увеличился с 25,9° до 53,8°. Рентгенологических признаков расшатывания не было, но у двух пациентов обнаружен остеолит. На протяжении периода наблюдения ревизионных операций не потребовалось [41]. Результаты данного исследования, безусловно, удовлетворительные, однако длительность наблюдения невелика и при необходимости ревизионной операции методом выбора остается артродез I ПФС.

В 2016 г. M.D. Johnson и M.E. Brage [38] проанализировали результаты применения тотального эндопротезирования I ПФС в США. В первом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались результаты

артродеза и тотального эндопротезирования I ПФС. В течение 2 лет наблюдения 28,2% пациентов после эндопротезирования I ПФС потребовалась ревизионная операция. Артродез I ПФС обеспечивал лучшую функцию и более значительное уменьшение боли. Во втором исследовании сравнивались гемиартропластика, тотальное эндопротезирование и артродез I ПФС. Результаты гемиартропластики и тотального эндопротезирования I ПФС не различались, но артродез I ПФС давал более благоприятный эффект. Дополнительные исследования показали, что пациенты-спортсмены после эндопротезирования I ПФС испытывали трудности с возвращением к профессиональной деятельности. Авторы считают, что тотальное эндопротезирование I ПФС – развивающийся метод лечения hallux rigidus, однако в связи с частым расшатыванием имплантов и развитием остеолиза данный метод стали применять реже. В настоящее время начали использовать новые импланты, имеющие адаптированную нагружаемую поверхность, и принципы фиксации, схожие с применяемыми при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов, но на данный момент проведено недостаточно исследований, посвященных отдаленным результатам использования данных имплантов.

Изучение гемиартропластики (поверхностное эндопротезирование) шло параллельно с совершенствованием систем эндопротезов и интересовало авторов в первую очередь из-за меньшей инвазивности и минимального объема костной резекции. K.F. Konkkel и A.G. Menger [15] провели исследование результатов поверхностного эндопротезирования основания ПФПП титановым имплантом Swanson. В течение 2,5 года наблюдения из 12 пациентов только одному потребовалась ревизионная операция, однако при изучении послеоперационных рентгенограмм во всех случаях выявлялись признаки остеолиза той или иной степени выраженности [15]. C.T. Hasselman и N. Shields [45] сообщают о хороших ближайших результатах гемиартропластики головки I ПК имплантом NemiCAP, но отдаленные результаты не оценивались. Авторы указывают на возможность развития таких осложнений, как инфицирование, скованность в суставе и персистирующая боль. C. Sorbie и G.A. Saunders [2] также сообщают о хороших ближайших и среднесрочных результатах гемиартропластики ПФПП кобальт-хромовым имплантом Trihedron, но необходимость в дальнейшем наблюдении все же остается. Положительный опыт применения гемиартропластики как головки I ПК, так и основания ПФПП имеют также и другие исследователи [46, 100]. К примеру, W.S. Tapanow и соавт. [61] сообщали о 95,3% хороших и отличных результатов, при этом период наблюдения составил от 10 мес до 9 лет.

Стоит отметить, что при hallux rigidus часто имеет место хрящевой дефект головки I ПК и при гемиартропластике основания ПФПП данный факт игнорируется.

Имеется довольно противоречивый опыт применения комбинации гемиартропластики и дистальной косой остеотомии I ПК. P. Ronconi и соавт. [58] сообщают о неудовлетворенности операцией 23,8% пациентов, при этом более чем у половины исследуемых больных выявлены рентгенологические признаки нестабильности имплантов.

M. Erdil и соавт. [5] сравнивали функциональные результаты артродеза, гемиартропластики с протезиро-

ванием суставной поверхности головки I ПК и тотальным эндопротезированием I ПФС у пациентов с поздними стадиями hallux rigidus. Результаты оценивались по шкале AOFAS для плюснефалангового и межфалангового суставов I пальца (Hallux Metatarsophalangeal Interphalangeal – AOFAS-HMI), динамике боли и объему движений в I ПФС. Во всех трех группах отмечено улучшение по шкале AOFAS-HMI и уменьшение боли по ВАШ. По шкале AOFAS-HMI не было выявлено значительной разницы между гемиартропластикой и эндопротезированием I ПФС. Однако показатели AOFAS-HMI после артродеза были хуже в связи с отсутствием движений в I ПФС. Динамика боли после гемиартропластики и эндопротезирования I ПФС была одинаковой, в то время как после артродеза I ПФС отмечалось более выраженное уменьшение боли. Ни в одной из групп не наблюдалось развития серьезных осложнений. Тем не менее в группе после тотального эндопротезирования в раннем послеоперационном периоде выявлен случай инфицирования поверхностных мягких тканей. Также у одного пациента из этой группы диагностирован перелом плюсневой кости без смещения. У двух-трех пациентов в каждой группе наблюдалась умеренная метатарзалгия. Симптоматику удалось купировать за счет подбора подходящей обуви. У одного пациента наблюдалась замедленная консолидация артродеза, но на пятом месяце после операции артродез состоялся без дополнительного хирургического вмешательства. Между тремя группами пациентов статистически значимой разницы в частоте возникновения осложнений не выявлено. Авторы считают, что артродез продолжает оставаться наиболее надежным методом хирургического лечения, однако эндопротезирование I ПФС является хорошей альтернативой при лечении поздних стадий hallux rigidus. Тем не менее стоит отметить, что в данном исследовании не оценивались отдаленные результаты гемиартропластики и эндопротезирования I ПФС (средний срок наблюдения – 2 года), что не позволяет в полном объеме оценить эффективность вышеуказанных методов.

A.J.N. Gibson и соавт. [53] в рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали результаты артродеза и эндопротезирования I ПФС при hallux rigidus. Авторы пришли к выводу, что после артродеза результаты лучше и, даже если не учитывать данные о нередкой необходимости в ревизионных операциях, пациенты отдавали предпочтение первому варианту. M. Brewster [48] в систематическом обзоре литературы показал, что артродез позволяет достичь более благоприятных функциональных результатов, чем эндопротезирование. При этом автор надеется, что дальнейшая разработка более анатомически правильных имплантов позволит данному методу занять лидирующие позиции [48, 62].

E. Cook и соавт. [42] провели метаанализ 47 исследований. При сроке наблюдения 61,5 мес от 85 до 95% пациентов были удовлетворены операцией (результаты в группе артродеза лучше). При этом, несмотря на то что после артродеза степень удовлетворенности пациентов была выше, более хороших функциональных результатов благодаря разработке имплантов нового поколения удалось достичь при помощи эндопротезирования.

В другом исследовании наблюдались пациенты, которым была выполнена 21 гемиартропластика и 27 артродезов со средним периодом наблюдения 79,4 мес. Динами-

ка боли, AOFAS и степень удовлетворенности были лучше после артродеза [43]. В течение 2 лет наблюдения ревизия потребовалась в 23,8% случаев, и авторы пришли к выводу, что артродез является более надежным методом избавления от боли и восстановления функции, чем гемиартропластика.

Исходя из анализа литературы, проведенного D.S. McNeil и соавт. [1], имеются достаточные доказательства (уровень В) в поддержку артродеза как способа лечения hallux rigidus. Недостаточные доказательства эффективности (уровень С) имеют такие методы, как хейлэктомия, остеотомия, эндопротезирование I ПФС, резекционная и интерпозиционная артропластика. Наименьший уровень доказанности эффективности в лечении hallux rigidus имеет сочетание хейлэктомии с остеотомией. Также, по данным G. Yee и соавт. [65], недостаточно доказательств эффективности имеет гемиартропластика I ПФС. В свою очередь, M.J. Coughlin и P.S. Shurnas [20], разработавшие клинично-рентгенологическую классификацию hallux rigidus, провели анализ отдаленных результатов хейлэктомии и артродеза I ПФС, выполненных в период с 1981 по 1999 г. Наблюдалось значительное улучшение тыльного сгибания и общего объема движений в I ПФС после хейлэктомии и выраженное уменьшение боли и улучшение по шкале AOFAS в обеих группах. Авторы приходят к выводу, что для 1-й, 2-й и некоторых случаев 3-й стадии hallux rigidus подходящим методом является хейлэктомия, для 4-й и 3-й стадии при отсутствии более 50% суставного хряща – артродез I ПФС [20]. Однако обращает на себя внимание достаточно ограниченный спектр операций, представленных в данном исследовании и применявшихся в то время.

Анализ результатов вышеуказанных исследований показал, что на сегодняшний день нет однозначного мнения относительно хирургического лечения ОА I ПФС, а «золотым стандартом» остается артродез I ПФС. Однако, в связи с тем что, помимо людей старше 50 лет [10], ОА I ПФС нередко страдают и более молодые пациенты, особенно женщины трудоспособного возраста, а также учитывая положительное мнение авторов, изучавших эффективность различных видов артропластики I ПФС [16, 36, 81, 82, 85, 87], на наш взгляд, наиболее щадящим и перспективным вариантом суставосберегающих операций является хейлэктомия с хондропластикой I ПФС, позволяющая восстановить безболезненные движения в суставе, при этом не изменяя анатомию стопы. Хондропластика методом аутологичного матрикс-индуцированного хондрогенеза (Autologous Matrix Induced Chondrogenesis – AMIC®) описана при наличии дефектов хряща в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах [28, 101–103]. Описание хондропластики I ПФС методом AMIC не встречается ни в отечественной, ни в зарубежной литературе.

AMIC – малоинвазивный одноэтапный биологический метод восстановления хряща, заключающийся в использовании способности мезенхимальных стволовых клеток к регенеративным процессам. AMIC может быть использован при наличии хрящевых дефектов размером $>2 \text{ см}^2$ и занимающих всю толщину хряща до субхондральной кости. Во время операции участки поврежденного хряща удаляются. После этого при помощи спицы или шила производится микрофрактурирование кортикального слоя субхондральной кости. Затем обработанный участок укры-

вается двуслойной коллагеновой матрицей. Через перфорации в субхондральной кости элементы костного мозга, включая полипотентные мезенхимальные прогениторные (стволовые) клетки, цитокины и факторы роста, проникают в зону дефекта и формируют сгусток, который стабилизируется и защищается коллагеновой матрицей. Таким образом создаются условия для дифференцировки мезенхимальных клеток и образования новой гиалиноподобной ткани [104]. Матрица фиксируется при помощи фибринового клея или тонкого шовного материала [28, 101–103, 105, 106].

Разработчиками AMIC указаны следующие показатели к применению данной методики: хондральные и остеохондральные поражения III–IV степени по Оутербриджу; площадь дефекта $2,0\text{--}8,0 \text{ см}^2$ (для голеностопного сустава – от $1,0 \text{ см}^2$); наличие не более двух дефектов; неповрежденный окружающий хрящ; неповрежденный хрящ на противоположной суставной поверхности (максимально допустимая степень поражения – II); первичная или ревизионная операция. В качестве противопоказаний к AMIC обозначаются такие факторы, как наличие более двух дефектов хряща или дефекты хряща на противоположной суставной поверхности (так называемые «целующиеся дефекты»); метаболические артропатии; хронические системные воспалительные и иммунные заболевания или инфекции; нестабильность сустава; выраженные осевые нарушения; гемофилия A/B; аллергия на свиной коллаген; возраст пациента до 18 лет; индекс массы тела >30 [28, 101–103].

Как указывалось выше, AMIC описан при наличии дефектов хряща в коленном, тазобедренном и голеностопном суставах [28, 101–103]. Операцию на коленном суставе можно выполнять как артроскопически, так и открытым малоинвазивным доступом [101, 102]. В ряде исследований были получены положительные результаты применения данной методики [105, 106]. При операции на тазобедренном суставе применяется артроскопическая техника [103]. A. Fontana [107] сообщает о высокой эффективности данного малоинвазивного метода в лечении локальных хрящевых дефектов головки бедренной кости. Что касается голеностопного сустава, то в данном случае на первом этапе применяется артроскопия для выявления возможной нестабильности связочного аппарата и для определения локализации и размеров остеохондральных поражений. Вторым этапом выполняется артротомия переднемедиальным или переднелатеральным доступом, в зависимости от расположения зоны дефекта [28]. M. Wielowsky и соавт. [108] ближайшие послеоперационные результаты оценивают как положительные.

В раннем послеоперационном периоде важно держать оперированную конечность в возвышенном положении, использовать криотерапию и обезболивание нестероидными противовоспалительными препаратами, а также препараты низкомолекулярного гепарина с целью профилактики тромбообразования [28, 101–103].

Полная нагрузка и полный объем движений в коленном суставе допустимы в среднем через 6 нед после операции [101, 102], в тазобедренном – через 7 нед [103], в голеностопном суставе – через 3 мес (в связи с необходимостью выполнения остеосинтеза медиальной или латеральной лодыжки в зависимости от выбранного доступа) [28]. Таким образом, послеоперационное восстановление происходит в довольно короткие сроки.

Заключение

Существует множество вариантов оперативного лечения hallux rigidus, однако общего подхода к определению хирургической тактики до сих пор не разработано. Большинство хирургов предпочитают использовать наиболее надежный и проверенный метод – артродез I ПФС. Недостатки имеющихся способов стимулируют к поиску новых решений. Хондропластика I ПФС с помощью AMIC представляется довольно перспективным выбором за счет малоинвазивности, небольших сроков послеоперационного восстановления и сохранения анатомии сто-

пы. Необходимо дальнейшее изучение особенностей данного направления.

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

- McNeil DS, Baumhauer JF, Glazebrook MA. Evidence-Based Analysis of the Efficacy for Operative Treatment of Hallux Rigidus. *Foot Ankle Int.* 2013;34:15. doi: 10.1177/1071100712460220
- Sorbie C, Saunders GA. Hemiarthroplasty in the treatment of hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2008;29:273-81. doi: 10.3113/FAI.2008.0273
- Mackey RB, Thomson AB, Kwon O, et al. The modified oblique keller capsular interpositional arthroplasty for hallux rigidus. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:1938-46. doi: 10.2106/JBJS.I.00412
- Бобров ДС, Слияков ЛЮ, Ченский АД и др. Деформирующий остеоартроз первого плюснефалангового сустава, или ригидный I палец стопы: клиника, диагностика и лечение (аналитический обзор литературы). Кафедра травматологии и ортопедии. 2014;2(10):5-13 [Bobrov DS, Slinyakov LYu, Chenskiy AD, et al. Deforming osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint, or rigid first finger of the foot: clinic, diagnosis and treatment (analytical review of literature). *Kafedra Travmatologii i Ortopedii.* 2014;2(10):5-13 (In Russ.)].
- Erdil M, Elmadag NM, Polat G, et al. Comparison of Arthrodesis, Resurfacing Hemiarthroplasty, and Total Joint Replacement in the Treatment of Advanced Hallux Rigidus. *J Foot Ankle Surg.* 2013;52:588-93. doi: 10.1053/j.fas.2013.03.014
- Davies-Colley M. Contraction of the metatarsophalangeal joint of the great toe. *BMJ.* 1887;1:728.
- Cotteril JM. Stiffness of the great toe in adolescents. *BMJ.* 1888;1:158.
- Бережной СЮ. Артроз первого плюснефалангового сустава: чересочное оперативное лечение, выбор хирургической методики, клинико-рентгенологическая классификация. Травматология и ортопедия России. 2017;(1):8-22 [Bereznoy SYu. Arthrosis of the first metatarsophalangeal joint: percutaneous surgical treatment, choice of surgical technique, clinical and radiological classification. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2017;(1):8-22 (In Russ.)]. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-8-22
- Calvo A, Viladot R, Gine J, Alvarez F. The importance of the length of the first metatarsal and the proximal phalanx of hallux in the etiopathogeny of the hallux rigidus. *Foot Ankle Surg.* 2009;15(2):69-74. doi: 10.1016/j.fas.2008.08.001
- Keiserman L, Sammarco J, Sammarco GJ. Surgical treatment of the hallux rigidus. *Foot Ankle Clin N Am.* 2005;10:75-96. doi: 10.1016/j.fcl.2004.09.005
- Konkel KF, Menger AG, Retzlaff SA. Results of Metallic Hemi-Great Toe Implant for Grade III and Early Grade IV Hallux Rigidus. *Foot Ankle Int.* 2009;30:653. doi: 10.3113/FAI.2009.0653
- Hamilton WG, O'Malley MJ, Thompson FM, Kovats PE. Capsular interposition arthroplasty for severe hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 1997;18:68-70. doi: 10.1177/107110079701800204
- Gould N. Hallux rigidus: cheilotomy or implant? *Foot Ankle.* 1981;1:315-20. doi: 10.1177/107110078100100603
- Konkel KF, Menger AG, Retzlaff SA. Mid-term results of Futura hemi-great toe implants. *Foot Ankle Int.* 2008;29(8):831-7. doi: 10.3113/FAI.2008.0831
- Konkel KF, Menger AG. Mid-term results of titanium hemigreat toe implants. *Foot Ankle Int.* 2006;27:922-9. doi: 10.1177/107110070602701110
- Coughlin MJ, Shurnas PJ. Soft-tissue arthroplasty for hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2003;24:661-72. doi: 10.1177/107110070302400902
- Кавалерский ГМ, Сорокин АА, Прохорова МЮ. Эндопротезирование первого плюснефалангового сустава как один из методов лечения Hallux rigidus. Московский хирургический журнал. 2013;(4):59-62 [Kavalerskiy GM, Sorokin AA, Prokhorova MYu. Endoprosthetics of the first metatarsophalangeal joint as one of the treatment methods for Hallux rigidus. *Moskovskiy Khirurgicheskiy Zhurnal.* 2013;(4):59-62 (In Russ.)].
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus: demographics, etiology and radiographic assessment. *Foot Ankle Int.* 2003;24(10):731-43. doi: 10.1177/107110070302401002
- Malerba F, Milani R, Sartorelli E, Haddo O. Distal oblique first metatarsal osteotomy in grade 3 hallux rigidus: a longterm followup. *Foot Ankle Int.* 2008;29:677-82. doi: 10.3113/FAI.2008.0677
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus: grading and long-term results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85A:2072-88. doi: 10.2106/00004623-200311000-00003
- Maffulli N, Papalia R, Palumbo A, et al. Quantitative review of operative management of hallux rigidus. *Br Med Bull.* 2011;98:75-98. doi: 10.1093/bmb/ldq041
- Цзяньлиуань Мо, Ригин НВ, Бобров ДС, Слияков ЛЮ. Анкеты и шкалы для оценки состояния стопы и голеностопного сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2016;4(20):5-11 [Tszyan'liuyan' Mo, Rigin NV, Bobrov DS, Slinyakov LYu. Questionnaires and scales for assessing the condition of the foot and ankle. *Kafedra Travmatologii i Ortopedii.* 2016;4(20):5-11 (In Russ.)].
- Van Doeselaar DJ, Heesterbeek PJ, Louwerens JW, Swierstra BA. Foot function after fusion of the first metatarsophalangeal joint. *Foot Ankle Int.* 2010;31:670-5. doi: 10.3113/FAI.2010.0670
- SooHoo NF, Samimi DB, Vyas RM, et al. Evaluation of the validity of the Foot Function Index in measuring outcomes in patients with foot and ankle disorders. *Foot Ankle Int.* 2006;27:38-42. doi: 10.1177/107110070602700107
- Lapidus PW. «Dorsal bunion»: its mechanics and operative correction. *J Bone Joint Surg.* 1940;22:627-37.
- Goodfellow J. Aetiology of hallux rigidus. *Proc R Soc Med.* 1966;59:821-4.
- McMaster MJ. The pathogenesis of hallux rigidus. *J Bone Joint Surg Br.* 1978;60:82-7. doi: 10.1302/0301-620X.60B1.627584
- Geistlich Surgery. Chondro-Gide®. AMIC® Talus.
- Solan MC, Calder JD, Bendall SP. Manipulation and injection for hallux rigidus. Is it worthwhile? *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(5):706-8. doi: 10.1302/0301-620X.83B5.11425
- Пахомов ИА, Прохоренко ВМ, Садовой МА. Хирургическое лечение Hallux rigidus. Гений ортопедии. 2008;(3):86-90 [Pakhomov IA, Prokhorenko VM, Sadovoy MA. Surgery of Hallux rigidus. *Geniy Ortopedii.* 2008;(3):86-90 (In Russ.)].

31. Pons M, Alvarez F, Solana J, et al. Sodium Hyaluronate in the treatment of hallux rigidus. A single-blind, randomized study. *Foot Ankle Int.* 2007;28:38-42. doi: 10.3113/FAI.2007.0007
32. Grady JF, Axe TM, Zager EJ, Sheldon LA. A retrospective analysis of 772 patients with hallux limitus. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002;92:102-8. doi: 10.7547/87507315-92-2-102
33. Мазалов АВ, Загородний НВ, Процко ВГ и др. Хирургическое лечение тяжелого (2–3 степени) деформирующего артроза первого плюснефалангового сустава: задачи, подходы, техника. *Травматология и ортопедия России.* 2011;(4):69-76 [Mazalov AV, Zagorodniy NV, Protsko VG, et al. Surgical treatment of severe (2–3 degrees) deforming arthrosis of the first metatarsophalangeal joint: tasks, approaches, technique. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii.* 2011;(4):69-76 (In Russ.)].
34. Polzer H, Polzer S, Brumann M. Hallux rigidus: joint preserving alternatives to arthrodesis – a review of the literature. *World J Orthop.* 2014;5(1):6-13. doi: 10.5312/wjo.v5.i1.6
35. Can Akgun R, Sahin O, Demirors H, Cengiz Tuncay I. Analysis of modified oblique Keller procedure for severe hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2008;29:1203-8. doi: 10.3113/FAI.2008.1203
36. Hahn MP, Gerhardt N, Thordarson DB. Medial capsular interpositional arthroplasty for severe hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2009;30:494-9. doi: 10.3113/FAI.2009.0494
37. Mesa-Ramos M, Mesa-Ramos F, Carpintero P. Evaluation of the treatment of hallux rigidus by percutaneous surgery. *Acta Orthop Belg.* 2008;74:222-6.
38. Johnson MD, Brage ME. Total Toe Replacement in the United States. What Is Known and What Is on the Horizon. *Foot Ankle Clin N Am.* 2016;21:249-66. doi: 10.1016/j.fcl.2016.01.004
39. Lange J, Merk H, Barz T, et al. Titanium arthroplasty with ToeFit-Plus for the hallux metatarsophalangeal joint. *Z Orthop Unfall.* 2008;146(5):609-15. doi: 10.1055/s-2008-1038462
40. Seeber E, Knessl J. Treatment of hallux rigidus with the ToeFit-Plus joint replacement system. *Interact Surg.* 2007;2:77-85. doi: 10.1007/s11610-007-0013-y
41. Erkocak O, Senaran H, Altan E, et al. Short-Term Functional Outcomes of First Metatarsophalangeal Total Joint Replacement for Hallux Rigidus. *Foot Ankle Int* 2013;34:1569. doi: 10.1177/1071100713496770
42. Cook E, Cook J, Rosenblum B, et al. Meta-analysis of first metatarsophalangeal joint implant arthroplasty. *J Foot Ankle Surg.* 2009;48:180-90. doi: 10.1053/j.jfas.2008.10.009
43. Raikin SM, Ahmad J, Pour AE, Abidi N. Comparison of arthrodesis and metallic hemiarthroplasty of the hallux metatarsophalangeal joint. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1979-85.
44. Ess P, Hamalainen M, Leppilahti J. Non-constrained titanium-polyethylene total endoprosthesis in the treatment of hallux rigidus: a prospective clinical 2-year follow-up study. *Scand J Surg.* 2002;91:202-7. doi: 10.1177/145749690209100213
45. Hasselmann CT, Shields N. Resurfacing of the first metatarsal head in the treatment of hallux rigidus. *Tech Foot Ankle Surg.* 2008;7:31-40. doi: 10.1097/BTF.0b013e318165c356
46. Carpenter B, Smith J, Motley T, Garrett A. Surgical treatment of hallux rigidus using a metatarsal head resurfacing implant: mid-term follow-up. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49:321-5. doi: 10.1053/j.jfas.2010.04.007
47. McGraw IW, Jameson SS, Kumar CS. Mid-term results of the Moje hallux MP joint replacement. *Foot Ankle Int.* 2010;31:592-9. doi: 10.3113/FAI.2010.0592
48. Brewster M. Does total joint replacement or arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint yield better functional results? A systematic review of the literature. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49(6):546-52. doi: 10.1053/j.jfas.2010.07.003
49. Brewster M, McArthur J, Mauffrey C, et al. Moje first metatarsophalangeal replacement – a case series with functional outcomes using the AOFAS-HMI score. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49(1):37-42. doi: 10.1053/j.jfas.2009.08.009
50. Chee YH, Clement N, Ahmed I, et al. Functional outcomes following ceramic total joint replacement for hallux rigidus. *Foot Ankle Surg.* 2011;17(1):8-12. doi: 10.1016/j.fas.2009.11.005
51. Daniilidis K, Martinelli N, Marinozzi A, et al. Recreational sport activity after total replacement of the first metatarsophalangeal joint: a prospective study. *Int Orthop.* 2010;34(7):973-9. doi: 10.1007/s00264-009-0935-6
52. Dawson-Bowling S, Adimonye A, Cohen A, et al. MOJE ceramic metatarsophalangeal arthroplasty: disappointing clinical results at two to eight years. *Foot Ankle Int.* 2012;33(7):560-4. doi: 10.3113/FAI.2012.0000
53. Gibson AJN, Thomson CE. Arthrodesis or total replacement arthroplasty for hallux rigidus: a randomized controlled trial. *Foot Ankle Int.* 2005;26(9):680-90. doi: 10.1177/107110070502600904
54. Gupta S, Mallya N. TOEFIT-PLUS™ replacement of the first metatarsophalangeal joint of the first toe: A short-term follow-up study. *Foot.* 2008;18(1):20-4. doi: 10.1016/j.foot.2007.07.001
55. Gutteck N, Lebek S, Wohlrab D, et al. Treatment of aseptic loosened MTPI prosthesis by one-stage revision with ToeFit-Plus™ prosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133(1):11-4. doi: 10.1007/s00402-012-1630-4
56. Knessl J, Frank SE, Kundert HP, et al. Ground reaction forces under the great toe after implantation of the TOEFIT-PLUS™ prosthesis. *Foot Ankle Surg.* 2005;11(3):131-4. doi: 10.1016/j.fas.2005.03.001
57. Nixon NF, Taylor GJS. Early failure of the Moje implant when used to treat hallux rigidus: the need for regular surveillance. *Foot.* 2008;18:1-6. doi: 10.1016/j.foot.2007.05.002
58. Ronconi P, Martinelli N, Cancellieri F, et al. Hemiarthroplasty and distal oblique first metatarsal osteotomy for hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2011;32(2):148-52. doi: 10.3113/FAI.2011.0148
59. Sullivan MR. Hallux rigidus: MTP implant arthroplasty. *Foot Ankle Clin.* 2009;14:33-42. doi: 10.1016/j.fcl.2008.11.009
60. Deheer PA. The case against first metatarsal phalangeal joint implant arthroplasty. *Clin Podiatr Med Surg.* 2006;23:709-23. doi: 10.1016/j.cpm.2006.08.001
61. Taranow WS, Moutsatson MJ, Cooper JM. Contemporary approaches to stage II and III hallux rigidus: the role of metallic hemiarthroplasty of the proximal phalanx. *Foot Ankle Clin.* 2005;10(4):713-28. doi: 10.1016/j.fcl.2005.06.011
62. Кавалерский ГМ, Ченский АД, Сорокин АА, Прохорова МЮ. Эндопротезирование первого плюснефалангового сустава при hallux rigidus. Кафедра травматологии и ортопедии. 2014;1(9):7-9 [Kavalerskiy GM, Chenskiy AD, Sorokin AA, Prokhorova MYu. Endoprosthetics of the first metatarsophalangeal joint with hallux rigidus. *Kafedra Travmatologii i Ortopedii.* 2014;1(9):7-9 (In Russ.)].
63. Sinha S, McNamara P, Bhatia M, et al. Survivorship of the bio-action metatarsophalangeal joint arthroplasty for hallux rigidus: 5-year follow-up. *Foot Ankle Surg.* 2010;16:25-7. doi: 10.1016/j.fas.2009.04.002
64. Асратян ДА, Львов СЕ, Рослова ЭП. Способ хирургического лечения деформирующего артроза I плюснефалангового сустава. Гений ортопедии. 2008;(4):131-4 [Asratyan DA, L'vov SE, Roslova EP. Method of surgical treatment of deforming arthrosis I metatarsophalangeal joint. *Geniy Ortopedii.* 2008;(4):131-4 (In Russ.)].
65. Yee G, Lau J. Current concepts review: hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2008;29:637-46. doi: 10.3113/FAI.2008.0637
66. Waizy H, Czardybon MA, Stukenborg-Colsman C, et al. Midand long-term results of the joint preserving therapy of hallux rigidus. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130:165-70. doi: 10.1007/s00402-009-0857-1
67. Schnirring-Judge M, Hehemann D. The cheilectomy and its modifications. *Clin Podiatr Med Surg.* 2011;28:305-27. doi: 10.1016/j.cpm.2011.03.004
68. Canseco K, Long J, Marks R, et al. Quantitative motion analysis in patients with hallux rigidus before and after cheilectomy. *J Orthop Res.* 2009;27:128-34. doi: 10.1002/jor.20711
69. Seibert NR, Kadakia AR. Surgical management of hallux rigidus: cheilectomy and osteotomy (phalanx and metatarsal). *Foot Ankle Clin.* 2009;14:9-22. doi: 10.1016/j.fcl.2008.11.002

70. Grady JF, Axe TM. The modified Valenti procedure for the treatment of hallux limitus. *J Foot Ankle Surg.* 1994;33:365-7.
71. Olms K, Grady J, Schulz A. The Valenti resection arthroplasty in the treatment of advanced hallux rigidus. *Oper Orthop Traumatol.* 2008;20(6):492-9. doi: 10.1007/s00064-008-1505-6
72. Kurtz DH, Harrill JC, Kaczander BI. The Valenti procedure for hallux limitus; a long-term follow-up and analysis. *J Foot Ankle Surg.* 1999;38:123-30. doi: 10.1016/S1067-2516(99)80023-4
73. Becher C, Kilger R, Thermann H. Results of cheilectomy and additional microfracture technique for the treatment of hallux rigidus. *J Foot Ankle Surg.* 2005;3:155-60. doi: 10.1016/j.fas.2005.06.001
74. Dermer R, Goss K, Postowski HN, Parsley N. A plantarflexor-shortening osteotomy for hallux rigidus: a retrospective analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2005;44:377-89. doi: 10.1053/j.jfas.2005.07.010
75. Freeman BL, Hardy MA. Multiplanar phalangeal and metatarsal osteotomies for hallux rigidus. *Clin Podiatr Med Surg.* 2011;28:329-44. doi: 10.1016/j.cpm.2011.03.002
76. Бобров ДС, Слияков ЛЮ, Сухарева АГ и др. Хирургическое лечение перегрузочной метатарзалгии. Московский хирургический журнал. 2014;3(37):16-8 [Bobrov DS, Slinyakov LYu, Sukhareva AG, et al. Surgical treatment of reloading metatarsalgia. *Moskovskiy Khirurgicheskiy Zhurnal.* 2014;3(37):16-8 (In Russ.)].
77. Feldman KA. The Green-Watermann procedure: geometric analysis and preoperative radiographic template technique. *J Foot Surg.* 1992;31:182-5.
78. Gonzalez J, Garrett P, Jordan J, Reilly C. The modified Hohmann osteotomy: an alternative joint salvage procedure for hallux rigidus. *J Foot Ankle Surg.* 2004;43(6):380-8. doi: 10.1053/j.jfas.2004.09.007
79. Roukis TS. Clinical outcomes after isolated periarticular osteotomies of the first metatarsal for hallux rigidus: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49(6):553-60. doi: 10.1053/j.jfas.2010.08.014
80. Roukis TS. Outcomes after cheilectomy with phalangeal dorsiflexory osteotomy for hallux rigidus: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49:479-87. doi: 10.1053/j.jfas.2010.05.006
81. Miller D, Maffulli N. Free gracilis interposition arthroplasty for severe hallux rigidus. *Bull Hosp Jt Dis.* 2005;62:121-4.
82. Kennedy JG, Chow FY, Dines J, et al. Outcomes after interpositional arthroplasty for treatment of hallux rigidus. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;445:210-5.
83. Roukis TS. Outcome following autogenous soft tissue interpositional arthroplasty for end-stage hallux rigidus: a systematic review. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49:475-8. doi: 10.1053/j.jfas.2010.02.014
84. Talarico LM, Vito GR, Goldstein L, Perler AD. Management of hallux limitus with distraction of the first metatarsophalangeal joint. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2005;95:121-9. doi: 10.7547/0950121
85. DelaCruz EL, Johnson AR, Clair BL. First metatarsophalangeal joint interpositional arthroplasty using a meniscus allograft for the treatment of advanced hallux rigidus: surgical technique and short-term results. *Foot Ankle Spec.* 2011;4:157-64. doi: 10.1177/1938640011402821
86. Miller SD. Interposition resection arthroplasty for hallux rigidus. *Tech Foot Ankle Surg.* 2004;3:158-64. doi: 10.1097/01.btf.0000135271.60598.d5
87. Berlet GC, Hyer CF, Lee TH, et al. Interpositional arthroplasty of the first MTP joint using a regenerative tissue matrix for the treatment of advanced hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2008;29:10-21. doi: 10.3113/FAI.2008.0010
88. Lau JT, Daniels TR. Outcomes following cheilectomy and interpositional arthroplasty in hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2001;22:462-70. doi: 10.1177/107110070102200602
89. Schenk S, Meizer R, Kramer R, et al. Resection arthroplasty with and without capsular interposition for treatment of severe hallux rigidus. *Int Orthop.* 2009;33:145-50. doi: 10.1007/s00264-007-0457-z
90. Goucher NR, Coughlin MJ. Hallux metatarsophalangeal joint arthrodesis using dome shaped reamers and dorsal plate fixation: a prospective study. *Foot Ankle Int.* 2006;27:869-76. doi: 10.1177/107110070602701101
91. Polit J, John H, Njus G, et al. First metatarsal-phalangeal joint arthrodesis: a biomechanical assessment of stability. *Foot Ankle Int.* 2003;24:332-7. doi: 10.1177/107110070302400405
92. DeFrino PF, Brodsky JW, Pollo FE, et al. First metatarsophalangeal arthrodesis: a clinical, pedobarographic and gait analysis study. *Foot Ankle Int.* 2002;23:496-502. doi: 10.1177/107110070202300605
93. Bennett GL, Sabetta J. First metatarsophalangeal joint arthrodesis: evaluation of plate and screw fixation. *Foot Ankle Int.* 2009;30:752-7. doi: 10.3113/FAI.2009.0752
94. Ellington JK, Jones CP, Cohen BE, et al. Review of 107 hallux MTP joint arthrodesis using dome-shaped reamers and a stainless-steel dorsal plate. *Foot Ankle Int.* 2010;31:385-90. doi: 10.3113/FAI.2010.0385
95. Ettl V, Radke S, Gaertner M, Walther M. Arthrodesis in the treatment of hallux rigidus. *Int Orthop.* 2003;27:382-5. doi: 10.1007/s00264-003-0492-3
96. Brodsky JW, Baum BS, Pollo FE, Mehta H. Prospective gait analysis in patients with first metatarsophalangeal joint arthrodesis for hallux rigidus. *Foot Ankle Int.* 2007;28:162-5. doi: 10.3113/FAI.2007.0162
97. Fanous RN, Ridders S, Sott AH. Minimally invasive arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint for hallux rigidus. *Foot Ankle Surg.* 2014;20(3):170-3. doi: 10.1016/j.fas.2014.03.004
98. Bauer T, Lortat-Jacob A, Hardy P. First metatarsophalangeal joint percutaneous arthrodesis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96(5):567-73. doi: 10.1016/j.otsr.2010.01.011
99. Pulavarti RS, McVie JL, Tulloch CJ. First metatarsophalangeal joint replacement using the Bio-Action great toe implant: intermediate results. *Foot Ankle Int.* 2005;26:1033-7. doi: 10.1177/107110070502601206
100. Giza E, Sullivan M, Ocel D, et al. First metatarsophalangeal hemiarthroplasty for hallux rigidus. *Int Orthop.* 2010;34(8):1193-8. doi: 10.1007/s00264-010-1012-x
101. Geistlich Biomaterials. AMIC®. Chondro-Gide®. Cartilage Regeneration. Professional Information.
102. Geistlich Surgery. Chondro-Gide®. AMIC® Knee Technique.
103. Geistlich Surgery. Chondro-Gide®. AMIC® Arthroscopic Hip Technique.
104. Wiewiorski M, Miska M, Kretschmar M, et al. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage of the ankle joint: Results after autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC)-aided reconstruction of osteochondral lesions of the talus. *Clin Radiol.* 2013;68(10):1031-8. doi: 10.1016/j.crad.2013.04.016
105. Benthien JP, Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) combining microfracturing and a collagen I/III matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage.* 2010;1(1):65-8. doi: 10.1177/1947603509360044
106. Gille J, Schuseil E, Wimmer J, et al. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:1456-64. doi: 10.1007/s00167-010-1042-3
107. Fontana A. A Novel Technique for Treating Cartilage Defects in the Hip: A Fully Arthroscopic Approach to Using Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis. *Arthrosc Tech.* 2012;1(1):63-8. doi: 10.1016/j.eats.2012.02.003
108. Wiewiorski M, Barg A, Valderrabano V. Autologous Matrix-induced Chondrogenesis in Osteochondral Lesions of the Talus. *Foot Ankle Clin.* 2013;18(1):151-8. doi: 10.1016/j.fcl.2012.12.009

Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы

Белов Б.С., Соловьев С.К., Тарасова Г.М., Асеева Е.А.

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov; belovbor@yandex.ru

Поступила 07.02.18

В ревматологии значимость коморбидных инфекций за последнее время существенно увеличилась, особенно в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение вакцин. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против различных инфекций у больных системной красной волчанкой. Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, в том числе с применением адъювантных вакцин. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: системная красная волчанка; коморбидные инфекции; грипп; пневмония; хронические вирусные инфекции; вакцинация.

Для ссылки: Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):373-379.

VACCINATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RESULTS AND PROSPECTS

Belov B.S., Solovyev S.K., Tarasova G.M., Aseeva E.A.

The importance of comorbid infections in rheumatology has increased substantially in recent years, particularly in connection with the introduction of biological agents into clinical practice. One of the ways to solve this problem is to study and actively use vaccines. This review deals with the issues related to the use of vaccines against various infections in patients with systemic lupus erythematosus. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination, including the use of adjuvant vaccines. Cardinal directions for future investigations of the problem are denoted.

Keywords: systemic lupus erythematosus; comorbid infections; influenza; pneumonia; chronic viral infections; vaccination.

For reference: Belov BS, Solovyev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: results and prospects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):373-379 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-373-379

XX век ознаменовался впечатляющими победами над многими массовыми инфекциями. Между тем, несмотря на несомненные успехи, значимость инфекционных болезней в общей структуре заболеваемости и летальности отнюдь не снижается, а в ряде случаев демонстрирует тенденцию к нарастанию.

Инфекционная патология эволюционирует вместе с развитием всего человечества. Возникают новые аспекты в данной проблеме, новые тенденции в диагностике, лечении и профилактике инфекций, расширяется круг заболеваний и перечень возбудителей. Имеющиеся данные официальной статистики позволяют констатировать, что вклад инфекционной патологии в формирование общей летальности, а следовательно, и ожидаемой продолжительности жизни представляется достаточно весомым. Показано, что с учетом таких массовых инфекций, как грипп, острые респираторные вирусные инфекции и пневмония, значимость инфекционных и паразитарных болезней в общей структуре смертности от всех причин возрастает в 2,4 раза [1].

В современной ревматологии коморбидные инфекции (КИ) вносят существен-

ный вклад в морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. Так, при системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет 27–50%. Согласно данным систематического обзора, анализирующего 176 работ, посвященных выживаемости взрослых и детей, страдавших СКВ, за период 1950–2016 гг., инфекции как причина летального исхода у этих пациентов занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в ряде работ – опережая ее (табл. 1) [2].

Повышенная восприимчивость больных СКВ к инфекциям связана с разнообразными расстройствами иммунной системы: снижением числа Т-лимфоцитов и активности Т-хелперов, дисфункцией системы комплемента, нарушениями функциональной способности моноцитов-макрофагов (снижение хемотаксиса, опсонизации, фагоцитоза, окислительного метаболизма) и т. д. Выделен ряд факторов риска развития КИ при СКВ, имеющих отношение как к самому заболеванию (высокая активность и частые обострения болезни, наличие нефрита и лейкопении, низкое содержание комплемента и др.), так и к его

лечению. Применение глюкокортикоидов (ГК) и циклофосфана рассматривается в качестве мощных факторов риска КИ, при этом данная ассоциация носит дозо- и времязависимый характер. У ряда пациентов включение в схему лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ) – сопровождается развитием тяжелых КИ [3, 4].

Одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. является вакцинация. В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния вакцинации на течение основного ревматического заболевания (РЗ). Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [5], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [6], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [7], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Так, по данным немецких авторов, среди больных СКВ вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции получили 49 и 21% соответственно [8]. Основными причинами низкого охвата вакцинацией больных ревматического профиля являются отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей и беспокойство в связи с возможными неблагоприятными реакциями (НР) [9–12].

Ниже будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против отдельных инфекций у больных СКВ.

Таблица 1 Причины летальных исходов среди больных СКВ [2] (в модификации)

Годы	Причины смерти, частота, %				
	СКВ	инфекции	ССЗ	онкология	прочие
<i>Взрослые в странах с высоким уровнем доходов</i>					
До 1980	42,4	23,7	16,5	5,4	12,0
1980–1989	31,0	23,7	21,9	4,5	18,9
1990–1999	18,0	23,1	20,8	8,0	30,1
2000 и позже	12,3	15,1	11,3	7,5	53,8
<i>Взрослые в странах со средним и низким уровнем доходов</i>					
До 1980	25,0	35,8	15,0	1,5	22,7
1980–1989	36,5	34,9	12,2	0,4	16,0
1990–1999	26,9	53,9	4,1	2,1	13,0
2000 и позже	34,3	37,5	10,6	4,2	13,4
<i>Дети в странах с высоким уровнем доходов</i>					
До 1980	41,54	44,9	4,9	0,6	5,1
1980–1994	56,3	34,9	3,4	0	5,0
1995 и позже	28,2	63,7	0	0	8,1
<i>Дети в странах со средним и низким уровнем доходов</i>					
До 1980	26,7	42,4	19,4	0	11,4
1980–1994	41,8	35,7	12,6	0	9,9
1995 и позже	67,3	32,7	0	0	0

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Грипп

В конце 70-х годов прошлого века в США в рамках Национальной программы по вакцинации против гриппа было выполнено 5 аналогичных по дизайну исследований [13–17], имевших целью изучить эффективность и переносимость моно- и бивалентной гриппозных вакцин у больных СКВ в неактивной фазе заболевания. В абсолютном большинстве случаев продемонстрирована высокая иммуногенность вакцины, показатели сероконверсии¹ были аналогичны таковым в контрольной группе. Обострение заболевания зарегистрировано у 4 из 125 (3,2%) вакцинированных больных СКВ и у 1 из 21 (4,8%) пациента без вакцинации.

По данным М. Abu-Shakra и соавт. [18], применение трехвалентной гриппозной сплит-вакцины у 24 больных СКВ не привело к изменению индекса активности (SLEDAI) ни в одном случае в течение 12-недельного периода наблюдения. На 6-й неделе наблюдалось транзитное повышение титров аутоантител к Sm- и Ro-антигенам, а также к рибонуклеопротеиду и кардиолипину без признаков обострения заболевания. По сравнению с общей популяцией, поствакцинальная концентрация антител к вирусу гриппа была меньшей (но не ниже протективного уровня), что наблюдалось, как правило, у пациентов, получавших лечение преднизолоном в суточной дозе >10 мг или азатиоприном. В целом по группе частота сероконверсии в зависимости от вирусного штамма колебалась от 37,5 до 62,5% [18–20].

В многоцентровое исследование иммуногенности и безопасности вакцинации против сезонного и пандемического (H1N1) гриппа у больных с различными аутоиммунными заболеваниями были включены 60 пациентов с СКВ. Основные показатели иммуногенности как сезонной, так и эпидемической вакцинации были следующими: серопротекция² – 71,4 и 65,6%, сероконверсия – 55 и 85,7%, фактор конверсии³ через 3 нед – 4,8 и 4 соответственно. Указанные параметры удовлетворяли требованиям Европейского комитета по гриппозным вакцинам. Случаев обострения СКВ, имевшего непосредственную связь с вакцинацией, не наблюдали [21].

По данным метаанализа, выполненного Y. Huang и соавт. [22], у больных СКВ по сравнению с контролем выявлены значимые различия показателей серопротекции для H1N1-штамма [относительный риск (ОР) 0,79; 95% до-

¹Показатель сероконверсии определяется как: а) доля больных (в процентах) с 4-кратным, по сравнению с исходным, нарастанием титров антител к гемагглютинуину вируса гриппа после вакцинации или б) доля больных (в процентах) с титром после вакцинации >1:40 среди имевших исходный титр <1:10. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам частота сероконверсии должна составлять >40% или >30% для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

²Показатель серопротекции определяется как доля больных (в процентах) с поствакцинальными титрами антител к гемагглютинуину вируса гриппа >1:40. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам частота серопротекции должна составлять >70% или >60% для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

³Фактор конверсии определяется как средняя кратность увеличения антительного ответа, выраженного в среднегеометрических титрах (СГТ), СГТ_{после}/СГТ_{до}. В соответствии с требованиями Европейской комиссии к гриппозным вакцинам показатель фактора конверсии должен составлять >2,5 или >2 для лиц в возрасте 18–60 лет или старше 60 лет соответственно.

верительный интервал (ДИ) 0,73–0,87] и для В-штамма (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,87), но не для Н3N2-штамма (ОР 0,84; 95% ДИ 0,68–1,03). В подгруппах пациентов, получавших ГК и цитостатики (ЦС), отмечались более низкие показатели серопротекции. Нарастания частоты НР, связанных с вакцинацией, не отмечено (ОР 1,88; 95% ДИ 0,94–3,77).

Сходные результаты приводятся в систематическом обзоре французских авторов [23], которые проанализировали 17 работ, включавших 1598 больных СКВ и 810 здоровых лиц (контрольная группа). Через 1 мес после иммунизации трехвалентной гриппозной вакциной показатели сероконверсии между больными и контролем не различались для штаммов Н3N2 (ОР 0,66; 95% ДИ 0,36–1,22) и В (ОР 0,51; 95% ДИ 0,2–1,28), в то время как для штамма Н1N1 они были значимо ниже среди пациентов (ОР 0,38; 95% ДИ 0,27–0,54). Показатели серопротекции были значимо ниже среди больных СКВ для штаммов Н1N1 (ОР 0,36; 95% ДИ 0,28–0,47) и Н3N2 (ОР 0,26; 95% ДИ 0,14–0,50). Активность болезни по SLEDAI в результате вакцинации значимых изменений не претерпела.

Тайваньскими учеными выполнено ретроспективное когортное исследование влияния вакцинации против гриппа на морбидность и летальность больных СКВ с использованием национальной базы данных. Для когорты пациентов с СКВ, вакцинированных от гриппа, были свойственны более низкая частота госпитализации, как в целом, так и в связи с пневмонией, септициемией, бактериемией и вирусемией, меньшая необходимость пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и потребность в гемодиализе, а также более низкие показатели летальности (табл. 2) [24].

Пневмококковая инфекция

В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмонии, среди больных СКВ в 13 (!) раз превышала таковую в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, данное обстоятельство является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции всех (!) больных СКВ [25].

По данным французских авторов, частота инвазивных пневмококковых инфекций среди больных СКВ на протяжении 10-летнего периода составила 236 на 100 тыс. пациенто-лет. При СКВ пневмококковые инфекции развивались в более молодом возрасте ($p < 0,01$), протекали более тяжело ($p < 0,001$) с частой необходимостью госпитализации в ОРИТ ($p < 0,05$). Применение ГК и иммуносупрессивных препаратов значимо ассоциировалось с тяжестью инфекции ($p < 0,05$). Аналогич-

но вышеизложенному, авторы настоятельно рекомендуют вакцинацию от пневмококковой инфекции всем больным СКВ [26].

В большинстве исследований отмечаются достаточная иммуногенность и высокая безопасность пневмококковых вакцин при СКВ. В частности, С. Pisoni и соавт. [27] наблюдали 37 больных СКВ, иммунизированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ-23). У 30 (85,7%) больных концентрации поствакцинальных антител были увеличены как минимум в 2 раза, что соответствовало достижению протективного уровня. Серьезных НР не наблюдали, активность по SLEDAI существенно не менялась [24]. Предварительные результаты исследования, выполняемого в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, также свидетельствуют о высокой иммуногенности и хорошей переносимости вакцинации ППВ-23 у больных СКВ [28]. В метаанализе, выполненном М. Puges и соавт. [23], подтверждена достаточная иммуногенность ППВ-23 без каких-либо отрицательных изменений индекса SLEDAI.

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) [29], Междисциплинарного комитета экспертов Российской Федерации [30], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, необходимо начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13). После ПКВ-13 не менее чем через 8 нед может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 – через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов рев-

Таблица 2 Анализ влияния вакцинации на морбидность и летальность больных СКВ [24] (в модификации)

Возраст, годы	Частота, на 100 пациенто-лет		ОР	95% ДИ
	невакцинированные	вакцинированные		
<i>Госпитализация в целом</i>				
18–65	25,71	23,95	0,87	0,77–0,98 ^a
≥65	53,67	37,09	0,70	0,54–0,92 ^b
<i>Госпитализация в связи с пневмонией</i>				
18–65	1,85	1,95	0,88	0,47–1,33
≥65	10,99	5,84	0,46	0,25–0,83 ^a
<i>Госпитализация в связи с септициемией, бактериемией или вирусемией</i>				
18–65	1,72	1,01	0,49	0,28–0,86 ^a
≥65	9,62	5,50	0,47	0,25–0,87 ^a
<i>Госпитализация в связи с нарастанием сердечной недостаточности</i>				
18–65	5,59	7,20	1,02	0,82–1,28
≥65	19,37	16,26	0,76	0,50–1,13
<i>Госпитализация в ОРИТ</i>				
18–65	2,15	1,66	0,63	0,40–0,98 ^a
≥65	12,43	6,72	0,48	0,28–0,83 ^b
<i>Стационарный гемодиализ</i>				
18–65	0,83	0,36	0,40	0,20–0,81 ^a
≥65	2,74	1,43	0,47	0,41–1,55
<i>Летальность</i>				
18–65	1,21	0,79	0,52	0,28–0,97 ^a
≥65	15,57	6,58	0,36	0,21–0,71 ^a

Примечания. ^a – $p < 0,05$; ^b – $p < 0,01$, * – $p < 0,001$.

матологического профиля весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения своей целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. Остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных РЗ в целом и СКВ в частности на фоне проводимой терапии, например, РТМ с учетом выраженного ингибирующего влияния последнего на поствакцинальный ответ. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при изолированном назначении ППВ-23 [31].

Что касается более нового анти-В-клеточного препарата БЛМ, то его назначение больным СКВ, получающим традиционную противовоспалительную терапию, не усугубляло снижения постиммунизационного ответа на ПКВ-13 [32]. Применение ППВ-23 больным СКВ за 4 нед до начала лечения БЛМ либо через 24 нед от момента первого его введения значимо не изменяло уровни поствакцинального ответа [33].

Таким образом, как подчеркивается в редакционной статье *Journal of Rheumatology*, «...безопасность и иммуногенность вакцин против пневмококка и вируса гриппа, о которых впервые сообщалось в конце 1970-х годов, теперь при СКВ подтверждена. Доказательства обострения болезни отсутствуют. У больных СКВ формируются протективные антитела, несмотря на активность болезни и применение иммуносупрессоров. Интересно, что гуморальный иммунный ответ на эти вакцины является антиген-специфическим и не зависит от продукции антител к ДНК, а индукция аутоиммунного феномена является редким событием» [34].

С учетом современных рекомендаций (EULAR, ACR и др.), иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами показана всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ (АВРЗ), поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей достаточно высок. Принимая во внимание выраженное ингибирующее влияние РТМ на постиммунизационный ответ, всем больным АВРЗ (в том числе СКВ), которым планируется терапия этим препаратом, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

Herpes zoster

Herpes zoster (HZ), или опоясывающий лишай, представляет собой серьезную проблему для здравоохранения в эпидемиологическом, клиническом и социальном аспектах. По сравнению с общей популяцией, все больные АВРЗ (включая СКВ) имеют повышенный риск развития HZ. Анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты HZ среди больных СКВ превышали таковые у здоровых лиц – 14,1 и 3,0 на 1000 пациенто-лет соответственно [35]. При проспективном анализе когорты больных СКВ риск развития HZ составил 1,7 (95% ДИ 1,08–2,71) [36]. J.M. Guthridge и соавт. [37] выполнили пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности вакцины против HZ у 10 больных СКВ с минимальной ак-

тивностью и у 10 здоровых лиц. Доля испытуемых с 50% нарастанием титров антител, определенных методом ELISPOT, после вакцинации была аналогичной в обеих группах. Серьезных НР (активация HZ, обострение СКВ) не наблюдали.

Иммунизация против HZ проводится живой аттенуированной вакциной, поэтому, по мнению экспертов АСIP, ее не следует применять у больных, находящихся в медикаментозной иммуносупрессии и получающих ГК в суточной дозе ≥ 20 мг в пересчете на преднизолон в течение ≥ 2 нед, или метотрексат ($>0,4$ мг/кг в неделю), или азатиоприн (>3 мг/кг в сутки) [38]. Однако эти дозы и схемы не валидированы и являются лишь отражением мнения экспертов.

Согласно рекомендациям EULAR, HZ-вакцинация целесообразна у больных с АВРЗ только при наличии антител к этому возбудителю (для исключения первичного заражения). Иммунизацию против HZ следует выполнять как минимум за 1 мес до начала терапии ГИБП и не ранее чем через 6 мес после ее окончания. Подчеркивается необходимость проведения крупных проспективных исследований с целью определения оптимальных интервалов времени для ревакцинации, а также дальнейшей оценки безопасности вакцины, особенно при лечении ГИБП. Большие надежды связывают с созданием инактивированных или субъединичных вакцин против HZ, что позволит повысить их безопасность [36, 39].

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются почти в 100% случаев рака шейки матки. После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27% женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ.

В систематическом обзоре A. Raposo и соавт. [40] показана нарастающая распространенность дисплазии и рака шейки матки в связи с ВПЧ-инфекцией, в частности среди больных СКВ.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3% соответственно; $p=0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией [41]. В работе L. Lugió и соавт. [42] риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95% ДИ 2,9–17,8; $p=0,0001$). Это свидетельствует о необходимости увеличения числа плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В ходе исследования «случай-контроль» (по 50 больных СКВ в каждой группе) изучали иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины. Через 12 мес после вакцинации показатели сероконверсии по отношению к наиболее значимым ВПЧ-серотипам (6, 11, 16, 18) в исследуемой и контрольной группах составили

82; 89; 95; 76 и 98; 98; 98; 80% соответственно. Лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом ассоциировалось с более низким иммунным ответом на вакцину. У 5% исследуемых лиц наблюдались местные поствакцинальные реакции. Частота обострений СКВ в течение периода наблюдения в обеих группах не различалась ($p=0,81$) [43].

В соответствии с имеющимися рекомендациями, вакцинация против ВПЧ показана всем пациенткам с СКВ вплоть до 25-летнего возраста [5, 44, 45].

Гепатит В

К. Kiguma и соавт. [46] наблюдали 28 больных СКВ (средний возраст — $34 \pm 7,7$ года) с индексом SLEDAI <4 и длительностью болезни $10,4 \pm 6,7$ года. Критериями включения были негативные результаты обследования на вирус гепатита В (HBV), суточная доза ГК <20 мг и отсутствие приема иммуносупрессоров. По окончании исследования после HBV-вакцинации адекватная сероконверсия была достигнута в 93% случаев. Значимых отрицательных изменений по SLEDAI не наблюдали.

В соответствии с рекомендациями EULAR, вакцинация против HBV-инфекции рекомендуется для всех больных АБПЗ (включая СКВ) в случаях: а) путешествия или проживания в районах, эндемичных по гепатиту В; б) повышенного риска контакта или верифицированного контакта с больным гепатитом В.

Столбняк

S. Kashef и соавт. [47] наблюдали 40 больных СКВ в возрасте от 7 лет до 21 года со средним значением SLEDAI 4,9 и 60 сопоставимых по возрасту и полу здоровых лиц, которые по достижении 6-летнего возраста получили полную схему вакцинации от столбняка. У всех участников исследования сывороточное содержание противостолбнячных антител превышало 0,1 МЕ/мл, при этом концентрации IgG, IgA и IgM находились в пределах нормальных величин. Какой-либо взаимосвязи между индексом SLEDAI и концентрацией противостолбнячных антител не выявлено. Авторы делают вывод, что начало заболевания в школьном возрасте и иммуносупрессивная терапия не влияют на развитие стойкого противостолбнячного иммунитета у больных СКВ детей. По данным D. Battafarano и соавт. [48], среди больных СКВ, получивших столбнячный анатоксин, протективные уровни антител достигались в 90% случаев. Взаимосвязь иммунизации и активности болезни отсутствовала.

В соответствии с мнением экспертов EULAR, больные СКВ, как и все пациенты с АБПЗ, должны получать столбнячный анатоксин в соответствии с рекомендациями для общей популяции. В случаях обширных и/или инфицированных ран у больных, получавших РТМ в течение последних 24 нед, следует назначить пассивную иммунизацию противостолбнячным иммуноглобулином.

Поливакцинация

У больных СКВ при развитии вторичного (функционального) гипоспленизма, обусловленного избыточным депонированием иммунных комплексов, существенно возрастает риск так называемой непреодолимой пост-

спленэктомической инфекции, при которой летальность достигает 70%. Поэтому, согласно рекомендациям EULAR, у данной категории пациентов рекомендуется применение вакцин против инфекций, обусловленных вирусами гриппа, пневмококком, гемофильной палочкой типа В и менингококком.

Безопасность вакцинации больных системной красной волчанкой

Наряду с вышеизложенными данными, вопросам безопасности вакцинации при СКВ было посвящено международное мультицентровое исследование «случай-контроль» выполненное в 2008–2012 гг. в Канаде и Франции. Из 105 больных СКВ, включенных в исследование, у 89 диагноз трактовали как определенный (≥ 4 критериев АСР, включая как минимум один иммунологический признак), у 15 — вероятный (три критерия АСР, в том числе один иммунологический признак). Контрольную группу составили 712 лиц, сопоставимых по полу, возрасту, региону проживания и дате включения в исследование. У 22 (21%) больных СКВ и 181 человека контрольной группы (25,45%) имел место как минимум один случай вакцинации (дифтерия, столбняк, полиомиелит, коклюш, грипп, гепатит В) в течение 24 мес до возникновения первых симптомов заболевания (для пациентов) или даты включения в исследование (для здоровых). Авторами не установлено какой-либо значимой ассоциации развития СКВ с вакцинацией, а также с другими возможными провоцирующими факторами, включая курение, употребление алкоголя и отягощенный семейный анамнез по аутоиммунным заболеваниям [49]. Выполненное этими же авторами аналогичное по дизайну исследование с участием 168 специализированных центров Франции не выявило значимого нарастания числа аутоиммунных заболеваний (включая СКВ) после ВПЧ-вакцинации [50].

Некоторые вакцины содержат адъювантные молекулы, применяемые для усиления иммунной реакции на вводимые антигены инфекционного агента. Адъюванты могут выступать в роли лигандов для Toll-подобных рецепторов и таким образом способствовать развитию иммунных реакций у лиц с врожденной предрасположенностью к аутоиммунным нарушениям. М. Pellegrini и соавт. [51] выполнили метаанализ, включавший 64 клинических исследования и посвященный изучению безопасности сезонных и пандемических гриппозных вакцин, содержащих адъювант М59. Среди лиц, получавших адъювантную гриппозную вакцину, чаще встречались типичные локальные и системные поствакцинальные реакции в течение первых 3 дней от момента вакцинации, по сравнению с когортой, в которой применяли вакцину без адъювантов (58,5 и 46,9% соответственно, ОР 1,34; 95% ДИ 1,28–1,4). В целом адъювантные вакцины продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, однако с клинической точки зрения более предпочтительна иммунизация без адъювантов. Эти данные, по всей вероятности, следует учитывать при выборе гриппозных (и иных) вакцин для иммунизации больных СКВ.

Заключение

Таким образом, на основании данных современной литературы можно констатировать следующее.

Больные СКВ более склонны к инфекционным осложнениям (предупреждаемым с помощью вакцинации), которые являются результатом иммунных нарушений, обусловленных самим заболеванием и/или применяемой терапией. Вакцинация у больных СКВ, по всей вероятности, является безопасной и не повышает риск обострения болезни, она представляется достаточно иммуногенной, что подтверждается наличием протективных уровней антител в сыворотке крови. Вакцинацию желательно проводить в неактивной фазе или при минимальной активности СКВ. Живые вакцины больным СКВ следует вводить с осторожностью, вопрос о целесообразности такой вакцинации решается в каждом конкретном случае.

Учитывая крайнюю актуальность данной проблемы, необходимы дальнейшие исследования по меньшей мере в трех направлениях: а) эпидемиология инфекционных

осложнений, предупреждаемых вакцинами, у больных СКВ; б) применение живых вакцин, особенно на фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии; в) влияние активности болезни на эффективность и безопасность вакцинации.

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. Юшук НД, Венгеров ЮА, редакторы. Инфекционные болезни: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1056 с. [Yushchuk ND, Vengerov YuA, editors. *Infekcionnye bolezni: Nacional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelance]. Moscow: GEHOTAR-Media; 2009. 1056 p. (In Russ.)].
2. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
3. Левицки А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF. Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.)].
4. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
5. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
6. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480
7. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684
8. Krasselt M, Baerwald C, Seifert O. Insufficient vaccination rates in patients with systemic lupus erythematosus in a German outpatient clinic. *Z Rheumatol*. 2017 Dec 13. doi: 10.1007/s00393-017-0410-5
9. Lawson EF, Trupin L, von Scheven E, et al. Reasons for failure to obtain influenza and pneumococcal vaccines among immunosuppressed individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):362.
10. Ditto MC, Batticiotto A, Gerardi MC, et al. Reasons Why Patients Failed Vaccinations Vs Influenza and Pneumococcus. Monocentric Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl 10):S396-7.
11. Wise K, Barbar-Smiley F, Lemle S, et al. Pre-Visit Planning Improves Pneumococcal Vaccination in Patients with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2017;69(Suppl 10):S2924-5.
12. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):155-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.005
13. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, et al. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):729-34. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-729
14. Brodman R, Gilfillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):735-40. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-735
15. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):790-2. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-790
16. Ristow SC, Douglas RG Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):786-9. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-786
17. Herron A, Dettliff G, Hixon B, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*. 1979;242(1):53-6. doi: 10.1001/jama.1979.03300010037025
18. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, et al. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1681-5.
19. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol*. 2002;21(5):369-72. doi: 10.1007/s100670200099
20. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2555-7.
21. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentric trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S83-9.
22. Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3637. doi: 10.1097/MD.0000000000003637
23. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
24. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Dec 2;6:37817. doi: 10.1038/srep37817

25. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus*. 2014;23(14):1512-6. doi: 10.1177/0961203314543918
26. Schurder J, Goulenok T, Jouenne R, et al. Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2017 May 18. pii: S1297-319X(17)30103-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.012
27. Pisoni C, Sarano J, Benchetrit G, et al. [Antipneumococcal vaccination in patient with systemic lupus erythematosus]. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(5):388-92.
28. Tarasova GM, Belov BS, Sergeeva MS, et al. Tolerability, efficacy and immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in sle patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1226. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2347
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9.
30. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2015. 24 с. [Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovej infekcii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Federal Clinical Recommendations]. Moscow; 2015. 24 p. (In Russ.).]
31. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017;35(37):4877-85. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094
32. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017 Sep;26(10):1072-81. doi: 10.1177/0961203317695465
33. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Dec;26(14):1483-90. doi: 10.1177/0961203317703495
34. Mercado U. Why have rheumatologists been reluctant to vaccinate patients with systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 2006;33(8):1469-71.
35. Curtis JR, Yang S, Chen L, et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2014;73Suppl 2:452. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5983
36. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(3):238-44. doi: 10.1177/0961203312470186
37. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1875-80. doi: 10.3899/jrheum.130170
38. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(33):729-31.
39. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):111-21. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.010
40. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2016 Jul-Sep;41(3):184-90.
41. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*. 2010;19(13):1485-91. doi: 10.1177/0961203310372952
42. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335-40. doi: 10.1007/s00296-012-2426-0
43. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201393
44. Moraes-Fontes MF, Antunes AM, Gruner H, Riso N. Vaccination of Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Portugal. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:2845617. doi: 10.1155/2016/2845617
45. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, et al. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2016;37(5):307-20. doi: 10.1016/j.revmed.2016.01.005
46. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4. doi: 10.1177/0961203307078225
47. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, et al. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol*. 2008 Sep;5(3):181-4. doi: IJIV5i3A7
48. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1828-34. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1828::AID-ART15>3.0.CO;2-T
49. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429
50. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, et al. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*. 2017 May;79:84-90. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.005
51. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine*. 2009;27(49):6959-65. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.101

Сердечная недостаточность при системной красной волчанке: факторы риска и особенности диагностики

Панафидина Т.А., Попкова Т.В.

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

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

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина; panafidina@inbox.ru

Contact: Tatiana Panafidina; panafidina@inbox.ru

Поступила 12.02.18

С увеличением продолжительности жизни пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) главными причинами летальности стали сердечно-сосудистые заболевания. Сердечная недостаточность (СН) является финалом сердечно-сосудистого континуума; декомпенсация этого состояния часто приводит к смертельному исходу. Исследований по изучению СН, ее частоты, факторов риска, особенностей диагностики у больных СКВ крайне мало. В статье подробно рассмотрены данные, посвященные определению, частоте, современной классификации и алгоритму диагностики СН, проведен сравнительный анализ факторов риска СН в общей популяции и среди пациентов с СКВ. Обсуждены трудности диагностики СН в этой категории больных и возможные способы их преодоления.

Ключевые слова: системная красная волчанка; сердечная недостаточность; факторы риска; NT-proBNP; эхокардиография.

Для ссылки: Панафидина ТА, Попкова ТВ. Сердечная недостаточность при системной красной волчанке: факторы риска и особенности диагностики. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):380-385.

HEART FAILURE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RISK FACTORS AND DIAGNOSTIC FEATURES

Panafidina T.A., Popkova T.V.

With increased survival in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), cardiovascular diseases have become the main causes of death. Heart failure (HF) is the final stage of the cardiovascular continuum; decompensation of this condition commonly results in death. Studies of HF, its frequency, risk factors, and diagnostic features in patients with SLE are extremely few. The paper details data on the definition, frequency, current classification, and the algorithm for the diagnosis of HF and comparatively analyzes the risk factors of the latter in the general population and among patients with SLE. HF diagnostic problems in this patient category and possible ways of their resolution are discussed.

Keywords: systemic lupus erythematosus; heart failure; risk factors; NT-proBNP; echocardiography.

For reference: Panafidina TA, Popkova TV. Heart failure in systemic lupus erythematosus: risk factors and diagnostic features. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):380-385 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-380-385

В последние десятилетия, с увеличением продолжительности жизни пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), главными причинами летальности стали сердечно-сосудистые заболевания (КВЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС), миокардит, эндокардит, перикардит, нарушения ритма и проводимости – основные проявления поражения сердца, встречающиеся у пациентов с СКВ. Обусловлены эти поражения как самой болезнью, так и высокой частотой традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ТФР) в этой категории больных. Сердечная недостаточность (СН) является финалом сердечно-сосудистого континуума, декомпенсация этого состояния часто приводит к смертельному исходу.

СН – это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadреналовой, кинин-калликреиновой, системы натрийуретических пептидов), с развитием вазоконстрик-

ции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней, а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей кровью и кислородом с их метаболическими потребностями [1].

По скорости развития различают острую (ОСН) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). ОСН – термин, используемый для описания быстрого начала или резкого ухудшения симптомов СН. Это опасное для жизни состояние, которое требует немедленной медицинской помощи и, как правило, срочной госпитализации. ОСН может проявляться как впервые (*de novo*), так и, чаще, в результате декомпенсации ХСН и может быть вызвана как первичной дисфункцией сердца, так и различными внешними факторами. К наиболее частым причинам ОСН относят острую дисфункцию миокарда (ишемической, воспалительной или токсической природы), острую клапанную недостаточность и тампонаду перикарда. Декомпенсация ХСН может развиваться без провоцирующих факторов, однако чаще она возникает на фоне инфекции, неконтролируемой гипертензии, нарушений ритма и несоблюдения диеты или лекарственной терапии [2].

ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки, хрипы в легких и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10%. За 16 лет доля пациентов с ХСН в Европейской части Российской Федерации увеличилась практически в 2 раза: с 4,9% (1998) до 8,8% (2014). При этом число пациентов с тяжелой ХСН (III–IV функциональный класс) возросло значительно: с 1,2% (1998) до 4,1% (2014) [1].

В общей популяции основными причинами развития ХСН в России являются артериальная гипертензия (АГ; 96%) и ИБС (70%), особенно их сочетание. Далее идут перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (15%), сахарный диабет (СД; 16%). К числу частых причин также относятся хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; 13%), хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий (13%), анемия (12%), инсульт (10%). Перенесенные миокардиты (4%), эндокардит, пороки сердца (1%), кардиомиопатии, токсическое поражение миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда), – менее распространенные причины формирования ХСН [3].

У пациентов с СКВ частота собственно КВЗ (ИБС, ИМ, инсульт, поражение периферических сосудов) и ТФР (АГ, СД, дислипидемия, ожирение) выше, чем в общей популяции [4–12]. Кроме высокого риска ИБС и АГ, у пациентов с СКВ чаще встречаются состояния, потенциально опасные в отношении развития СН: анемия, хроническая болезнь почек (ХБП), заболевания щитовидной железы, поражения клапанов, нарушения ритма и проводимости сердца, легочная гипертензия [12]. Логично предположить, что частота самой СН в этой группе больных должна быть выше.

Исследований, посвященных изучению СН, ее частоты, факторов риска, особенностям диагностики у больных СКВ, крайне мало.

Около двух десятилетий назад, в 1999 г., М.М. Ward [13] определил относительный риск госпитализации, обусловленной СН, у женщин с СКВ по сравнению с женщинами из общей популяции. Сравнимые группы были разделены по возрасту: 18–44, 45–64 года и ≥65 лет. Риск госпитализации по причине СН среди пациенток с СКВ всех возрастов был выше, чем в общей популяции. Примечательно, что в возрасте 18–44 лет частота госпитализации больных СКВ, обусловленной СН, была выше, чем у женщин этой возрастной группы, не имеющих диагноза СКВ: отношение шансов (ОШ) 3,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–5,19. С возрастом ОШ снижалось до 1,39 (95% ДИ 1,05–1,73) в 45–64 года и до 1,25 (95% ДИ 1,01–1,49) у пациенток 65 лет и старше [13].

М.В. Ugowitz и соавт. [14] в проспективном многоцентровом мультинациональном исследовании (2000–2008) описали 97 кардиоваску-

лярных событий у 72 пациентов с СКВ (из 1249 включенных в исследование). Доля СН составила 25% из выявленных КВЗ (24 из 97 случаев). Обращает на себя внимание тот факт, что основной причиной СН (в 50% случаев) была высокая активность СКВ, на втором месте (21%) – ИБС и у 29% больных выявлены другие этиологические факторы. Таким образом, нарастание частоты СН при СКВ может быть связано не только с ранним развитием атеросклероза, повышенной частотой КВЗ и ТФР, но и с самой СКВ, ее активностью, специфической терапией.

В настоящее время точные механизмы, приводящие к повышенной частоте СН при СКВ, пока не ясны. Предполагается, что аутоиммунный ответ в сочетании с хроническим воспалением, определенные клинические проявления СКВ, усиленный атеросклероз и иммуносупрессивная терапия, совместно или независимо друг от друга, могут повышать риск развития СН (рис. 1) [15].

Относительно недавно (в феврале 2017 г.) было опубликовано первое масштабное исследование, посвященное частоте и факторам риска СН у пациентов с СКВ [12]. Это ретроспективное наблюдение, включающее более 45 млн человек, обследованных в клиниках США с 1999 г. по апрель 2016 г. по разным причинам. Диагноз СКВ был поставлен 95 400 пациентам (0,21%). СН у больных СКВ встречалась чаще, чем в контрольной группе (пациенты, не имеющие СКВ): 0,97 и 0,22% соответственно, относительный риск развития СН был превышен в 4,6 раза (95% ДИ 4,3–4,9). Среди мужчин с СКВ он имел большее значение, чем у женщин: 6,3 (95% ДИ 6,0–6,7) и 5,0 (95% ДИ 4,8–5,1) соответственно. Независимо от пола у пациентов с СКВ абсолютный риск развития СН нарастал с возрастом, в то время как максимальное значение относительного риска выявлено у молодых больных, и с возрастом оно, наоборот, снижалось: с 65,2 у мужчин 20–24 лет до 17,8 к 35–39 годам, у женщин – с 49,5 (20–24 года) до 15,8 (35–39 лет). С помощью многофакторного анализа были определены факторы риска СН у больных СКВ – это АГ, поражение клапанов сердца, собственно СКВ, ИБС, ХБП, анемия, ИМ, возраст ≥65 лет, мужской пол. Выявлены определенные различия в распределении факторов риска СН по их значимости у пациентов с СКВ в сравнении с общей популяцией (табл. 1).

Клинически СН определяется как синдром, проявления которого (одышка, отеки лодыжек, усталость, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, плевральный выпот, асцит) обусловлены нарушением

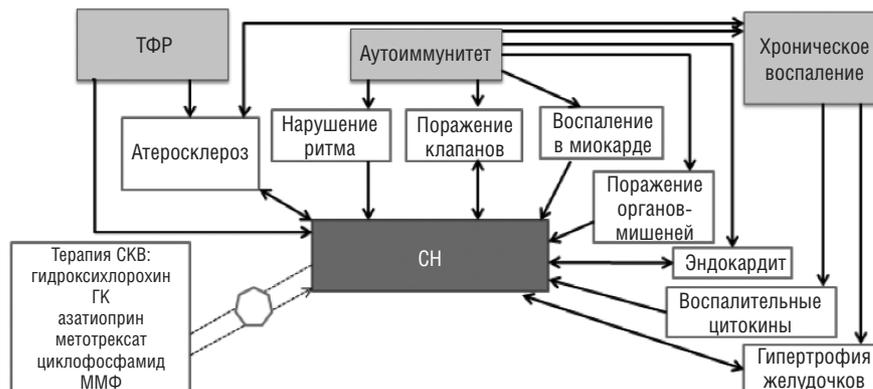


Рис. 1. Механизм развития СН при СКВ [15]. ГК – глюкокортикоиды, ММФ – микофенолата мофетил

структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки. Симптомы зачастую являются неспецифичными и не позволяют дифференцировать СН с другими заболеваниями. Проявления, обусловленные задержкой натрия и воды (например, периферические отеки), быстро регрессируют на фоне диуретической терапии. Более специфичные признаки, такие как повышение венозного давления в яремной вене или смещение верхушечного толчка, сложнее выявить, и они менее воспроизводимы (табл. 2) [2].

Схожесть большинства признаков СН с проявлениями СКВ, особенно с поражением почек, серозных оболочек, легких, представляет главную проблему диагностики СН в этой категории больных.

К первоначальным методам исследования для верификации диагноза СН, согласно современным рекомендациям кардиологов, относятся: определение концентрации натрийуретических пептидов (НП), проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) [2].

НП являются антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышают натрийурез и диурез, вызывают у больного вазодилатацию, снижают пред- и постнагрузку на сердце, артериальное давление, подавляют синтез и высвобождение эндотелина, тормозят рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, инги-

Таблица 1 Распределение по значимости факторов риска развития СН в общей популяции и у пациентов с СКВ [3, 12]

№	Общая популяция	Пациенты с СКВ
1	АГ	АГ
2	ИБС	Поражение клапанов
3	ИМ	СКВ
4	СД	ИБС
5	ХОБЛ	ХБП
6	Фибрилляция предсердий	Анемия
7	Анемия	ИМ

Примечание. На первом месте по-прежнему остается АГ, затем следует поражение клапанов сердца, и впервые СКВ определена как независимый фактор риска СН наряду с ИБС, ХБП и анемией.

Таблица 2 Симптомы СН [2]

Типичные жалобы	Менее типичные жалобы	Специфичные признаки	Менее специфичные признаки
Одышка	Ночной кашель	Повышение давления в яремных венах	Увеличение массы тела (>2 кг в неделю)
Ортопноэ	Свистящее дыхание	Третий сердечный тон (ритм галопа)	Кахексия
Снижение толерантности к нагрузке	Потеря аппетита	Латеральное смещение верхушечного толчка	Застойные хрипы в легких
Усталость	Депрессия		Плевральный выпот
Утомляемость	Сердцебиение		Тахипноэ
Отеки лодыжек	Головокружение		Сердечные шумы
	Обмороки		Тахикардия
			Периферические отеки
			Гепатомегалия
			Асцит
			Олигурия
			Низкое пульсовое давление

бируют пролиферацию кардиальных фибробластов [16–18]. Наибольшую клиническую значимость в качестве биомаркеров СН представляют мозговой НП В-типа (brain natriuretic peptide, BNP) [19] и N-концевой фрагмент (N-terminal fragment) молекулы предшественника BNP (proBNP) – NT-proBNP, гормональная активность у которого не обнаружена [20]. BNP синтезируется в кардиальных миоцитах и фибробластах как препрогормон в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления. Другим источником может являться интима коронарных артерий под воздействием ишемии [21, 22]. В настоящее время определение BNP и NT-proBNP используют для скрининга СН, оценки ее тяжести и прогноза, а также мониторинга эффективности проводимой терапии. У пациентов вне обострения верхняя граница нормальных значений для BNP составляет 35 пг/мл, а для NT-proBNP – 125 пг/мл, при подозрении на ОСН максимально допустимые значения границ составляют 100 и 300 пг/мл соответственно [2].

Существуют единичные работы, посвященные изучению уровня BNP/NT-proBNP при аутоиммунных воспалительных заболеваниях, в частности при СКВ [23–25]. Во всех этих исследованиях медиана концентрации BNP/NT-proBNP, несмотря на отсутствие СН, оказалась выше у пациентов с СКВ, чем в контрольной группе. При этом ее значение было ниже предельных границ, т. е. 35 и 125 пг/мл соответственно для каждого биомаркера, и корреляции с активностью СКВ не обнаружено. В исследовании С.Р. Chung и соавт. [24] у больных СКВ продемонстрирована корреляция концентрации NT-proBNP со значением индекса повреждения (SLICC/DI) и длительностью СКВ, при этом ассоциации данного показателя с ТФР, маркерами воспаления [повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6)], коронарным атеросклерозом, повышением ригидности артерий не выявлено. D. Goldenberg и соавт. [23] предполагают, что повышенная концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ является маркером дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ), а не поражения сосудов или воспалительной активности. Концентрация NT-proBNP положительно коррелировала с содержанием креатинина, значением SLICC/DI, отрицательно – с индексом массы тела и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ); ассоциации с атеросклеротическими бляшками и повышением ригидности артерий не обнаружено.

В исследовании O. Karadag и соавт. [25] оценивалась ассоциация BNP с различными показателями трансторакальной ЭхоКГ. Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) чаще выявлялась у больных СКВ, чем в контроле, уровень BNP положительно коррелировал с диаметром левого предсердия (ЛП), корреляции с другими показателями ЭхоКГ, как и с СОЭ, СРБ, активностью СКВ по шкале SLEDAI, суммарной дозой глюкокортикоидов, обнаружено не было. Вывод исследователей: несмотря на отсутствие клинических проявлений ИБС у пациентов с СКВ, уровень BNP может рефлекторно повышаться

в ответ на субклиническую ишемию кардиомиоцитов. В приведенных исследованиях концентрация BNP/NT-proBNP определялась только у больных СКВ, получающих патогенетическую терапию. Ранее нами была опубликована работа, целью которой являлась оценка концентрации NT-proBNP у пациентов с СКВ, не имеющих КВЗ, и до назначения иммуносупрессивной терапии [26]. Концентрация NT-proBNP у пациентов с СКВ была значительно выше, чем в группе контроля: соответственно 161 и 55 пг/мл ($p < 0,001$), повышенный уровень NT-proBNP (> 125 пг/мл) обнаружен у 64% больных СКВ. Было впервые определено превышение нормальных значений NT-proBNP у нелеченых пациентов с СКВ при отсутствии клинических признаков СН. Повышенная концентрация NT-proBNP ассоциировалась с иммунологическими показателями активности СКВ [повышением уровня антител к кардиолипину (АКЛ) класса IgG, антител к двуспиральной ДНК (антидсДНК), антинуклеарных антител (АНА), гипокомплементемией по C4-компоненту], маркерами, отражающими нарушение функции почек [увеличение содержания креатинина, мочевой кислоты, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)], в то же время ассоциации уровня NT-proBNP с какими-либо определенными клиническим проявлениями СКВ и ТФР не выявлено. Обнаруженная отрицательная корреляция значений NT-proBNP с ФВЛЖ и его положительная корреляция с конечным систолическим размером ЛЖ и средним давлением в легочной артерии (СДЛА) частично согласуются с данными D. Goldenberg и соавт. [23]. Обращает на себя внимание тот факт, что ДДЛЖ встречалась только у пациентов с концентрацией NT-proBNP > 125 пг/мл, медиана концентрации NT-proBNP у 5 пациентов с выявленной ДДЛЖ значительно превышала нормальные значения и составила 799,2 [276,6; 1777,0] пг/мл. В отличие от других исследований, выявленная нами ассоциация повышенной концентрации NT-proBNP с иммунологическими показателями активности СКВ может быть обусловлена отсутствием патогенетической терапии. Возможно, при СКВ имеет место субклиническая дисфункция миокарда (о чем свидетельствует значимое повышение уровня NT-proBNP при ДДЛЖ) на фоне поражения почек и/или обусловленная аутоиммунным поражением собственно кардиомиоцитов.

Согласно рекомендациям кардиологов, определение в плазме крови НП может быть использовано в качестве начального диагностического теста, особенно в случае подозрения на ХСН, когда немедленная ЭхоКГ не доступна. Разработан диагностический алгоритм для выявления ХСН (рис. 2) [2].

Согласно этому алгоритму, для пациентов без острой симптоматики, первично поступающих в стационар, рекомендуется оценивать вероятность СН на основе анамнеза заболевания (ИБС, АГ, использование диуретиков), предъявляемых жалоб (одышка и др.), данных физикального обследования (двусторонние отеки, повышение венозного давления в яремной вене, смещение верхушеч-

ного толчка), также по результатам ЭКГ в покое. Если все перечисленные признаки отсутствуют, то диагноз СН маловероятен. Если хотя бы по одному пункту наблюдается отклонение, необходимо измерить концентрацию НП. Повышение уровня НП помогает установить первоначальный рабочий диагноз ХСН, выявляя тех, кто нуждается в дальнейшем обследовании сердца. У пациентов со значением НП ниже нормального проведения ЭхоКГ не требуется, так как у больных с нормальной концентрацией НП вероятность развития СН невысока. Поэтому определение НП рекомендуется для исключения СН, но не для постановки диагноза. Аномальная ЭКГ увеличивает вероятность диагноза СН, но имеет низкую специфичность. Некоторые изменения и находки на ЭКГ могут предоставить информацию об этиологии (например, ИМ), а также определить показания для терапии (антикоагулянты при фибрилляции предсердий). Как правило, СН не наблюдается у пациентов с нормальными результатами ЭКГ (чувствительность – 89%) [27], поэтому ЭКГ рекомендуется также для исключения СН. ЭхоКГ является наиболее полезным и широко доступным методом диагностики у пациентов с подозрением на СН. Она позволяет получить информацию об объеме камер сердца, систолической и диастолической функции желудочков, толщине стенок, функционировании клапанов и СДЛА, что имеет решающее значение в диагностике и определении соответствующего лечения.

При использовании данного алгоритма диагностики ХСН у пациентов с СКВ необходимо учитывать описанные выше особенности факторов риска и схожести симптомов этих заболеваний. Во-первых, при оценке вероятности СН, помимо АГ и ИБС, следует учитывать поражение клапанов, ХБП, анемию. Во-вторых, значения BNP/NT-proBNP у нелеченых больных СКВ могут быть выше нормальных уровней и в отсутствие СН. Возможно, в данной категории больных следует использовать пороговые уровни BNP/NT-proBNP, применяемые в диагностике ОСН: 100 и 300 пг/мл соответственно для каждого биомаркера. В-третьих, в реальной клинической практике проведение ЭхоКГ является более рутинным и доступным методом, чем определение концентрации НП. Вероятно, у пациентов с СКВ целесообразнее поменять очередность

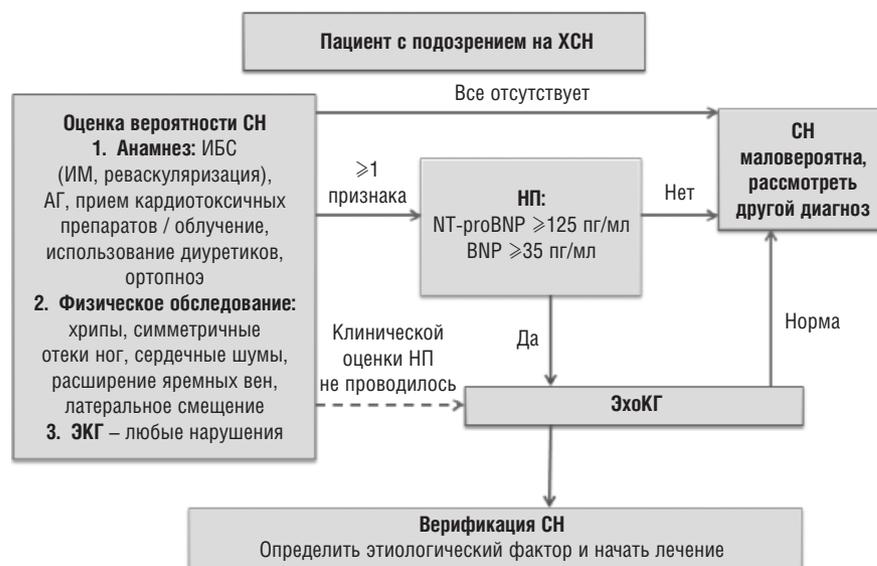


Рис. 2. Диагностический алгоритм при СН с неострым началом [2]

Таблица 3 Классификация СН по величине ФВЛЖ [2]

		Тип СН		
		с низкой ФВЛЖ	со средней ФВЛЖ	с сохраненной ФВЛЖ
К	1	Клинические признаки*	Клинические признаки*	Клинические признаки*
Р	2	ФВЛЖ <40%	ФВЛЖ 40–49%	ФВЛЖ ≥50%
И	3	–	1. ↑ BNP >35 пг/мл, ↑ NT-proBNP >125 пг/мл	1. ↑ BNP >35 пг/мл, ↑ NT-proBNP >125 пг/мл
Т			2. Как минимум один	2. Как минимум один
Е			из дополнительных критериев:	из дополнительных критериев:
Р			• структурные изменения	• структурные изменения
И			сердца (ГЛЖ и/или ДЛП)	сердца (ГЛЖ и/или ДЛП)
И			• ДДЛЖ	• ДДЛЖ

Примечание. * – объективные признаки могут отсутствовать на ранних стадиях СН и у пациентов, леченных диуретиками. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДЛП – дилатация левого предсердия.

этих исследований в диагностическом алгоритме ХСН, т. е. только при выявлении структурных изменений сердца и/или дисфункции желудочков следует определять концентрацию НП.

Трансторакальная ЭхоКГ применяется не только для диагностики определенных клинических проявлений СКВ, СН, но и для определения варианта СН по значению ФВЛЖ. Существует несколько типов классификации СН: по стадиям, функциональному классу и по величине ФВЛЖ. В большинстве посвященных СН клинических исследований, опубликованных после 1990 г., используется классификация, основанная именно на значениях ФВЛЖ. Разделение пациентов с СН по ФВЛЖ наиболее информативно в связи с различными причинами, лежащими в основе этого заболевания, и необходимостью дифференцированного подхода в лечении [2, 28]. У пациентов, которые среди клинических проявлений СКВ имеют общие с СН симптомы, этот вид классификации также является самым приемлемым (табл. 3).

У пациентов с СКВ преобладает СН с сохраненной ФВЛЖ. Однако повышенная частота ИБС и ИМ при СКВ (ишемическая кардиомиопатия), а также редко встречающиеся миокардит и медикаментозное токсическое поражение сердца (дилатационная кардиомиопатия) приводят к развитию СН с низкой ФВЛЖ, но встречается она реже [15].

Текущее определение СН основано, в первую очередь, на явных клинических симптомах. До того как кли-

нические проявления станут очевидными, у пациентов уже имеются структурные и функциональные отклонения. Ранними или субклиническими предикторами СН являются показатели дисфункции миокарда (систолическая и диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ) и гипертрофия ЛЖ, часть из них относится к дополнительным классификационным критериям СН. По данным ЭхоКГ частота гипертрофии миокарда ЛЖ у больных СКВ составляет около 20% [29, 30], систолической дисфункции миокарда ЛЖ – 4–16%, диастолической – 8–12% [29, 31]. При использовании

магнитно-резонансной томографии сердца субклинические проявления СН встречаются у 61% пациентов с СКВ [32]. Выявление, мониторинг и лечение на стадии субклинических проявлений снижают смертность пациентов от СН и в общей популяции, и при СКВ.

Резюмируя наш обзор, следует подчеркнуть, что в реальной клинической практике ревматологу необходимо учитывать повышенную частоту развития СН у пациентов с СКВ, особенно в молодом возрасте и с высокой активностью болезни. При этом следует помнить факторы риска, наиболее часто приводящие к СН в этой группе больных, обращать внимание на определенные показатели ЭхоКГ (систолическая и диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, гипертрофия ЛЖ, поражение клапанов). Наличие структурных и функциональных субклинических предикторов СН является показанием для измерения концентрации НП и динамического кардиологического контроля.

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. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3-40 [Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Serdechnaya Nedostatochnost' = Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):7-81 [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. Фомин ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
4. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992 Nov;93(5):513-9. PMID:1442853. doi: 10.1016/0002-9343(92)90578-Y
5. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep;71(5):291-302. PMID:1522805. doi: 10.1097/00005792-199209000-00004
6. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):408-15. PMID: 9048514. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122

7. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2407-15. doi: 10.1056/NEJMoa035611
8. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*. 2007;16(9):731-5. doi: 10.1177/0961203307081113
9. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002. Epub 2013 Feb 17.
10. Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):680-7. doi: 10.3899/jrheum.130874. Epub 2014 Feb 15.
11. Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, et al; EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology). Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study in Spain From the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(29):e1183. doi: 10.1097/MD.0000000000001183
12. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, et al. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017 Feb;103(3):227-33. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309561. Epub 2016 Sep 9.
13. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):338-46. doi: 10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U
14. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, et al; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):881-7. doi: 10.1002/acr.20122
15. Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Sep 6. pii: S1050-1738(17)30144-5. doi: 10.1016/j.tcm.2017.08.015 [Epub ahead of print].
16. Сальников АС, Руквишников МЮ, Сорокина НН, Офицеров ВИ. Пептид NT-проBNP – маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTпроBNP – ИФА – Бест». Новости «Вектор-Бест». Информационный бюллетень. 2011;1(59) [Sal'nikov AS, Rukavishnikov MYu, Sorokina NN, Ofitserov VI. The peptide NT-proBNP is a marker of cardiovascular pathology. A new set of reagents «NTproBNP – IFA-Best». *Novosti «Vektor-Best»*. *Informatsionnyy byulleten'*. 2011;1(59) (In Russ.)].
17. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem*. 2001 Mar;38(Pt 2):83-93. doi: 10.1258/0004563011900317
18. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):113-29. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.001
19. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988 Mar 3;332(6159):78-81. doi: 10.1038/332078a0
20. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM, et al. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006 Feb;27(1):47-72. Epub 2005 Nov 16. doi: 10.1210/er.2005-0014
21. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*. 2003 Jun;17(9):1105-7. Epub 2003 Apr 22. doi: 10.1096/fj.02-0796fje
22. Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, et al. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary arteries. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(6):799-809. doi: 10.1177/002215540205000606
23. Goldenberg D, Miller E, Perna M, et al. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with cardiac disease, but not with vascular disease, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):316-7. doi: 10.1002/art.33374
24. Chung CP, Solus JF, Oeser A, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Systemic Lupus Erythematosus: Relationship with Inflammation, Augmentation Index and Coronary Calcification. *J Rheumatol*. 2008 Jul; 35(7):1314-9. Epub 2008 Jun 1. PMID:2754266
25. Karadag O, Calguneri M, Yavuz B, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels in female systemic lupus erythematosus patients: what is the clinical significance? *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1701-4. Epub 2007 Feb 21. doi: 10.1007/s10067-007-0575-4
26. Панафидина ТА, Сохова МА, Попкова ТВ и др. Клиническое значение N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с системной красной волчанкой, не получающих патогенетическую терапию. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):376-81 [Panafidina TA, Sokhova MA, Popkova TV, et al. Clinical significance of N-terminal fragment of natriuretic peptide in patients with systemic lupus erythematosus who do not receive pathogenetic therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):376-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-376-381
27. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009 Jul;13(32):1-207, iii. doi: 10.3310/hta13320
28. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014 Apr;2(2):97-112. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.006
29. Mohammed AG, Alghamdi AA, Aljahlan MA, Al-Homood IA. Echocardiographic findings in asymptomatic systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):563-8. doi: 10.1007/s10067-016-3486-4. Epub 2016 Nov 19.
30. Ong ML, Veerapen K, Chambers JB, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: prevalence and relationship to disease activity. *Int J Cardiol*. 1992 Jan;34(1):69-74. doi: 10.1016/0167-5273(92)90084-G
31. De Godoy MF, de Oliveira CM, Fabri VA, et al. Long-term cardiac changes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes*. 2013 May 1;6:171. doi: 10.1186/1756-0500-6-171
32. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in sub-clinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):295-301. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000151. Epub 2013 Feb 12.

Коксит как проявление паранеопластического синдрома

Смирнова Л.А., Симонова О.В., Сухих Е.Н., Немцов Б.Ф.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия
610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112

Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia
112, Karl Marx St., Kirov 610027

Контакты: Людмила Анатольевна Смирнова;
estola70@mail.ru

Contact: Lyudmila Smirnova;
estola70@mail.ru

Поступила 12.11.17

Приводится описание клинического случая поздней диагностики злокачественной опухоли легких с развитием метастатического поражения костей скелета, внутригрудных лимфатических узлов. Поводом для обращения пациента послужили боли в правом тазобедренном суставе, диагностирован коксит. Наличие похудания, выраженных воспалительных изменений в крови, длительный анамнез курильщика нацеливали на проведение онкопоиска. Проведение дополнительного исследования – мультиспиральной компьютерной томографии легких и костей таза – позволило установить диагноз.

Ключевые слова: паранеопластический синдром; ревматические проявления; злокачественные опухоли; коксит.

Для ссылки: Смирнова ЛА, Симонова ОВ, Сухих ЕН, Немцов БФ. Коксит как проявление паранеопластического синдрома. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):386–388.

COXITIS AS A MANIFESTATION OF PARANEOPLASTIC SYNDROME

Smirnova L.A., Simonova O.V., Sukhikh E.N., Nemtsov B.F.

The paper describes a clinical case of late diagnosis of malignant lung tumor with the development of skeletal and intracranial lymph node metastatic lesions. Right hip joint pain was the reason for seeking medical advice; coxitis was diagnosed. Weight loss, obvious blood inflammatory changes, and a long-term smoking history aim to find cancer. Further examination as multislice spiral computed tomography of the lungs and pelvic bones could establish a diagnosis.

Keywords: paraneoplastic syndrome; rheumatic manifestations; malignant tumors; coxitis.

For reference: Smirnova LA, Simonova OV, Sukhikh EN, Nemtsov BF. Coxitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):386–388 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-386-388

Проблема паранеопластического синдрома (ПНС) вызывает интерес врачей разных специальностей. ПНС, являясь следствием злокачественного новообразования (ЗН), обусловлен неспецифическими реакциями на опухоль (первичную или метастатическую), не связанными непосредственно с ростом опухоли, развивающимися как на клинической, так и на доклинической стадии опухолевого процесса [1, 2]. Многообразие ревматических проявлений ПНС, включая суставные и периартикулярные нарушения, кожные и мышечные изменения, маскирующие доклиническую стадию ЗН, ведет к несвоевременной диагностике опухоли и необратимым последствиям.

В литературе описаны различные проявления ПНС. Это дерматомиозит [3], системные васкулиты [4], ревматическая полимиалгия [5], псевдосклеродермические синдромы [6]. Среди ревматических проявлений ПНС наиболее часто наблюдается суставной синдром. Он характеризуется вариабельной клинической симптоматикой и может проявляться как артралгиями, так и моно-, олиго- и полиартритом, в том числе ревматоидоподобным. В литературе чаще описывается опухоль-ассоциированный артрит, протекающий аналогично ревматоидному артриту, иногда с атипичным началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и ревматоидного фактора [7].

Представленный клинический случай демонстрирует поражение крупного сустава в рамках ПНС.

Больной Х., 62 лет, поступил в ревматологическое отделение для уточнения диагноза с жалобами на боль в правом тазобедренном суставе преимущественно нагрузочного характера (иногда боль беспокоила ночью), снижение массы тела на 5 кг за 2 мес при плохом аппетите, осиплость голоса. Боли отмечались в течение 2 мес и постепенно нарастали. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты без значительного улучшения. Осиплость голоса беспокоила в течение месяца. В анамнезе жизни – хронический посттравматический остеомиелит нижней трети правой большеберцовой кости, хронический вирусный гепатит С. Длительность курения – 34 года по одной пачке в день. При осмотре отмечалась болезненность паховой области справа при пальпации, а также при сгибании правого тазобедренного сустава. Диагноз направившего учреждения: правосторонний коксартроз, II стадия.

При поступлении обращала на себя внимание выраженность болевого синдрома. Выявлено повышение и нарастание в динамике СОЭ до 66 мм/ч, уровня С-реактивного белка до 47 мг/л. Отклонений в общих анализах крови и мочи не выявлено. Обнаружены антитела IgM к вирусу гепатита С. При ультразвуко-

вом исследовании (УЗИ) тазобедренных суставов выявлен правосторонний коксит. Обследован фтизиоостеологом, проведены диаскинтест, рентгенография суставов (признаки двустороннего коксартроза I–II стадии). Данных, свидетельствующих о специфическом процессе, не получено. На рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля удовлетворительной прозрачности, без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок усилен в прикорневых отделах справа за счет тяжистости. Корни структурны, не расширены. Диафрагма расположена обычно, синусы свободны. Проведена фиброгастроудоденоскопия, отмечались признаки хронического гастрита, дуоденита. УЗИ органов брюшной полости выявило образование правого надпочечника размером 24 мм, увеличение лимфатических узлов (позади головки поджелудочной железы несколько гипозоженных образований, наибольшее – 25×9 мм, около шейки желчного пузыря гипозоженное образование размером 15 мм), мочевого пузыря, простаты – диффузную гипертрофию предстательной железы. УЗИ щитовидной железы патологии не выявило.

По поводу сопутствующей патологии пациент осмотрен специалистами. По заключению травматолога, у больного хронический посттравматический остеомиелит правой большеберцовой кости в нижней трети, ремиссия. Данных, свидетельствующих о гнойном артрите правого тазобедренного сустава, нет. Заключение инфекциониста: хронический гепатит С, активность минимальная. Осмотрен абдоминальным хирургом. Диагноз: гормон-непродуцирующая инциденталомы правого надпочечника. Единичная лимфаденопатия забрюшинного пространства. Хирургической коррекции не требует.

Учитывая наличие коксита справа, несоответствие клинической и рентгенологической картины, нарастающие острофазовые показатели крови, проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) костей таза. Были выявлены очаги остеолитической деструкции – в проекции тела подвздошной кости справа участок разрежения костной структуры 44×32 мм, частично разрушающий крышу вертлужной впадины тазобедренного сустава, слева в проекции боковой массы крестца с распространением на тело S_{II} – аналогичный участок без четких контуров сечением 46×36 мм (рис. 1, 2).

По поводу осиплости проконсультирован оториноларингологом. Поставлен диагноз: парез левой половины гортани. Рекомендована МСКТ средостения. Поскольку первичный очаг поражения не был найден, проведена МСКТ ор-

ганов грудной клетки. В S_{I+II} верхней доли слева определяется участок уплотнения легочной паренхимы неправильной округлой формы, с нечеткими, неровными «лучистыми» контурами, связанный с костальной плеврой, размером 20×18×28 мм (рис. 3). Корни легких не расширены, структурны. Трахея, главные, долевые бронхи проходимы, не смещены, ширина просвета их сохранена. Определяются лимфатические узлы паратрахеальной, трахеобронхиальной группы размером до 11,5 мм. Фибробронхоскопия выявила в устье верхнедолевого бронха слева полиповидное образование конусовидной формы размером 0,3×0,4 см. Проведена биопсия. Заключение патогистологического исследования № 23448-9: плоскоклеточный рак с тенденцией к орогованию.

Выставлен клинический диагноз.

Основной: центральный рак верхней доли левого легкого, T2bN1M1, IV стадия. I клиническая группа. Метастазы во внутригрудные лимфатические узлы и кости скелета. Парез гортани. Правосторонний коксит.

Сопутствующий: гормон-непродуцирующая инциденталомы правого надпочечника. Единичная лимфаденопатия забрюшинного пространства. Хронический посттравматический остеомиелит нижней трети правой большеберцовой кости, свищевая форма, ремиссия. Хронический вирусный гепатит С, минимальная активность.

Проконсультирован торакальным хирургом; учитывая распространенность процесса, оперативное лечение не показано, рекомендована консультация химиотерапевта.

Известно, что ПНС может предшествовать клинической манифестации опухоли, существовать одновременно с ней или даже появляться спустя некоторое время после обнаружения злокачественной опухоли.

Данный клинический пример демонстрирует позднюю диагностику опухолевого процесса на стадии метастатического поражения костей таза, внутригрудных лимфатических узлов, обусловившего парез гортани. Обращает на себя внимание отсутствие очаговых изменений на рентгенограмме легких и костей таза, и только МСКТ позволила диагностировать первичную локализацию опухолевого процесса и наличие метастазов. Клиническая картина и болевой синдром при поступлении были обусловлены поражением костей таза, развитием реактивного коксита. Выявленные на рентгенограмме признаки коксартроза I–II стадии носили



Рис. 1. МСКТ костей таза, аксиальная плоскость (описание в тексте)



Рис. 2. МСКТ костей таза, фронтальная плоскость (описание в тексте)



Рис. 3. МСКТ легких, фронтальная плоскость (описание в тексте)

двусторонний характер, не сопровождались болевым синдромом в левом тазобедренном суставе и, учитывая возраст пациента, попадают в категорию рентгенологической находки. Клиническими особенностями течения описанного случая, нацеливавшими на проведение онкопоиска, явились выраженность болевого синдрома, несоответствие рентгенологических данных наличию выраженных лабораторных признаков воспаления, охриплость голоса, снижение массы тела, длительный стаж курильщика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):317-26. doi: 10.1002/art.38928
2. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 661-74 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 661-74 (In Russ.)].
3. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):825-31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04140.x
4. Pertusci E, Liot F, Launay-Russ E, et al. Adult Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(6):360-7. doi: 10.1053/sarh.2000.6988
5. Bachmann M, Vetter W. Pitfalls in diagnosis of polymyalgia rheumatica temporal arteritis. *Schweiz Rundseh Med Prax.* 2000;89(20):879-84.
6. Booton R, Jeffrey R, Prahue PN. Systemic sclerosis and scleroderma renal crisis in association with carcinoma of the breast. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(5):937-41. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70054-5
7. Гусева НГ. Проблема ассоциации ревматических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты). Научно-практическая ревматология. 2004;42(4):60-7 [Guseva NG. Problem of rheumatic and oncological diseases association (pathogenetic and clinical aspects). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(4):60-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-805

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.

**Ответы на вопросы
к статье Ю.В. Муравьева
«Внесуставные проявления
ревматоидного артрита»**

(с. 362):

1 - Д

2 - В

3 - Г

4 - Д

5 - Д

Определение термина «ревматология»: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR?

Эрдес Ш.Ф.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes; 123456_57@mail.ru

Поступила 22.03.18

Обсуждается публикация, которая появилась в марте 2018 г. в on-line first журнала *Annals of the Rheumatic Diseases*, – «Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR)» («Описание общепотребительным языком терминов “ревматические и скелетно-мышечные заболевания” (PCMЗ) для использования при общении с людьми, не имеющими отношения к медицине, представителями средств массовой информации, лицами, оказывающими медицинские услуги, и другими заинтересованными сторонами, одобренное Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR)»). Показано, что, с одной стороны, разработка определения носит позитивный характер, но с другой – размывает грани ревматологии за счет внесения нозологий, абсолютно не относящихся к нашей профессии.

Ключевые слова: ревматология; ревматические заболевания; определение специальности; ревматические и скелетно-мышечные заболевания.

Для ссылки: Эрдес ШФ. Определение термина «ревматология»: нужно ли это нам и как на это смотрят EULAR и ACR? Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):389-390.

DEFINITION OF THE TERM «RHEUMATOLOGY»: DO WE NEED THIS AND HOW DO THE EULAR AND THE ACR LOOK AT THIS?

Erdes Sh.F.

The paper discusses the article «Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR)» that appeared in the on-line first journal *Annals of the Rheumatic Diseases* in March 2018. It is shown that, on the one hand, the development of the definition is positive, but, on the other, blurs the verges of rheumatology due to the introduction of nosological entities that are absolutely unrelated to our profession.

Keywords: rheumatology; rheumatic diseases; definition of specialty; rheumatic and musculoskeletal diseases.

For reference: Erdes ShF. Definition of the term «rheumatology»: Do we need this and how do the EULAR and the ACR look at this? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):389-390 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-389-390

Ревматологи, когда они используют термин «ревматология» или «ревматические болезни», примерно представляют себе, о чем идет речь. Врачи других специальностей представляют это себе порой несколько хуже. Обыватели же и средства массовой информации (СМИ), особенно если они не страдают от таких заболеваний, как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, и не сталкивались с ними, даже с этим термином порой не знакомы.

Что же такое ревматология, какими заболеваниями занимаются ревматологи? Однозначного ответа на этот вопрос у ревматологов до настоящего времени не было, хотя любой специалист из другой области медицины точно и конкретно может ответить, что представляет собой его специальность и чем он занимается.

У нас в стране ревматология развилась из борьбы с ревматизмом (которая началась в 1928 г.) и до сих пор часто с ней отождествляется. С другой стороны, в Европе и Америке термином «ревматизм» часто обозначали состояния, которые вызы-

вают хроническую боль, откуда и возникли такие термины, как «внеуставной ревматизм», «ревматизм мягких тканей» и т. п. В «Медицинском тематическом рубрикаторе» (Medical Subject Headings) Национальной медицинской библиотеки США (которым пользуется в том числе и Medline) термин «ревматические заболевания» отождествляется с заболеваниями соединительной ткани.

К сожалению, в нашей стране в настоящее время отсутствует общепринятое определение ревматических болезней. На разных этапах становления нашей специальности в эту группу добавлялись все новые и новые заболевания. Сначала это был только «ревматизм» (сейчас это «острая ревматическая лихорадка» и «хроническая ревматическая болезнь сердца»), затем к нему «присоединились» коллагенозы (системные заболевания соединительной ткани), хронические воспалительные заболевания суставов, позвоночника, затем – артроз. Ну а одним из последних «приобретенных» является остеопороз.

В марте 2018 г. в online first журнала *Annals of the Rheumatic Diseases* появилась статья «Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, health-care providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR)» («Описание общепонятным языком терминов “ревматические и скелетно-мышечные заболевания (PCMЗ)” для использования при общении с людьми, не имеющими отношения к медицине, представителями средств массовой информации, лицами, оказывающими медицинские услуги, и другими заинтересованными сторонами, одобренное Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR)»).

В данной статье Рабочая группа EULAR и ACR, состоящая из практикующих ревматологов и университетских преподавателей ревматологии, исследователей, работающих в данной области, и представителя пациентов, создала краткое общее описание PCMЗ в взрослом и детском возрасте в терминах, которые можно использовать в беседе с людьми, не имеющими отношения к медицине, представителями СМИ, лицами, оказывающими медицинские услуги, и другими заинтересованными сторонами.

При составлении определения рабочая группа исходила из трех важных моментов. Во-первых, PCMЗ включают много разнообразных болезней, которые могут поражать лиц любого возраста, в том числе детей; во-вторых, в основе разных PCMЗ лежат различные патологические процессы; в-третьих, авторы определения подчеркнули, что следует обратить еще большее внимание на влияние этих заболеваний на отдельных индивидуумов и общество в целом. Помимо этого, рабочая группа согласилась с тем, что разрабатываемое описание должно быть понятным для широкой публики.

В результате анализа имеющихся в разных медицинских сообществах и в литературе определений и последующего обсуждения было принято согласованное определение PCMЗ, которое звучит следующим образом: **«Ревматические и скелетно-мышечные заболевания (PCMЗ) – это разнородная группа болезней, которые обычно поражают суставы, но могут поражать и другие органы тела человека. Имеется более 200 PCMЗ, которыми болеют как взрослые, так и дети. Обычно причиной их развития являются нарушения иммунной системы, воспаление, инфекции или ухудшение состояния суставов, мышц и костей. Течение многих из этих заболеваний длительное (хроническое) и со временем ухудшается. Обычно они сопровождаются болью и вызывают ограничение функции. В некоторых случаях PCMЗ могут привести к значительным нарушениям трудоспособности и имеют большое влияние как на качество жизни, так и на ожидаемую продолжительность жизни пациента»** (оригинальная версия определения: *«Rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) are a diverse group of diseases that commonly affect the joints, but can affect*

any organ of the body. There are more than 200 different RMDs, affecting both children and adults. They are usually caused by problems of the immune system, inflammation, infections or gradual deterioration of joints, muscles and bones. Many of these diseases are long term and worsen over time. They are typically painful and limit function. In severe cases, RMDs can result in significant disability, having a major impact on both quality of life and life expectancy»). Это одобренное EULAR и ACR описание термина «ревматические и скелетно-мышечные заболевания» рекомендовано для использования в общении с людьми, не имеющими отношения с медициной, лицами, оказывающими медицинские услуги, и другими заинтересованными сторонами.

Как видим, получилось довольно громоздкое определение, которое, конечно, в общении с пациентами или другими «заинтересованными лицами» может вызывать легкий шок. Оно даже у ревматологов может вызвать определенные вопросы, среди которых основной – всеми ли костно-мышечными заболеваниями должен заниматься ревматолог?

Мышечно-скелетные заболевания – это большой класс болезней. Интуитивно понятно, что артропатиями (код M00–M25 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10) и системными заболеваниями соединительной ткани (M30–M36), конечно, должны заниматься ревматологи. А дорсопатиями (M40–M54) они должны заниматься? Ведь в эту группу входят такие патологические состояния, как кифоз и лордоз (M40), сколиоз (M41), другие деформирующие дорсопатии (M43) в виде спондилолиза (M43.0), спондилолистеза (M43.1), привычного атлантаксиального подвывиха с миелопатией (M43.3), кривошея (M43.6) и т. д. Вызывает также вопрос, насколько послеродовая остеопороз (M83.0), или старческая остеопороз (M83.1), или остеопороз вследствие нарушения всасывания (M83.2) либо недостаточности питания (M83.3) являются состояниями, которыми должны заниматься ревматологи? И таких вопросов еще много, если пристально рассмотреть раздел МКБ-10 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00–M99).

Соответственно, определение PCMЗ, предложенное Рабочей группой, может стереть грани между ревматологами и ортопедами, а также неврологами, эндокринологами и другими специалистами, «чьи» заболевания сотрудниками Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в свое время были отнесены в группу «Болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00–M99).

В то же время следует сказать, что, конечно, деятельность Рабочей группы, направленная на выработку определения круга «наших» заболеваний, вызывает уважение и благодарность. Она необходима и должна быть продолжена. Нам, членам Ассоциации ревматологов России, наверное, следует также создать рабочую группу, чтобы выработать определение «наших» болезней, очертить круг заболеваний, с которыми должны работать ревматологи.

Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №20 от 31 марта 2018 г.

Председатель: академик РАН *Е.Л. Насонов*

Секретарь: д.м.н. *В.Н. Амирджанова*

На заседании присутствовало
80 членов Экспертного совета (ЭС).

Повестка

I. Лекарственное обеспечение больных псориатическим артритом пероральным таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом (апремиласт)

1. Апремиласт: история развития и перспективы применения – академик РАН *Е.Л. Насонов*
2. Апремиласт – новый пероральный таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат для лечения псориатического артрита – профессор *А.М. Лиля*
3. Организация лекарственного обеспечения пациентов с псориатическим артритом в стационаре. Оплата медицинской помощи в стационаре по клинико-статистическим группам (КСГ). Выбор лекарственной терапии при псориатическом артрите с позиции оптимизации бюджета медицинской организации – профессор *М.В. Авксентьева*
4. Кому показана терапия таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами? Профили пациентов для апремиласта – д.м.н. *Т.В. Кортаева*
5. Ответы на вопросы, обсуждение резолюции ЭС

I. Рассмотрены вопросы лекарственного обеспечения больных псориатическим артритом

Отмечено, что в настоящее время расширяются возможности терапии больных псориатическим 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 России препарат был зарегистрирован в 2016 г. для лечения активного ПсА и бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени. Рассмотрены имеющиеся в настоящее время результаты исследований, касающихся краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности апремиласта,

II. Вопросы организации ревматологической службы

1. Информация о Профессиональном стандарте врача-ревматолога – к.м.н. *Т.В. Дубинина*
2. Утверждение «Отчетной формы главных внештатных специалистов» – к.м.н. *Т.В. Дубинина*
3. Оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи в условиях дневного стационара (обмен опытом) – к.м.н. *О.В. Инамова*
4. Вопросы улучшения организации помощи пациентам ревматологического профиля и лекарственного обеспечения льготных категорий граждан – д.м.н. *Л.П. Евстигнеева*
5. Утверждение состава комиссий по науке и образованию, организации ревматологической службы, международному сотрудничеству, работе с молодежью, междисциплинарным проблемам ревматологии. Выборы председателей комиссий – д.м.н. *В.Н. Амирджанова*
6. Обсуждение состава редакционной коллегии и редакционного совета журнала «Научно-практическая ревматология» – академик РАН *Е.Л. Насонов*, д.м.н. *В.Н. Амирджанова*
7. О взаимодействии АРР с «МедиАР»
8. О разработке проекта и установке бюста В.А. Насоновой

и обсуждены 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 ногтевых пластин, волосистой части головы, ладонно-подошвенный псориаз). Результаты РКИ ACTIVE с участием когорты пациентов, не получавших генно-инже-

нерные 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; 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 ретроспективном исследовании было показано, что на фоне применения апремиласта риск развития инфекций, требующих госпитализации, у пациентов с псориазом и ПсА минимален. Проведенный субанализ результатов РКИ ЕМ 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 коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Нежелательные реакции при сочетанном приеме апремиласта и метотрексата не обнаружены.

Эти данные показывают, что апремиласт 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; было включено 126 российских пациентов, при этом общее число пациентов в вышеуказанных исследованиях составляло 1493. Общая длительность терапии составила 5 лет. На ЭС 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 России, 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 соответствует 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.

В настоящее время апремиласт включен в международные рекомендации по лечению ПсА и псориаза: GRAPPA, EULAR, ACR, NICE, European S3 Guidelines и др. В соответствии с российскими рекомендациями, назначение апремиласта рекомендовано пациентам с недостаточным ответом на БПВП или их непереносимостью либо при наличии противопоказаний к их назначению. Кроме того, апремиласт может быть применен у пациентов с недостаточным ответом/непереносимостью ГИБП или при наличии противопоказаний к применению ГИБП. Своевременное назначение терапии апремиластом пациентам с активным ПсА, среднетяжелым и тяжелым псориазом позволяет улучшить исходы указанных заболеваний как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Апремиласт включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2018 г. В соответствии с данными государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в Перечень ЖНВЛП на 2018 г., апремиласт представлен единственным торговым наименованием — Отесла®. Лекарственный препарат апремиласт может применяться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Затраты на терапию апремиластом как в дневном, так и в круглосуточном стационаре полностью покрываются оплатой по тарифам клинико-статистической группы (КСГ), которая применяется в ряде регионов России.

Включение апремиласта 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 апремиласт в рамках Программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (Дополнительного лекарственного обеспечения) [ОНЛС (ДЛО)].

Таблетированная форма выпуска и режим приема апремиласта также обуславливают целесообразность его назначения в амбулаторных условиях. Фармакоэкономический анализ продемонстрировал целесообразность применения апремиласта в рамках оказания медицинской помощи пациентам с активным ПсА и среднетяжелым и тяжелым псориазом в рамках программы государственных гарантий. (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.)

II. Вопросы организации ревматологической службы

1. Обсужден профессиональный стандарт «Врач-ревматолог». Профессиональный стандарт (ПС) — характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности, в том числе выполнения определенной трудовой функции (статья 195.1). Список экспертов, принимавших участие в разработке ПС «Врач-ревматолог»: Е.Л. Насо-

нов, А.М. Ли́ла, В.И. Мазуров, Е.Г. Зоткин, Т.В. Дубинина, Л.И. Алексеева, В.Н. Ами́рджа́нова, Л.П. Ана́ньева, Р.М. Балаба́нова, Е.А. Га́лушко, А.В. Го́рдеев, М.С. Елисе́ев, О.В. Ина́мова, Т.В. По́пкова, С.Н. Тка́ченко, Т.А. Фи́лимонов, Ш.Ф. Э́рдес.

ПС будут являться основой для разработки образовательных программ, должностных инструкций, оценки правомерности действий (бездействия) конкретного медицинского работника, т. е. оценки качества выполнения работником своей трудовой функции (работодателем, контрольно-надзорными органами, судом и пр.). В ПС врача-ревматолога внесены типовые функции:

- «Проведение и контроль эффективности медицинской реабилитации пациентов, в том числе при реализации индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов».
- «Проведение медицинских освидетельствований и медицинских экспертиз в отношении пациентов».
- «Проведение и контроль эффективности мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения».
- «Проведение анализа медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала».
- «Оказание медицинской помощи пациентам в экстренной форме».

ПС активно обсуждались врачами-ревматологами Российской Федерации, членами Ассоциации ревматологов России на сайте rheumatology.ru, заседаниях Президиума Ассоциации ревматологов России 24.11.2017 г., 15.12.2017 г. Принято решение одобрить представленный проект профессионального стандарта «Врач-ревматолог» в целом. Проголосовали «за» — единогласно.

2. Обсуждена **форма отчета главных внештатных ревматологов**. Определен Перечень вопросов, входящих в отчетную форму главного внештатного специалиста Минздрава России: участие в формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профильной проблеме; количество ставок ревматологов; реальное число ревматологов, работающих в настоящее время в различных субъектах Российской Федерации; возможность осуществления переподготовки и проведения сертификационных циклов повышения квалификации на кафедрах, занимающихся проблемами ревматологии в России; реальные потребности регионов в подготовке (переподготовке) специалистов-ревматологов; осуществление практической лечебно-диагностической и консультативной помощи. В 2017 г. во всех субъектах 8 федеральных округов Российской Федерации имелись главные внештатные специалисты ревматологи, кроме Республики Алтай, г. Санкт-Петербург, Чукотской области. Был высказаны предложения:

1) Минздраву России — разработать единый документ для всех субъектов Российской Федерации, регламентирующий назначение главных внештатных специалистов местными департаментами здравоохранения, с обязательным согласованием кандидатур с главными внештатными специалистами федеральных округов и главным внештатным специалистом Минздрава России;

2) главным внештатным специалистам федеральных округов — до 01.05.2018 г. предоставить список главных внештатных специалистов областей и городов с указанием контактной информации (официальное место работы, мобильный телефон, электронная почта);

3) в отчетную форму добавить подраздел «Демографические данные»: краткая характеристика демографических показателей региона [численность населения в субъекте, общая смертность, прирост населения (отрицательный/положительный), средняя продолжительность жизни (если возможно)];

4) раздел «Кадры профильной службы», подраздел «Планы по кадрам» (количество ревматологов у которых заканчивается сертификат в 2021 г.) расширить за счет следующих показателей: ординатура, первичная переподготовка, сертификационные/тематические циклы, участие в системе непрерывного медицинского образования (НМО).

3. Обсуждены вопросы **оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи** в условиях дневного стационара на примере работы СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25». В выступлении главного врача СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» О.В. Инамовой было отмечено, что согласно действующему Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология», утвержденному приказом Минздрава России от 12.11.2012 г. №900н п. 8, «при наличии медицинских показаний к проведению терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) больные направляются в кабинеты терапии ГИБП, осуществляющие свою деятельность в соответствии с приложениями №8 и №11 к настоящему Порядку». В приложении №7 указано, что кабинет терапии ГИБП оказывает специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь и создается как структурное подразделение медицинской организации, оказывающее специализированную медицинскую помощь по профилю «Ревматология», с привлечением специально обученных специалистов-ревматологов и имеющее необходимое оснащение (п. 9), включая монитор кардиологический, насос-дозатор инфузионный (регулятор инфузионный), дефибриллятор и др. Во время проведения терапии ГИБП необходимо контролировать ряд показателей крови для оценки развития побочных эффектов со стороны клеточного состава крови (развитие нейтропении и тромбоцитопении) и биохимических показателей (развитие токсического гепатита) в день проведения инфузии.

Отмечена необходимость формирования тарифа на краткосрочную госпитализацию больных в условиях дневного стационара «Проведение терапии ГИБП при ревматической патологии препаратами, полученными по льготе (федеральной, региональной)», поскольку:

1) действующие тарифы в случае короткого срока пребывания пациентов в условиях дневного стационара не возмещают затрат на оказание медицинской помощи и несут высокие риски штрафных санкций (двойное финансирование — в стандарты заложена стоимость ГИБП + пациент приносит амбулаторно полученный препарат);

2) по многим ГИБП, применяемым в ревматологии, введение возможно только на базе специализированного медицинского учреждения в условиях стационара на основании действующих нормативных документов.

4. В выступлении главного внештатного ревматолога Министерства здравоохранения Свердловской области Л.П. Евстигнеевой проведен анализ **организации помощи пациентам ревматологического профиля**. Отмечено, что, по опыту Свердловской области, лечение ГИБП целесообразно проводить как в круглосуточном, так и в дневном стационаре, а также в кабинетах антицитотоксической терапии. Для этого есть все нормативные документы на уровне Российской Федерации. Решение вопроса о том, где оказывается лечение ГИБП в конкретном регионе, зависит от особенностей региона, в том числе от финансирования отдельных видов медицинской помощи. Целесообразно проводить инициацию терапии ГИБП или смену терапии ГИБП в круглосуточном стационаре по КСГ «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» или высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), а поддерживающую терапию ГИБП проводить в дневном стационаре по КСГ «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов». Разгруппировка КСГ в зависимости от стоимости препаратов (по примеру Свердловской области) приводит к экономии средств территориальных фондов обязательного медицинского страхования, что позволяет, не увеличивая расходов, включать новых пациентов. Несмотря на то что проблема организации лечения ГИБП в целом решена, в ряде нормативных документов, регламентирующих лечение ГИБП в дневных и круглосуточных стационарах, имеется недоучет некоторых заболеваний, требующих лечения ГИБП или оказания медицинской помощи по ВМП. Кроме того, в ряде регионов существует проблема введения ГИБП, получаемых пациентами льготно, в дневных стационарах. В Свердловской области этот вопрос решен за счет выделения подгруппы «Лекарственная терапия препаратами, полученными по программам льготного лекарственного обеспечения», но на российском уровне пока такого решения нет.

5. Для успешной работы и координации действий Ассоциации ревматологов России созданы **комиссии по науке и образованию, организации ревматологической службы, международному сотрудничеству, работе с молодежью, междисциплинарным проблемам ревматологии**.

Состав комиссии по науке и образованию: Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, А.М. Лиля, Е.Г. Зоткин, В.Н. Амирджанова, Е.А. Галушко, Г.В. Лукина, Д.И. Абдулганиева, А.И. Дубиков, С.П. Якупова, Н.И. Коршунов, М.А. Королев, Л.В. Меньшикова, В.Н. Сороцкая, И.В. Марусенко, Т.А. Раскина, С.Е. Мясоедова. *Председатель комиссии* — Е.Л. Насонов.

Состав комиссии по международному сотрудничеству: Д.И. Абдулганиева, Л.Н. Денисов, И.З. Гайдукова, Т.М. Черных, И.П. Никишина, Л.И. Алексева, Л.П. Ананьева, Т.В. Коротаева. *Председатель комиссии* — Д.И. Абдулганиева.

Состав комиссии по работе с молодежью: А.А. Баранов, О.Н. Егорова, И.С. Дыдыкина, А.С. Авдеева, Л.А. Князева, С.А. Лапшина, И.З. Гайдукова. *Председатель комиссии* — А.А. Баранов.

Состав комиссии по организации ревматологической службы: Е.Л. Насонов, Т.В. Дубинина, Р.М. Балабанова, А.Р. Бабаева, И.Б. Виноградова, Е.В. Жилиев, Е.В. Зоннова, А.М. Кимова, В.И. Мазуров, О.Б. Несмеянова, Э.Н. Отте-

ва, А.В. Петров, О.В. Инамова, Л.П. Евстигнеева, И.А. Волкорезов, Л.И. Мясоедова. *Председатель комиссии* — Т.В. Дубинина.

Состав комиссии по междисциплинарным проблемам ревматологии: Т.В. Коротаева, А.Е. Каратеев, И.П. Никишина, Т.В. Попкова, В.И. Васильев, Е.И. Бялик, А.В. Волков, Н.А. Шостак. *Председатель комиссии* — Т.В. Коротаева.

6. Обсужден вопрос об изменении **редакционного совета и редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология»**, учредителями которого являются Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» и ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Предложено ввести в состав редакционной коллегии дополнительно: проф. А.М. Лилу, проф. Е.Г. Зоткина, из иностранных членов — М.И. Гойчеву (София, Болгария).

Оставить в составе редакционного совета: А.И. Дубикова (Владивосток), В.И. Коненкова (Новосибирск), Н.И. Коршунова (Ярославль), Г.В. Лукину (Москва), Л.В. Меньшикову (Иркутск), Э.Н. Оттеву (Хабаровск), А.П. Реброва (Саратов), Я.А. Сигидина (Москва), В.Н. Сороцкую (Тула), Т.М. Черных (Воронеж), Н.П. Шилкину (Ярославль).

Ввести в состав редакционного совета дополнительно: Д.И. Абдулганиеву (Казань), А.Р. Бабаеву (Волгоград), А.В. Гордеева (Москва), Т.В. Дубинину (Москва), Е.В. Жилиева (Москва), Е.А. Зонову (Новосибирск), А.М. Кимову (Кабардино-Балкария), О.М. Лесняк (Санкт-Петербург), А.М. Петрова (Крым), Н.В. Чичасову (Москва), И.С. Дыдыкину (Москва), И.З. Гайдукову (Санкт-Петербург).

Проголосовали «за» — единогласно.

7. Представлена **концепция работы Ассоциации ревматологов России с компанией «МедиАР»**.

Цель сотрудничества — реализация проектов, направленных на развитие ревматологии с использованием современных технологий.

Задачи:

- техническая и организационная поддержка деятельности АРР и ее региональных отделений;
- организация образовательных и просветительских мероприятий для ревматологов, терапевтов, кардиологов, неврологов, дерматологов с позиций междисциплинарного подхода к лечению ревматических заболеваний;
- реализация проектов, направленных на оказание помощи пациентам и повышение информированности населения о ревматических заболеваниях;
- сопровождение обучающих программ, стажировок, симуляционных тренингов для медицинских специалистов на базе ведущих лечебных центров России, Европы, Азии и Америки;
- содействие профессиональному росту молодых специалистов;
- развитие сотрудничества с зарубежными центрами и профессиональными сообществами.

Компания «МедиАР» имеет опыт проведения мероприятий различного уровня: региональных и всероссийских конференций, проводя застройку и дизайн выставочных стендов, техническое обеспечение, привлечение спонсоров, финансовое сопровождение и аккредитацию обра-

зовательных мероприятий, сотрудничество со СМИ. Компания имеет опыт организации программ поддержки пациентов, сотрудничества с пациентскими организациями, партнерства с центром Сколково, ВШЭ, компанией «Астон Консалтинг». В ближайшее время предстоят подготовка к Евразийскому конгрессу ревматологов, участие в образовательных программах для ревматологов в рамках НМО, разработке интерактивных обучающих программ для ревматологов online, i-hospital, курса EULAR, симуляционного обучения.

Будет осуществляться взаимодействие с региональными отделениями АРР: техническая поддержка и организация проведения экспертных советов главных специалистов регионов, организация на регулярной основе телеконференций с региональными отделениями АРР, проведение мастер-классов с участием главных ревматологов (на сайте www.rg.rheumatolog.ru), ведение совместного чата для оптимизации взаимодействия (WhatsApp, Viber, Telegram), информационная e-mail рассылка. Планируются организация и проведение мероприятий для молодых специалистов по материалам международных конференций и конгрессов, мастер-классов «Как лечить?» с разбором клинических случаев, формирование обучающих видеокурсов для врачей, дискуссионных клубов, проведение конкурсов и грантов при поддержке фармкомпаний, разработка дистанционных и очно-заочных модулей для обучения молодых специалистов, подготовка и проведение олимпиады для региональных студентов старших курсов медицинских вузов: лауреаты получают право пройти практику на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проект обеспечит приток молодых и наиболее одаренных кадров в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Важным аспектом деятельности компании будет поддержка и продвижение сайта <http://rg.rheumatolog.ru>, размещение анонсов и фотоотчетов о мероприятиях, ведение страниц с интересными статьями, публикациями, видео, проведение мероприятий с участием прессы. Члены ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» и члены Правления АРР одобрили планы сотрудничества АРР с компанией «МедиАР». По заключению договора о совместной деятельности АРР и «МедиАР» проголосовали «за» — единогласно.

8. Обсужден вопрос об увековечении памяти **академика РАН В.А. Насоновой**, чье имя носит Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии», в связи с 95-летием со дня рождения и 60-летием Института ревматологии. Предложено поддержать разработку проекта и установку бюста В.А. Насоновой в здании ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Проголосовали «за» — единогласно.

Профильная комиссия Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет:

Минздраву России:

1. Разработать и сформировать тариф на краткосрочную госпитализацию больных в условиях дневного стационара «Проведение ГИБТ при ревматической патологии препаратами, полученными по льготе (федеральной, региональной)».

2. Внести дополнение в Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. №1492

«О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов»: в номер группы 30 (с. 68) внести коды М30–31 по МКБ-10, что позволит оказывать высокотехнологичную помощь пациентам с системными васкулитами.

3. Разработать единый документ для всех субъектов Федерации, регламентирующий назначение главных внештатных специалистов местными департаментами здравоохранения, с обязательным согласованием кандидатур с главными внештатными специалистами ФО и главным внештатным специалистом Минздрава России.

4. Дополнить список препаратов приложения №2 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. №2323-р препаратами: микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, гидроксихлорохин, лефлуномид, алендроновая кислота, — что позволит льготно обеспечивать данными препаратами пациентов ревматологического профиля, имеющих группу инвалидности.

5. Внести изменения в постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», расширив перечень заболеваний, добавив: периферический спондилоартрит, псориатический артрит, васкулиты, дерматомиозит, системную склеродермию, болезнь Шегрена, остеопороз, — что позволит назначать препараты на льготных условиях пациентам, страдающим данными заболеваниями и не имеющим группы инвалидности (перечень заболеваний не менялся с 1994 г.).

Федеральному фонду обязательного медицинского страхования:

1. Дополнить письмо Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 12 декабря 2017 г. №14531/26-2/и, внеся в перечень диагнозов и услуг, являющихся классификационным критерием отнесения к КСГ 316 «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» и КСГ 121 дневного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов» серопозитивный ревматоидный артрит и системную красную волчанку.

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. В целях улучшения лекарственного обеспечения больных ПсА, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ПсА, рекомендовать апремиласт больным с активным артритом, энтезитами и дактилитами при недостаточном ответе или непереносимости предшествующей терапии БПВП или с противопоказаниями к назначению БПВП, а также с недостаточным ответом/непереносимостью ГИБП или противопоказаниями к назначению ГИБП.

2. Апремиласт 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. Режим приема и таблетированная форма апремиласта обуславливают целесообразность его назначения в амбулаторных условиях.

4. Считать целесообразным применение селективных иммунодепрессантов в рамках ВМП 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.

5. Внести предложение по изменению КСГ и схем лечения ПсА в дневном и круглосуточном стационаре.

6. Одобрить представленный проект профессионального стандарта «Врач-ревматолог».

7. Утвердить состав и председателей комиссий АРР по науке и образованию, организации ревматологической

службы, международному сотрудничеству, работе с молодежью, междисциплинарным проблемам ревматологии.

8. Утвердить новый состав редакционного совета и редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология»

9. Одобрить план сотрудничества АРР с компанией «МедиАР».

10. Поддержать разработку проекта и установку бюста В.А. Насоновой в здании ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

*Председатель Экспертного совета Минздрава России
по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов*

*Секретарь
д.м.н. В.Н. Амирджанова*