

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ 2018; 56(4)

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:**

Эрдес Ш.Ф.,

Красненко С.О.,

Урумова М.М.

«Поражение суставов  
после отморожения  
(описание случая)»

Кисти пациента Г.В.

**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(4):397–534

© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Предпечатная подготовка:

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Тел.: (495) 926-7814

Отпечатано в типографии «Логан»

Тираж — 3000 экз.

Подписано в печать 27.08.2018

Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

Журнал включен в реферативную базу Scopus

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

- Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? ..... 401  
*Белов Б.С.*

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом ..... 405  
*Каледа М.И., Никишина И.П.*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. .... 416  
*Кабалык М.А.*

- Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита ..... 423  
*Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Александркин А.П., Насонов Е.Л.*

- Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК) ..... 429  
*Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л.*

- Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. .... 433  
*Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В.*

- Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. .... 439  
*Абрамкин А.А., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф., Ковалевская О.Б., Глухова С.И., Насонов Е.Л.*

- Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». .... 449  
*Удачкина Е.В., Новаикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Борисова М.А., Лукина Г.В., Глухова С.И., Волков А.В.*

- Острый суставной синдром. Концепция оказания неотложной помощи в ревматологии. .... 456  
*Повзун А.С., Мазуров В.И.*

- Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилита. .... 461  
*Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В.*

- Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. .... 466  
*Чичасова Н.В.*

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

- Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы ..... 474  
*Волков А.В., Мартынюк Т.В.*

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

- Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. .... 486  
*Герасимова Е.В., Попкова Т.В.*

## ФОРУМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

- Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях ..... 494  
*Авдеева А.С.*

## ОБЗОРЫ

- Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. .... 500  
*Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.*

- Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. .... 506  
*Лебедева В.В., Муравьев Ю.В.*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Поражение суставов после отморожения (описание случая). .... 515  
*Эрдес Ш.Ф., Красненко С.О., Урумова М.М.*

- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (описание случая). .... 519  
*Башкова И.Б., Мадянов И.В., Шостак М.С., Прокопьева Т.В.*

- Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания ..... 525  
*Пономарева Е.Ю., Шульдяков А.А., Анащенко А.В., Ребров А.П.*

## ДИСКУССИЯ

- Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? ..... 531  
*Муравьев Ю.В.*

# C O N T E N T S

## EDITORIAL

- Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? ..... 401  
*Belov B.S.*

## INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus ..... 405  
*Kaleda M.I., Nikishina I.P.*

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016 ..... 416  
*Kabalyk M.A.*
- Features of the phenotype of regulatory T cells in early and advanced rheumatoid arthritis ..... 423  
*Avdeeva A.S., Rubtsov Yu.P., Popkova T.V., Dyikanov D.T., Aleksankin A.P., Nasonov E.L.*
- The place of strontium ranelate in the treatment of patients with osteoporosis (results of the MARC program) ..... 429  
*Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L.*
- Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus ..... 433  
*Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., Cherkasova M.V., Solov'yev S.K., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M., Popkova T.V.*
- Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases ..... 439  
*Abramkin A.A., Lisitsyna T.A., Veltishchev D.Yu., Seravina O.F., Kovalevskaya O.B., Glukhova S.I., Nasonov E.L.*
- Progression of carotid artery atherosclerosis during treatment to target in patients with early rheumatoid arthritis ..... 449  
*Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Markelova E.I., Gorbunova Yu.N., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Borisova M.A., Lukina G.V., Glukhova S.I., Volkov A.V.*
- Acute articular syndrome. The concept of emergency care in rheumatology ..... 456  
*Povzun A.S., Mazurov V.I.*
- Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. .... 461  
*Erdes Sh.F., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V.*
- Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (Elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to the data of an open-label multicenter study ..... 466  
*Chichasova N.V.*

## CONTINUING POSTGRADUATE EDUCATION PROGRAM FOR PHYSICIANS

- Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. .... 474  
*Volkov A.V., Martynyuk T.V.*

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

- Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis ..... 486  
*Gerasimova E.V., Popkova T.V.*

## YOUNG SCIENTISTS' FORUM

- Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases ..... 494  
*Avdeeva A.S.*

## REVIEWS

- Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis ..... 500  
*Agafonova E.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.*
- Characteristics of adult-onset Still's disease in the 21<sup>st</sup> century ..... 506  
*Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V.*

## CLINICAL OBSERVATIONS

- Joint damage after frostbite (a case report). .... 515  
*Erdes Sh.F., Krasnenko S.O., Urumova M.M.*
- Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of rituximab therapy for rheumatoid arthritis (a case report) ..... 519  
*Bashkova I.B., Madyanov I.V., Shostak M.S., Prokopyeva T.V.*
- The clinical manifestation of HIV infection simulating rheumatic diseases ..... 525  
*Ponomareva E.Yu., Shuldyakov A.A., Anashchenko A.V., Rebrov A.P.*

## DISCUSSION

- What adverse reactions to biological agents are paradoxical? ..... 531  
*Muravyev Yu.V.*

# Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник?

Белов Б.С.

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

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

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов;  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

**Contact:** Boris Belov;  
[belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

Поступила 06.06.18

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 различных вакцин. В статье рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа и инфекций, обусловленных пневмококками, у больных ревматологического профиля. Обсуждаются безопасность и иммуногенность вакцинации, связанной с предупреждением инфекций дыхательных путей как наиболее частой причины неблагоприятного исхода при ревматических заболеваниях. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; коморбидные инфекции; грипп; пневмония; вакцинация.

**Для ссылки:** Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401-404.

## VACCINATION IN RHEUMATIC DISEASES: AN ALLY OR AN ENEMY?

Belov B.S.

The importance of comorbid infections in rheumatology has recently increased substantially, particularly due to the introduction of biological agents into clinical practice. One of the ways to solve the above problem is to investigate and actively use different vaccines. The paper deals with the issues concerning the use of vaccines against influenza and pneumococcal infections in rheumatic patients. It discusses the safety and immunogenicity of vaccination in preventing respiratory infections as the most common cause of an adverse outcome in rheumatic diseases. Main areas for future investigations of the considered problem are shown.

**Keywords:** rheumatic diseases; comorbid infections; influenza; pneumonia; vaccination.

**For reference:** Belov BS. Vaccination in rheumatic diseases: an ally or an enemy? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):401-404 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-401-404

Инфекционные болезни представляли наибольшую угрозу для здоровья и жизни людей на протяжении всего развития человечества. Еще в древние времена эпидемии различных инфекций буквально выкашивали города и страны. На грани вымирания оказывались целые народы. Известны многочисленные мифы и легенды, свидетельствующие о страхе, который испытывали люди при возникновении и распространении эпидемий «повальных» болезней. Именно этот страх заставлял людей предпринимать особые меры (сжигание трупов умерших, их одежды и жилищ, «закрытие» городов и т. д.), послужившие прообразом современных противоэпидемических мероприятий.

Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и принес целую серию блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. По данным Всемирной организации здравоохранения, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинической практике этот показатель достигает 35%. Возрастающее число вновь открываемых ин-

фекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), формирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ существенно влияют на морбидность и летальность, особенно при системных заболеваниях соединительной ткани. На протяжении последних 50 лет известно о высокой частоте КИ, которые осложняют течение ревматоидного артрита (РА). При этом КИ в 1,5 раза чаще развиваются у пациентов с РА по сравнению с популяцией и занимают второе место (после активности самого заболевания) в ряду причин летальных исходов у этих больных. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет 27–50%. По данным систематического обзора, в котором анализируется выживаемость взрослых и детей, стра-

давших 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 [1].

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в ревматологии, обусловленными, главным образом, активным и нарастающим внедрением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. На сегодняшний день повышенный риск развития КИ относится к неблагоприятным реакциям, специфичным для всех ГИБП.

В структуре инфекционных осложнений среди больных РЗ лидирующее место занимают пневмонии, на долю которых приходится 22–67% случаев. В исследовании, выполненном в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в качестве факторов риска развития пневмонии у пациентов с РА фигурировали следующие показатели: высокая активность воспалительного процесса, наличие хронических заболеваний легких, отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов и применение глюкокортикоидов (ГК) в качестве монотерапии. При сочетании первого и третьего факторов риск развития пневмонии дополнительно возрастал в 3,5 раза. У пациентов с СКВ факторами риска развития пневмоний были высокая активность воспалительного процесса, отсутствие приема цитотоксических препаратов и терапия ГК в суточной дозе, превышавшей 20 мг. При этом отсутствие цитотоксической терапии у больных с высокой воспалительной активностью дополнительно повышало риск развития пневмоний в 4 раза [2].

Многочисленные проблемы, обусловленные как пневмониями, так и инфекциями в целом, в ревматологии и иных отраслях клинической медицины нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов, которые доступны на сегодняшний день. Следовательно, в ближайшей перспективе важная роль будет отведена созданию, совершенствованию и быстрому (по возможности) внедрению в клиническую практику вакцин различной направленности.

Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX в. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [3], Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [4], Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America – IDSA) [5] и других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказания для вакцинации.

По данным международного одномоментного исследования COMORA, частота охвата вакцинацией против гриппа и пневмококковой инфекции среди больных РЗ была достаточно низкой (субоптимальной) – 25,3 и 17,2% соответственно [6]. При оценке вакцинального

статуса больных РА в Германии вышеуказанные показатели составили (в зависимости от региона) 26–56 и 10–22% соответственно [7]. Основными причинами низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля являются отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей и обеспокоенность в связи с возможными неблагоприятными реакциями. Не следует сбрасывать со счетов и общественное антипрививочное движение, особенно в развитых странах. Обращаясь к населению, борцы против прививок оперируют набором ловко преподнесенной ложной информации, порочащей вакцинопрофилактику в целом и отдельные вакцины в частности. Именно благодаря своей мифической природе антипрививочная дезинформация циркулирует в сознании населения вопреки опровергающим ее фактам и одновременно с ними.

Главными вопросами, сдерживающими до последнего времени широкое применение вакцинации у больных ревматологического профиля, были следующие:

1. Возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям?

2. Не может ли активация иммунной системы, вызванная вакцинацией, привести к возникновению заболевания аутоиммунной природы или обострению уже имеющегося РЗ?

В течение многих десятилетий утверждали, что ответной реакцией на вакцинацию в условиях длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток могут быть разнообразные нарушения в работе механизмов, которые являются ответственными за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам макроорганизма. Поэтому вакцинация – замечательный подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера – долгое время рассматривалась как своего рода троянский конь.

На сегодняшний день механизмы формирования поствакцинальных аутоиммунных заболеваний полностью не раскрыты. Предположительными «виновниками» упомянутого процесса могут быть содержащиеся в вакцинах адьюванты и микробные агенты. При этом ведущая роль в развитии аутоиммунных реакций в ответ на действие инфектогена отводится феномену антигенной (или молекулярной) мимикрии. Сущность данного феномена заключается в том, что если у компонентов вакцины и макроорганизма имеются общие антигенные детерминанты, то инициируемый иммунный ответ может в результате привести к формированию перекрестных реакций с подобными аутоантигенами тканей, поражаемых у человека. Отличительной особенностью данного феномена является сохранность аутоиммунных реакций даже после того, как возбудитель и его антигены будут удалены из макроорганизма. Предполагается, что в развитии данного эффекта задействованы изменение антигенной структуры белковых молекул «хозяина», экспрессия «спящего» гена, высвобождение из клеток неизмененного белка в большом количестве (вирус-опосредованная токсичность), высокая локальная концентрация цитокинов. Указанные механизмы способны предопределить аутоиммунный процесс, как в сочетании, так и по отдельности.

Полагают, что проведение массовой вакцинации привело к снижению частоты инфекционных болезней и,

следовательно, произошло переключение с Th2-обусловленного аутоиммунитета на Th1-иммунный ответ. Это могло послужить причиной нарастания аутоиммунной патологии. Однако целый ряд публикаций (включая систематические обзоры), имеющихся в настоящее время в литературе, свидетельствует об отсутствии какого-либо существенного отрицательного влияния вакцинации на активность воспалительного процесса и характер течения РЗ [8–11]. В частности, в ходе проведенного в Швеции эпидемиологического исследования EIRA не выявлено увеличения числа случаев развития или обострения РА (с включением как позитивных, так и негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду форм) на протяжении пятилетнего периода от момента иммунизации наиболее распространенными вакцинами. Авторы подчеркивают необходимость довести до сведения работников здравоохранения полученные результаты, с тем чтобы инициировать проведение иммунизации больных РА в соответствии с национальными программами по вакцинации [12].

Эксперты EULAR, а также других международных и национальных ревматологических ассоциаций настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию вакцинами против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с аутоиммунными воспалительными РЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

Высокая клиническая эффективность и безопасность иммунизации трехвалентной инактивированной гриппозной и 23-валентной полисахаридной пневмококковой (ППВ-23) вакцинами также показана в работах, выполняемых в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включая публикацию в настоящем номере журнала [13–16]. Представляется несомненно важной продемонстрированная возможность иммунизации указанными вакцинами в активной фазе РЗ при наличии адекватного лечения и, как правило, без значимой потери иммунного ответа. В частности, преобладание больных РА со средней и высокой степенью активности (84,7%) на исходном этапе одного из исследований, а также значимая положительная динамика индекса DAS28 на протяжении годового периода наблюдения позволяют вести речь о безопасности вакцинации ППВ-23, выполненной не только в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), но и на фоне активного воспалительного процесса. Доля «ответивших» на вакцину (т. е. лиц, у которых коэффициент ответа, отражающий кратность повышения содержания пневмококковых антител по сравнению с исходным уровнем, составляет 2 и более) среди больных РА и СКВ, получавших ППВ-23, в течение 1 года наблюдения превышала 60%, что рассматривается как вполне приемлемый показатель для ревматологических пациентов. Применение 3-валентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у больных РА, анкилозирующим спондилитом и системной склеродермией было высокоэффективным и безопасным. Случаев обострения РЗ или возникновения каких-либо аутоиммунных расстройств не наблюдали. Нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, эритема и отек и др.) рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение

суток без дополнительных мероприятий. Определенной связи данных реакций с проводимой терапией не отмечено. Каких-либо значимых изменений лабораторных параметров функции костного мозга, печени и почек не наблюдалось. В соответствии с результатами этих исследований, на два ключевых вопроса, поставленных экспертами EULAR («Влияет ли активность болезни на эффективность вакцинации у больных РЗ?» и «Влечет ли активность болезни значимые отрицательные последствия вакцинации у больных РЗ?»), мы вправе дать отрицательные ответы.

Таким образом, в современных условиях вакцинацию следует рассматривать как явного «союзника» ревматолога в курации пациентов с РЗ. Однако необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении сомнений не вызывает. «Повышает ли вакцинация частоту аутоиммунных заболеваний или нет, каково влияние нарастающего числа схем вакцинации, иммунизация в различных возрастных группах, риски, совпадающих во времени ассоциаций — это по-прежнему вопросы для обсуждения. В настоящее же время с целью устранения разногласий в медицинском обществе и средствах массовой информации необходимо придерживаться рекомендаций, обеспечивая строгий надзор за их выполнением и сообщая о возможных побочных эффектах» [17]. Учитывая низкий охват вакцинацией больных РЗ, а также известную настороженность (вплоть до негативизма) в данном вопросе среди ряда врачей, работа по внедрению указанных рекомендаций должна осуществляться с определенной методичностью, иначе она потерпит неудачу.

Для того чтобы больные убедились в том, что вакцинация необходима, они должны получать полную проверенную однозначную информацию об инфекции, против которой проводится прививка, и о самой вакцине. Влияние ревматолога будет еще более успешным, если он знаком с последними данными научной литературы, осознает возможность риска и примет во внимание опасения пациента. Считается, что, принимая решение, больной двигается по направлению от информированности к осознанию необходимости иммунизации («...мудрый больной — союзник врача»). Помочь больному развеять свои сомнения, в значительной степени снизить уровень необоснованной вакцинофобии, принять совместное положительное решение возможно только при доверительном отношении пациента к врачу, в данном случае — к ревматологу. «Наши больные видят своего ревматолога чаще, чем врачей первичного звена, что дает нам возможность информировать, обучить и побудить наших пациентов к вакцинации» [18]. Также немаловажной задачей ревматологов являются информирование, обучение и консультирование ими своих коллег при решении вопросов, связанных с вакцинацией ревматологических пациентов.

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. *Pnevmoniya u pacientov s revmaticheskimi zabolovaniyami: chastota vstrechaemosti, klinicheskaya kartina, faktory riska: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Pneumonia in patients with rheumatic diseases: frequency of occurrence, clinical picture, risk factors: Author's abstract. Dis. ... Cand. Med. Sci]. Moscow; 2009. 24 p. (In Russ.)].
3. 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
4. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, 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
5. 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
6. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
7. Luque Ramos A, Hoffmann F, Callhoff J, et al. Influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis in comparison with age- and sex-matched controls: results of a claims data analysis. *Rheumatol Int.* 2016;36(9):1255-63. doi: 10.1007/s00296-016-3516-1
8. Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 May;28(3):330-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000281
9. Rakoczi E, Szekanez Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open.* 2017 Sep 14;3(2):e000484/ doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484
10. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Mar-Apr;36(2):317-28.
11. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, et al. A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2018 Jun;45(6):733-44. doi: 10.3899/jrheum.170710
12. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908
13. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):674-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
14. Белов БС, Сергеева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Вакцинация в ревматологии: эволюция взглядов на проблему. Терапевтический архив. 2017;89(5):83-9 [Belov BS, Sergeeva MS, Tarasova GM, Buhanova DV. Vaccination in rheumatology: the evolution of views on the problem. *Terapevticheskij Arhiv.* 2017;89(5):83-9 (In Russ.)].
15. Буханова ДВ, Белов БС. Вакцинация против гриппа пациентов с ревматическими заболеваниями. В кн.: XV научно-практическая конференция «Проблемы современной ревматологии». Сборник научных трудов. Москва: ИнфоМедФарм Диалог; 2018. С. 28-34 [Buhanova DV, Belov BS. Vaccination against influenza in patients with rheumatic diseases. In: *XV nauchno-prakticheskaya konferenciya «Problemy sovremennoj revmatologii»*. *Sbornik nauchnyh trudov* [XV scientific-practical conference «Problems of modern rheumatology». Collection of scientific papers]. Moscow: InfoMedFarm Dialog; 2018. P. 28-34 (In Russ.)].
16. Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):433-438 [Tarasova GM, Belov BS, Buhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):433-438 (In Russ.)].
17. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, et al. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev.* 2012 Jun;11(8):572-6. doi: 10.1016/j.autrev.2011
18. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193



# Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом

Каледа М.И., Никишина И.П.

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

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

**Контакты:** Мария Игоревна Каледа; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

**Contact:** Maria Kaleda; [kaleda-mi@yandex.ru](mailto:kaleda-mi@yandex.ru)

Поступила 07.06.18

Системная красная волчанка (СКВ) с дебютом в детском и подростковом возрасте представляет существенную проблему в практике педиатров и ревматологов ввиду диагностических сложностей, особенностей течения и большей вероятности неблагоприятного прогноза. До 20% больных СКВ заболевают в возрасте младше 18 лет. Только у 13% пациентов с ювенильным дебютом во взрослом состоянии имеется безмедикаментозная ремиссия при более низком, чем в популяционном контроле, качестве жизни. Статья посвящена обсуждению последних международных рекомендаций по диагностике, мониторингу и лечению СКВ у детей и подростков, опубликованных в 2017 г., с комментариями, основанными на данных литературы и на практическом опыте ведения подобных пациентов.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; клинические рекомендации; детский возраст.

**Для ссылки:** Каледа МИ, Никишина ИП. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки с ювенильным дебютом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):405-415.

## CURRENT INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JUVENILE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kaleda M.I., Nikishina I.P.

Systemic lupus erythematosus (SLE) with its onset in childhood or adolescence is a significant problem in the practice of pediatricians and rheumatologists due to diagnostic difficulties, clinical features, and the greater likelihood of unfavorable prognosis. About 20% of SLE patients fall ill at the age of 18 years. Only 13% of patients with juvenile-onset SLE have a drug-free remission in adulthood and have a lower quality of life than population controls. The paper discusses the latest international guidelines for the diagnosis, monitoring, and treatment of SLE in children and adolescents, which were published in 2017, with comments based on the data available in the literature and on practical experiences in managing these patients.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; clinical guidelines; childhood.

**For reference:** Kaleda MI, Nikishina IP. Current international guidelines for the diagnosis and treatment of juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):405-415 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-405-415

Ревматические заболевания (PЗ) детского возраста относятся к числу нозологий с потенциально неблагоприятным прогнозом, что требует от врачей своевременной и адекватной современному состоянию научных достижений тактики диагностики и лечения. С учетом относительно низкой (по сравнению с другими соматическими заболеваниями) распространенности PЗ и, соответственно, недостаточной информированности практических врачей-педиатров, возможность оказания таким больным высококвалифицированной медицинской помощи напрямую связана с проблемой создания на международном уровне единых диагностических и терапевтических подходов. Педиатрической ревматологической международной организацией по клиническим исследованиям (PRINTO, <https://www.printo.it>), объединяющей специалистов из 88 стран (635 центров), проводится большая научная и методологическая работа в рамках проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe), направленная на разработку рекомендаций по ведению пациентов с основными PЗ у детей и подростков.

В июне 2017 г. международной комиссией экспертов – участников проекта SHARE, состоявшей из педиатров-ревматологов и нефрологов, были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки (СКВ) с ювенильным дебютом [1]. Они стали результатом систематизированного обобщения достижений современной науки и клинической практики, выполненного путем отбора наиболее значимых публикаций по этой проблеме с последующей экспертизой их методологического уровня и доказательной базы, и могут считаться важной вехой в развитии концепции диагностики и терапии этого многогранного и жизнеугрожающего заболевания детско-подросткового возраста.

Актуальность создания подобных рекомендаций для педиатрической практики обусловлена особенностями манифестации СКВ, начавшейся в детском и подростковом возрасте. Для детей характерно более агрессивное течение заболевания, чаще отмечаются поражение почек, нейропсихические нарушения и гемолитическая анемия, более разнообразны кожные проявления и шире

спектр выявляемых аутоантител [2–9]. При ежегодной заболеваемости 0,3–0,9 на 100 тыс. детей и распространенности в диапазоне от 1,89 до 25,7 на 100 тыс. детей во всем мире, включая Европу [10–17], СКВ с ювенильным дебютом попадает в Европе в категорию орфанных заболеваний [18]. Ее низкая распространенность усложняет проведение полномасштабных клинических исследований и создание международных рекомендаций по лечению и мониторингу подобных пациентов. Вследствие этого подходы к терапии СКВ различаются в разных странах, а взгляды врачей на одну и ту же клиническую ситуацию могут варьировать даже у специалистов в пределах одного центра [19]. Это свидетельствует об острой потребности в выработке международных унифицированных подходов к диагностике, лечению и наблюдению детей и подростков с СКВ.

Данные рекомендации были получены с использованием стандартной операционной процедуры достижения консенсуса экспертов, предполагающей достижение соглашения по каждому пункту более чем у 80% участников. На первоначальном этапе в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE и Cochrane был проведен систематический поиск литературы на основе конкретных исследовательских задач с отбором только тех публикаций, которые имели отношение к СКВ у детей и подростков, за исключением посвященных СКВ новорожденных, антифосфолипидному синдрому и «узким» аспектам волчаночного нефрита. Каждая публикация оценивалась двумя, при необходимости – тремя независимыми экспертами. Таким образом, из первоначально рассматриваемых 9341 публикации только 78 были расценены как значимые для клинической практики (из них 27 посвящены нейropsychическим проявлениям СКВ у детей).

В результате выполненной работы были сформулированы рекомендации из 25 пунктов, касающиеся ключевых подходов к диагностике и лечению СКВ с ювенильным дебютом: 11 – по диагностике, 9 – по мониторингу и 5 – по общим подходам к лечению. Указанные рекомендации не включают положения, связанные с волчаночным нефритом и антифосфолипидным синдромом, которые сформулированы и опубликованы отдельно. В данной статье представлены основные положения этих рекомендаций с комментариями.

#### **А. Рекомендации по диагностике**

**Рекомендация 1.** *На основании существующей на сегодняшний день доказательной базы (основанной, главным образом, на исследованиях у взрослых пациентов) критерии SLICC 2012 г. могут быть применимы при СКВ с ювенильным дебютом в качестве классификационных критериев (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Для диагностики СКВ как у взрослых, так и у детей в настоящее время используются классификационные критерии, исходно разработанные для клинических исследований. Впервые для диагностики СКВ такие критерии опубликовала в 1982 г. Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), они были модифицированы в 1997 г. и нашли широкое применение в практическом здравоохранении, в том числе в педиатрической практике [20]. В 2012 г. группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) опубликованы новые критерии для диагностики СКВ [21]. Предста-

вляется обоснованным предпочтительное использование критериев SLICC 2012 г., так как в них расширен перечень диагностически значимых клинических и иммунологических проявлений заболевания, что дает возможность диагностики на более ранних стадиях. Обязательным требованием для постановки диагноза является наличие не менее четырех критериев, среди которых должен присутствовать по крайней мере один клинический и один иммунологический, что дает возможность уменьшить частоту диагностических ошибок. Исследования последних лет продемонстрировали большую чувствительность этих критериев в педиатрической практике, по сравнению с критериями ACR [7, 8].

**Рекомендация 2.** *При выявлении антинуклеарного фактора (АНФ) в сочетании с по меньшей мере двумя клиническими или одним клиническим и одним иммунологическим критериями SLICC оправданно направление пациента к специалисту ревматологу (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

У пациентов как взрослого, так и детского возраста с диагностическими значениями аутоантител и клиническими признаками, характерными для СКВ, но недостаточными для постановки диагноза (<4), а также у лиц с повышенным генетическим риском развития СКВ, но без каких-либо критериев для верификации диагноза может обсуждаться наличие «неполной волчанки» (*pre-SLE, preclinical lupus, incomplete lupus erythematosus, latent lupus, lupus-like, probable lupus, undifferentiated connective tissue disease*) [22]. По данным литературы, от 15 до 80% пациентов с «неполной волчанкой» в дальнейшем имеют достоверный диагноз, нередко эта стадия СКВ развивается до наступления совершеннолетия. G.S. Alarcon и соавт. [23] продемонстрировали, что пациенты с одним критерием ACR набирали более четырех критериев для достоверного диагноза в среднем более чем через 3 года, с двумя и тремя критериями – через 2,5 и 1 год соответственно. Максимальный срок до подтверждения диагноза с момента первого обращения к врачу составил 328 мес. По данным Европейского мультицентрового исследования, из 122 пациентов с «неполной волчанкой» в течение 3 лет достоверным диагнозом стал у 20,5% [24]. С учетом указанных данных, подобные пациенты обязательно должны наблюдаться ревматологом.

**Рекомендация 3.** *В стандартное обследование детей и подростков при подозрении на СКВ следует включать определение антител к Sm (анти-Sm), рибонуклеопротеиду (анти-РНП), Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и La/SS-B (анти-La/SS-B) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

СКВ – аутоиммунное заболевание, отличительной чертой которого является наличие аутоантител, особенно тех, которые направлены на ядерные аутоантигены (анти-нуклеарные антитела – АНА). Наряду с АНФ, при СКВ важное значение имеет выявление антител к нативной ДНК (анти-ДНК), РНП, антигену С-мита (анти-Sm), анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B (в совокупности – так называемые «экстрагируемые ядерные антигены»). Согласно данным литературы, при СКВ с ювенильным дебютом анти-ДНК выявляются у 54–93%; анти-Sm – у 17–52%; анти-РНП – у 22–50%; анти-Ro/SS-A – у 33–54%; анти-La/SS-B – у 14–32% больных [25–32]. С учетом более широкого спектра антител, выявляемых в детской популяции, на этапе диагностики СКВ с ювенильным дебютом настоятельно рекомендуется их исследование. Однако следует отметить,

что на сегодняшний день не выявлено антител с определенными прогностическими качествами (например, предикторов тяжести течения заболевания, возможности формирования стойкой ремиссии, вовлечения определенных органов, риска повреждения), несмотря на многочисленные усилия по их поиску [33–41].

**Рекомендация 4.** При выявлении очевидных клинических критериев СКВ и позитивном результате теста на АНФ диагноз может быть подтвержден, несмотря на отсутствие других иммунологических критериев (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Следует помнить, что в отсутствие аутоантител диагноз СКВ неправомерен, хотя, по данным ряда исследований, около 5–8,9% пациентов с диагнозом СКВ, верифицированным согласно критериям ACR 1997 г., были негативными по АНФ [42, 43]. Однако эти исследования проводились в 70–80-е годы XX в., когда при определении АНФ проводилась непрямая реакция иммунофлюоресценции с использованием разнообразных субстратов: клетки печени крысы, мышцы, селезенки человека. Применение стандартизированных клеток Нер-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) в качестве субстрата для определения АНФ привело к хорошей стандартизации тестов, с заметным повышением чувствительности [44]. Существенным моментом является то, что у пациентов, у которых не выявлены антитела к ДНК и/или к экстрагируемым ядерным антигенам, диагноз СКВ может быть верифицирован при наличии положительного результата теста на АНФ.

**Рекомендация 5.** При СКВ с ювенильным дебютом следует учитывать возможность врожденного дефицита комплемента, особенно в группе пациентов раннего возраста (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Врожденная недостаточность системы комплемента может обсуждаться в качестве фактора, предрасполагающего к развитию СКВ у детей младшего возраста. На сегодняшний день выявлены варианты моногенной СКВ, связанной с мутациями генов C3- и C4-компонентов комплемента, которые предрасполагают к тяжелому течению СКВ [45, 46]. С другой стороны, раннее выявление дефицита комплемента может способствовать улучшению результатов мониторинга, включая адекватное лечение интеркуррентных инфекций, повышающих смертность у этой категории больных [47, 48]. Следовательно, исследование компонентов комплемента (СН50, АР50, С3 и С4) имеет важное значение при СКВ, особенно с ювенильным дебютом. В случае отсутствия повышения уровня комплемента при достоверном положительном ответе на терапию СКВ необходимо помнить о возможности врожденного дефицита комплемента и, по возможности, провести соответствующее молекулярно-генетическое исследование.

**Рекомендация 6.** Всем пациентам с подозрением на СКВ необходимо выполнять рентгенографию органов грудной клетки (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Рентгенография органов грудной клетки входит в обязательный перечень диагностических исследований при СКВ. Поражение дыхательной системы у пациентов детского возраста в рамках СКВ встречается реже, чем у взрослых (10–31%), и включает плеврит, пневмонит, инфекционную пневмонию, геморрагический альвеолит, легочную гипертензию, пневмоторакс. Несмотря на относи-

тельно низкую частоту этих проявлений, они могут быть ранними и опасными для жизни, требующими безотлагательных диагностических (в том числе дифференциальной диагностики с неопластическим, инфекционным процессом) и терапевтических мероприятий [49–51].

**Рекомендация 7.** В обязательный перечень обследований при подозрении на СКВ у детей и подростков должны включаться электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Поражение сердечно-сосудистой системы выявляется в 52–89% случаев и служит одной из наиболее важных причин формирования стойкого повреждения, приводящего к инвалидности и смертности у пациентов с СКВ, особенно если оно не выявляется на ранних стадиях. Наиболее часто поражаются оболочки сердца и миокард: перикардит, миокардит, значительно реже в последние годы – эндокардит (вальвулит митрального, крайне редко – аортального или трехстворчатого клапанов) или его исходы в виде уплотнения створок либо специфичный для СКВ бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса. Данные ЭхоКГ нередко демонстрируют наличие перикардiallyного выпота даже у тех детей, которые не имеют клинических признаков поражения сердца [52], поэтому рекомендуется использовать базовую ЭхоКГ и ЭКГ у каждого пациента с СКВ.

**Рекомендация 8.** Детям и подросткам с СКВ, имеющим клинические признаки поражения органов дыхания (при отсутствии острой инфекции), необходимо проводить исследование функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Согласно проведенным исследованиям, снижение функции внешнего дыхания выявляется у детей с СКВ даже при отсутствии клинических или рентгенологических признаков поражения легких и, как правило, обусловлено активностью заболевания [53]. Использование легочных функциональных тестов может быть ценным диагностическим инструментом для оценки степени вовлеченности в патологический процесс легких, а также субклинического процесса, который, по данным ряда авторов, встречается у детей чаще, чем у взрослых [54]. Характерно нарушение легочной вентиляции по обструктивно-рестриктивно-му типу.

**Рекомендация 9.** При сниженной толерантности к физической нагрузке у детей и подростков с СКВ необходимо включить в базовый перечень необходимых обследований рентгенографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, ЭхоКГ и ЭКГ (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Плохая переносимость физической нагрузки может свидетельствовать о наличии легочного и/или сердечного поражения в рамках СКВ, которое нередко на ранних этапах заболевания протекает бессимптомно [51, 52, 54–57]. Периодический мониторинг для оценки вовлечения и/или прогрессирования поражения этих органов входит в оценку активности СКВ с помощью валидированных шкал активности (SLEDAI, ECLAM, BILAG) и учитывается при определении индекса повреждения (SDI). Несмотря на относительно невысокую частоту, сердечно-легочные проявления СКВ могут иметь решающее значение при выборе терапевтической тактики.

**Рекомендация 10.** При фебрильной лихорадке у детей и подростков с СКВ необходимо обследование на инфекции и синдром активации макрофагов (САМ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Как присоединение инфекции, так и развитие САМ служат факторами, утяжеляющими прогноз при СКВ, поэтому любой эпизод фебрильной лихорадки у этих пациентов должен обязательно оцениваться как с позиции проявления самого заболевания, так и с учетом возможного присоединения данных осложнений.

**Рекомендация 11.** При подозрении на САМ следует рассмотреть возможность выполнения пункции костного мозга, однако если пациент находится в нестабильном состоянии и исследование невозможно, то отсутствие результатов костномозговой пункции не может служить основанием для отсрочки коррекции лечения (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

САМ — редкое, но тяжелое, жизнеугрожающее осложнение СКВ, характеризующееся фебрильной лихорадкой, вовлечением ряда органов (поражение центральной нервной системы — ЦНС, гепатомегалия, спленомегалия), панцитопенией, коагуляционными нарушениями, повышением концентрации ферментов печени, ферритина и триглицеридов [58, 59]. В 2009 г. были опубликованы предварительные рекомендации по диагностике САМ при СКВ у детей и подростков, согласно которым проведение биопсии костного мозга требуется только в сомнительных случаях [58]. С практической точки зрения для изучения причины цитопении может быть полезно выполнение костномозговой пункции, в том числе для исключения гемофагоцитоза, однако с учетом того, что САМ является жизнеугрожающим состоянием, в случае нестабильности пациента лечение стоит назначать по жизненным показаниям без обязательного проведения этой диагностической процедуры при достоверном диагнозе.

#### **Б. Мониторирование пациентов с системной красной волчанкой**

**Рекомендация 1.** Необходимо регулярно контролировать активность заболевания, включая оценку физического статуса (в том числе массы тела, роста, артериального давления), исследование общего анализа мочи, суточной протеинурии, развернутого клинического анализа крови, СОЭ, биохимического анализа крови с обязательным определением содержания альбумина, креатинина, С3-, С4-компонентов комплемента, анти-ДНК, скорости клубочковой фильтрации (уровень доказательности 2А/3, сила рекомендации В–С/С).

Наблюдение педиатром-ревматологом должно проходить на регулярной основе, особенно на этапе верификации диагноза, подбора терапии и последующей оценки динамики состояния до достижения неактивного статуса заболевания с выполнением основного набора физических и лабораторных исследований при каждом посещении [60, 61]. Из приведенных выше рекомендованных для каждого визита исследований спорной, пожалуй, представляется целесообразность определения анти-ДНК, С3-, С4-компонентов комплемента у всех пациентов вне зависимости от исходной активности СКВ; частота этих исследований должна быть обоснована высокой активностью процесса.

**Рекомендация 2.** Оценку активности заболевания следует проводить каждые 2–4 нед в течение первых 2–4 мес после постановки диагноза или обострения, далее — в зависимости от ответа на лечение (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Рекомендуемая частота посещений с оценкой активности заболевания во время каждого визита аналогична рекомендациям по мониторингу активности СКВ у взрослых пациентов и зависит от проявлений заболевания и индивидуального ответа на терапию [62–64].

**Рекомендация 3.** У детей, получающих системные глюкокортикоиды (ГК), необходимо регулярно проводить оценку темпов линейного роста (уровень доказательности 2А, сила рекомендации В).

Начало СКВ в детском возрасте, близком к моменту максимального линейного роста, может вызвать особенно значительную задержку роста и полового развития, что обусловлено рецидивирующим течением самого заболевания и/или применением ГК. По этой причине необходимы регулярный мониторинг данных показателей и коррекция проводимой терапии при необходимости [65, 66].

**Рекомендация 4.** Оценку активности СКВ у детей и подростков следует проводить, используя стандартизованный показатель активности болезни, такой как SLEDAI-2K или рBILAG-2004 (уровень доказательности 4, сила рекомендации D).

Так же, как для взрослых пациентов с СКВ, настоятельно рекомендуется, чтобы текущая активность заболевания и ответ на терапию оценивались с помощью соответствующего индекса (комбинации клинических и лабораторных признаков СКВ), разработанного с целью стандартизации оценки активности заболевания. На сегодняшний день существует несколько подобных оценочных шкал, среди которых чаще используются SLE Disease Activity Index (SLEDAI) и British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) [67–70].

**Рекомендация 5.** У всех детей с СКВ необходимо ежегодно оценивать степень необратимых нарушений, т. е. нанесенного болезнью ущерба, используя стандартизованный педиатрический индекс повреждения SDI (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Индекс повреждения SLICC/ACR — утвержденный инструмент оценки степени кумулятивного повреждения органов и систем, возникшего как в результате активности СКВ, так и вследствие проводимой терапии с момента начала заболевания, — учитывает стойкие признаки, сохраняющиеся более 6 мес. В отличие от индекса, используемого у взрослых, педиатрическая версия включает задержку роста (рост ниже третьего квартиля для данного возраста, скорость роста за 6 мес ниже третьего квартиля для данного возраста) и задержку полового развития (задержка в развитии двух половых признаков; оценка по Таннеру более чем на 2 SD ниже среднего показателя возрастной нормы) [64].

**Рекомендация 6.** Все пациенты с СКВ должны осматриваться офтальмологом (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

При СКВ описан достаточно широкий спектр офтальмологических проявлений, включая ретинопатию и неврит зрительного нерва. Кроме того, ГК и гидроксихлорохин, которые наиболее часто используются в лечении СКВ, могут индуцировать поражение глаз [71–73]. Все вышеизложенное обуславливает необходимость регулярного офтальмологического контроля.

**Рекомендация 7.** *Ежегодный офтальмологический скрининг необходим детям и подросткам с СКВ, которые получают гидроксихлорохин (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Исследования, проведенные на взрослых пациентах с СКВ, демонстрируют, что при длительном применении гидроксихлорохина риск развития ретинопатии повышается. У пациентов детского возраста, к сожалению, подобных исследований не проводилось, однако, с учетом данных, полученных на основе анализа применения этого препарата у детей с ювенильным идиопатическим артритом, при назначении >6,5 мг/кг гидроксихлорохина в сутки риск поражения сетчатки увеличивается [74–76]. Таким образом, офтальмологический скрининг представляется обязательным и оправданным.

**Рекомендация 8.** *Пациентам с поражением кожи в рамках СКВ необходима защита от прямых солнечных лучей (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Несмотря на скудные данные литературы, подтверждающие преимущества защиты от солнца у пациентов с СКВ, солнцезащитные средства широко рекомендуются для предотвращения фоточувствительной сыпи и как часть общепрофилактических мероприятий. Исследование Н. Stege и соавт. [77], выполненное на 11 взрослых пациентах с СКВ, продемонстрировало, что некоторые (но не все) виды солнцезащитных средств обладают протективным действием в отношении поражения кожи, связанного с воздействием ультрафиолетового излучения.

**Рекомендация 9.** *При СКВ с ювенильным дебютом скоординированная программа перехода из педиатрической сети во взрослую с участием детских и взрослых специалистов имеет решающее значение для обеспечения непрерывности наблюдения и терапии и оптимизации долгосрочных результатов, включая предотвращение летальных исходов (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Только 13% пациентов с ювенильным дебютом имеют безмедикаментозную ремиссию во взрослом возрасте при более низком, чем в популяционном контроле, качестве жизни, что отчасти может быть обусловлено дополнительными трудностями, связанными с изменением системы медицинского наблюдения, сменой лечащего врача на фоне физиологических, психологических и социальных сложностей «переходного» возраста. Одной из основных проблем этого периода является несоблюдение рекомендованной медикаментозной терапии [78–82]. Согласно исследованию E.F. Lawson и соавт. [78], пациенты с СКВ, оставшиеся под наблюдением педиатра, регулярно посещают врача и с большей вероятностью принимают иммуносупрессивные препараты (94 и 68; 89 и 34% соответственно). Около 50% пациентов имеют хотя бы одну проблему с лекарственными назначениями, 40% – психологические проблемы при переходе во «взрослую» ревматологическую практику. Все это обуславливает необходимость особо пристального внимания к данному контингенту больных: им необходимо помогать развивать навыки самоконтроля в отношении своего клинического состояния, регулярности приема медикаментозных препаратов, выполнения контрольных обследований и визитов к ревматологу. В 2016 г. опубликованы рекомендации EULAR по рациональной

организации процесса передачи пациентов с РЗ, в том числе с СКВ, из детской во взрослую ревматологическую службу [83].

## **В. Рекомендации по лечению**

**Рекомендация 1.** *Все дети с СКВ должны получать терапию гидроксихлорохином (уровень доказательности 2А, сила рекомендации В).*

Данная рекомендация основана на анализе 95 исследований у взрослых пациентов с СКВ, которые демонстрируют повышение частоты ремиссий, снижение риска рецидивов и уменьшение индекса повреждения при благоприятном профиле безопасности на фоне длительного приема гидроксихлорохина [74].

Действительно, ряд авторов отмечают повышение частоты назначения этого препарата на ранних сроках после верификации диагноза [84], что может быть обусловлено данными о снижении уровня липидов и уменьшении риска тромботических осложнений под влиянием такой терапии, а также сведениями о ее гепатопротективном действии и уменьшении риска развития диабета у больных СКВ [74, 85]. Однако, на наш взгляд, представляется не вполне оправданным вынесение данной рекомендации на первый план, без обсуждения нюансов назначения ГК у этого контингента пациентов.

**Рекомендация 2.** *При наличии показаний для изменения схемы лечения необходимо учитывать фактор приверженности ему у конкретного пациента (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

Низкая приверженность терапии у пациентов подросткового возраста ассоциируется с персистированием более высоких показателей активности и формированием большего ущерба от болезни при сравнительно небольшой продолжительности заболевания [86–88]. По данным литературы, комплаенс в этой возрастной группе может соответствовать 50%, при этом тяжесть течения заболевания и частота обострений не гарантируют приверженности лечению [89]. Следовательно, фактор комплаенса необходимо по возможности учитывать при выборе схемы терапии, а также оценивать в том случае, если не удалось добиться желаемого результата.

**Рекомендация 3.** *В тех случаях, когда терапия ГК недостаточно эффективна, необходимо подключение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).*

На наш взгляд, данная рекомендация может быть рассмотрена только на тех пациентах, которые исходно имели невысокую активность заболевания в дебюте с последующим присоединением новых симптомов, утяжеляющих течение заболевания, или невозможностью снижения дозы пероральных ГК вследствие персистирования активности. В тех случаях, когда исходно имеется высокая клиническая активность, поражение почек и ЦНС, васкулит, тяжелые цитопении, т. е. состояния, которые исходно прогностически неблагоприятны и заведомо могут потребовать длительной высокодозовой терапии ГК с развитием соответствующих осложнений, вопрос о подключении БПВП (микофенолата мофетила, азатиоприна, метотрексата или циклофосфамида) необходимо решать на ранних стадиях заболевания. Предпочтительный выбор того или иного БПВП должен быть основан на ведущих проявлениях заболевания и экспертной оценке соотношения польза/вред от того или иного препарата.

**Рекомендация 4.** При наличии гемолитической анемии показано добавление к терапии БПВП (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Наличие гемолитической анемии является фактором, существенно утяжеляющим прогноз, что, безусловно, требует раннего назначения БПВП с предпочтительным применением циклофосфида внутривенно с последующим переходом на терапию микофенолата мофетилом либо азатиоприном.

**Рекомендация 5.** При наличии показаний для проведения терапии ритуксимабом (РТМ) рекомендуемая доза составляет 750 мг/м<sup>2</sup> на введение (максимум до 1,0 г) в виде двух инфузий с интервалом в 2 нед или 375 мг/м<sup>2</sup> на введение на протяжении 4 последовательных недель (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Использование РТМ описано в шести исследованиях, суммарно включавших 115 пациентов детского возраста с СКВ. У всех пациентов отмечались высокая активность заболевания с развитием жизнеугрожающих состояний, низкая эффективность стандартных методов терапии. Согласно этим исследованиям предложено две схемы введения РТМ, протестированные своей эффективностью и безопасностью: 375 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела на протяжении 4 последовательных недель либо 750 мг на 1 м<sup>2</sup> с интервалом в 2 нед [90–95].

Важно подчеркнуть, что в настоящих рекомендациях отсутствуют четкие указания, в каких случаях показано назначение РТМ. Между тем на сегодняшний день доказано, что, в отличие от «стандартной» терапии, включающей ГК и цитостатики, терапия РТМ оказывает целевое патогенетическое действие, по эффективности конкурирует с ГК и цитостатиками, не приводя при этом к развитию остеопороза, сахарного диабета, атеросклероза, когнитивных нарушений. На сегодняшний день РТМ вошел в Российские рекомендации по терапии СКВ у детей, подготовленные совместно с Ассоциацией ревматологов России и утвержденные на XVIII Конгрессе педиатров России 14 февраля 2015 г. [96].

#### Рекомендации по диагностике нейролюпуса

**Рекомендация 1.** При диагностике нейролюпуса у детей и подростков следует использовать синдромальную классификацию, предложенную для описания нейролюпуса у взрослых пациентов (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Всем пациентам с подозрением на СКВ рекомендуется консультация врача-невролога для выявления признаков поражения нервной системы, установления диагноза в соответствии с классификационными критериями СКВ и оценки активности заболевания. Поражение ЦНС наблюдается у значительного числа пациентов с СКВ и может существенно влиять на прогноз [97–105]. В рамках изучения «нейролюпуса» у взрослых в 1999 г. рабочей группой ACR описано 19 различных синдромов с поражением центральной и периферической нервной системы [106]. Чтобы способствовать единообразию и сопоставимости описания проявлений нейролюпуса у детей и взрослых и ввиду ограниченности подобных исследований в детском и подростковом возрасте, рекомендуется также использовать данную номенклатуру [61, 107]. Однако необходимо учитывать, что исходно эта номенклатура ACR предназначена для взрослых пациентов, проявления нейролюпуса у детей могут быть гораздо разнообразнее. От-

дельно следует подчеркнуть необходимость особого внимания к психическому статусу подобных пациентов, так как выявление поведенческих, эмоциональных, когнитивных нарушений требует оперативного привлечения психологов и психиатров.

**Рекомендация 2.** У детей и подростков с СКВ с новыми или необъяснимыми симптомами или признаками, указывающими на неврологическую или психическую патологию, первоначальный диагностический поиск должен включать весь спектр обследований, проводимых при аналогичной клинической картине у пациентов без СКВ (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Как и в случае развития неврологических или психических нарушений у взрослых, ни один клинический, лабораторный, нейропсихологический или визуальный тест не может использоваться у детей для дифференциации нейролюпуса от других причин нейропсихиатрической симптоматики. Были проведены небольшие когортные исследования, направленные на выявление специфических биомаркеров или на оценку данных нейровизуализирующих методов исследования для уточнения особенностей нейропсихиатрических проявлений в рамках СКВ у детей, но их сложно экстраполировать на всех пациентов, а большие контролируемые исследования в этой сфере, к сожалению, не проводились [108–120], в связи с чем в контексте предполагаемого диагноза нейролюпуса или ухудшения неврологической и психической симптоматики исходный дифференциально-диагностический поиск должен включать все другие потенциальные причины.

**Рекомендация 3.** У детей и подростков с подозрением на впервые развившийся симптомокомплекс нейролюпуса или ухудшение симптомов в рамках уже верифицированного нейролюпуса следует исключать иные причины ухудшения состояния, в том числе инфекции, гипертонический криз, метаболические нарушения или неблагоприятные реакции на лекарственные препараты (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

Учитывая отсутствие «золотого стандарта» в диагностическом подходе, нейролюпус остается диагнозом исключения, который в основном базируется на экспертном мнении. Среди возможных причин общемозговой симптоматики при СКВ можно выделить непосредственно поражение ЦНС в рамках самого заболевания, септическое состояние, гипертонический криз, гипергликемию, электролитные нарушения, уремию, печеночную энцефалопатию, стероид-ассоциированный психоз, нейротоксическое повреждение (циклоспорин, циклофосфамид, метотрексат).

**Рекомендация 4.** В зависимости от типа неврологических или психических нарушений в перечень необходимых исследований для оценки структуры и функции нервной системы должны быть включены: люмбальная пункция (прежде всего для исключения инфекции ЦНС), электроэнцефалография (ЭЭГ), нейропсихологическая оценка когнитивных функций, консультация офтальмолога, исследования нервной проводимости и магнитно-резонансная томография (МРТ) (уровень доказательности 3, сила рекомендации С).

На наш взгляд, в данных рекомендациях, с учетом особенностей и прогностической значимости поражения нейропсихиатрической сферы, на первое место необходимо поставить консультацию врача-невролога, психолога и, при необходимости, психиатра. Перечень тех или иных

обследований должен логично вытекать из конкретной симптоматики, однако следует отметить, что перечисленные в данном пункте базовые методы обследования крайне желательны у всех пациентов при наличии достоверных признаков поражения ЦНС — как при впервые выявленной симптоматике, так и с целью ее динамической оценки.

**Рекомендация 5. Отсутствие изменений по данным МРТ не исключает наличие нейролюпуса** (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Важно отметить, что далеко не всегда клинические проявления нейролюпуса коррелируют с изменениями на МРТ [110, 121, 122]. Кроме того, даже более современные высокочувствительные методы МРТ не позволяют дифференцировать процесс в рамках СКВ от других причин, что необходимо учитывать при трактовке полученных результатов.

**Рекомендация 6. Когнитивные нарушения должны быть протестированы либо в сотрудничестве с нейропсихологом, либо с использованием проверенных тестов на когнитивные нарушения при СКВ, например педиатрического автономного нейропсихологического тестирования (Ped-ANAM)** (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Формально проведение нейропсихиатрического тестирования с привлечением психолога крайне желательно при ювенильном дебюте СКВ для диагностики нейрокогнитивной дисфункции, выявляемой приблизительно в 30% случаев [105]. Когнитивная сфера может страдать как в рамках основного заболевания, так и за счет применяемой в течение длительного времени терапии ГК, поэтому в настоящее время существует система специально разработанных шкал, в частности Ped-ANAM [123, 124]. Однако в реальной клинической практике, на наш взгляд, педиатр-ревматолог в первую очередь должен уметь провести простейшую оценку когнитивных функций (память, внимание, мышление, речь, восприятие), которая вполне доступна при внимательном общении с пациентом на регулярной основе.

## Лечение нейролюпуса

**Рекомендация 1. Наличие нейролюпуса при исключении иных причин развившегося симптомокомплекса, не связанных с СКВ, является показанием для назначения ГК и иммунодепрессантов** (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Лечение нейролюпуса не основано на проспективных исследованиях. У детей, так же как и у взрослых, его начинают с пульс-терапии ГК и назначения высоких доз преднизолона в сочетании с такими препаратами, как циклофосфамид, микофенолата мофетил или азатиоприн [105, 125]. В настоящее время активно изучается роль анти-В-клеточной терапии (РТМ) [90, 95, 125]. РТМ включен в Российские рекомендации по лечению СКВ у детей в случае резистентности к стандартной терапии [96].

**Рекомендация 2. Пациентам, перенесшим однократный эпилептический приступ, не показано назначение противоэпилептических препаратов при отсутствии очаговых изменений на МРТ и эпилептической активности по данным ЭЭГ** (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

В большинстве случаев на начальных этапах заболевания или при обострении эпилептические приступы воз-

никают за счет цереброваскулярных нарушений, обусловленных активностью заболевания. Они разрешаются на фоне применения адекватных доз ГК и цитостатиков, однако требуется экспертная оценка тяжести и сопутствующих рисков возникшего приступа при решении вопроса о целесообразности назначения симптоматической противоэпилептической терапии. В подобных ситуациях очень полезны выполнение МРТ головного мозга и грамотная интерпретация результатов ЭЭГ. Изменения на ЭЭГ по типу очаговых эпилептиформных разрядов более характерны для ишемии, тогда как диффузная дезорганизованная активность в большей степени свидетельствует о воспалении. Типичные эпилептиформные паттерны присутствуют менее чем у половины взрослых больных СКВ, но могут быть предвестниками повторных приступов [126].

**Рекомендация 3. При повторных эпилептических приступах оправдано назначение длительной противоэпилептической терапии** (уровень доказательности 3, сила рекомендации C).

Повторные эпилептические приступы чаще всего обусловлены сформировавшимся в результате длительной и/или высокой активности СКВ стойким повреждением головного мозга или утратой контроля над активностью заболевания. Согласно имеющимся рекомендациям, противоэпилептическая терапия должна назначаться при наличии факторов повышенного риска, к которым относятся повторный приступ более чем через 24 ч после первого, серьезная черепно-мозговая травма, структурные нарушения по данным МРТ, очаговая неврологическая симптоматика, неполный первый эпилептический приступ, эпилептиформные изменения на ЭЭГ [127].

**Рекомендация 4. Необходимо проведение специальных клинических исследований для уточнения рекомендаций по лечению нейролюпуса** (уровень доказательности 4, сила рекомендации D).

Клинические исследования при нейролюпусе в целом и у детей в частности крайне скудны и в большинстве своем представлены описаниями отдельных наблюдений и серий наблюдений с эмпирическим подбором адекватной терапии. Перспективные многоцентровые исследования крайне необходимы для того, чтобы способствовать более глубокому пониманию патогенеза и возможных проявлений неврологических и психических нарушений при СКВ. Они помогут в создании модели максимально персонализированной терапии и научно обоснованного подхода к мониторингу этих нарушений.

Таким образом, опубликованные в 2017 г. рекомендации SHARE стали важным инструментом для практикующих педиатров и ревматологов в систематизации подхода к диагностике, мониторингованию и лечению СКВ у детей и подростков и должны способствовать улучшению прогноза этого заболевания. Вместе с тем в заключение эксперты отметили, что в настоящее время доказательная база для выработки качественных диагностических и лечебных мероприятий при СКВ с ювенильным дебютом весьма ограничена. Отсутствием убедительных результатов исследований может быть обусловлено то, что в данных рекомендациях эксперты воздержались от детальных предложений по диагностическим мероприятиям, мониторингу или конкретной схеме назначения тех или иных лекарственных препаратов. В Российской Федерации детализированные национальные рекомендации по диагно-

стике и лечению СКВ у детей опубликованы в 2015 г. [96]. В 2018 г. вышли новые клинические рекомендации, отражающие современное состояние проблемы верификации диагноза, оценки активности и перечень необходимых обследований при подозрении на СКВ [128]. Тем не менее как международные, так и отечественные рекомендации демонстрируют необходимость продолжения совместных многоцентровых исследований, посвященных диагностическим процедурам, мониторингу и лечению этой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. Published Online First: 19 June 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
- Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:515-20. doi: 10.1191/0961203306lu2316oa
- Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:556-62. doi: 10.1002/art.23204
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:13-20. doi: 10.1002/art.24091
- Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20:1345-55. doi: 10.1177/0961203311416694
- Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17:596-604. doi: 10.1177/0961203307088006
- Sag E, Tartaglione A, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:440-4.
- Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2015;54:241-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu278
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus — are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am. Genetics*. 2010;36:53-80. vii-viii.
- Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2669-76. doi: 10.1002/art.34472
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
- Pineles D, Valente A, Warren B, et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1187-92. doi: 10.1177/0961203311412096
- Huemer C, Huemer M, Dorner T, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001;28:2116-9.
- Kaipainen-Seppänen O, Savolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:441-4.
- Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12:860-5. doi: 10.1191/0961203303lu469xx
- Nightingale AL, Farmer RD, de Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:656-61. doi: 10.1002/pds.1199
- Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol*. 1994;21:2143-6.
- Series OR. List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order: orphanet, 2016. Available from: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf) (cited 2016 20-01-2017).
- Wulffraat NM, Vastert B, and SHARE Consortium. Time to share. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:5. doi: 10.1186/1546-0096-11-5
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for Systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- Costenbader KH, Schur PH. We Need Better Classification and Terminology for «People at High-risk of or in the Process of Developing Lupus». *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):593-6. doi: 10.1002/acr.22484
- Alarcon GS, McGwin G Jr, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug 15;51(4):609-15. doi: 10.1002/art.20548
- Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, et al; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years... Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:89-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89
- Abdwan R, Rizvi SG, El-Nour I. Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus*. 2008;17:683-6. doi: 10.1177/0961203307087611
- Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):648-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.045
- Buoncompagni A, Barbano GC, Pistoia V, et al. Childhood systemic lupus erythematosus: a review of 30 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9:425-30.
- Chiang LL, Lin YT, Chan HY, et al. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 96 chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:12. doi: 10.1186/1546-0096-10-12
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152:550-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019

## 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.



30. Olowu W. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Natl Med Assoc.* 2007;99:777-84.
31. Watson L, Leone V, Pilkington C, et al. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset systemic lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2356-65. doi: 10.1002/art.34410
32. Campos LM, Kiss MH, Scheinberg MA, et al. Antinucleosome antibodies in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:496-500. doi: 10.1191/0961203306lu23170a
33. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2772-81. doi: 10.1002/art.24751
34. Jesus AA, Campos LM, Liphaut BL, et al. Anti-C1q, anti-chromatin/nucleosome, and anti-dsDNA antibodies in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:976-81. doi: 10.1590/S0482-50042012000600015
35. Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, et al. Anti-C1q antibodies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:235-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04675.x
36. Jurenca R, Fritzler M, Tyrrell P, et al. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol.* 2009;36:416-21. doi: 10.3899/jrheum.080588
37. Lehman TJ, Hanson V, Singsen BH, et al. The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. *J Pediatr.* 1980;96:657-61. doi: 10.1016/S0022-3476(80)80733-5
38. Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine.* 2010;89:62-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181cb449c
39. Wu FQ, Zhao Q, Cui XD, et al. C1q and anti-C1q antibody levels are correlated with disease severity in chinese pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011;31:501-5. doi: 10.1007/s00296-009-1257-0
40. Wu JF, Yang YH, Wang LC, et al. Antinucleosome antibodies correlate with the disease severity in children with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2006;27:119-24. doi: 10.1016/j.jaut.2006.07.001
41. McHardy KC, Horne CH, Rennie J. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus-how common? *J Clin Pathol.* 1982;35:1118-21. doi: 10.1136/jcp.35.10.1118
42. Gladman DD, Chalmers A, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus with negative LE cells and antinuclear factor. *J Rheumatol.* 1978;5:142-7.
43. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:71-81.
44. Crow YJ. Lupus: how much «complexity» is really (just) genetic heterogeneity? *Arthritis Rheum.* 2011;63:3661-4. doi: 10.1002/art.30603
45. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:217-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.009
46. Al-Mayouf SM, Abanomi H, Eldali A. Impact of C1q deficiency on the severity and outcome of childhood systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:81-5. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01574.x
47. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol.* 2000;76:227-324. doi: 10.1016/S0065-2776(01)76021-X
48. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology.* 2004;43:587-91. doi: 10.1093/rheumatology/keh120
49. De Jongste JC, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. Respiratory tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child.* 1986;61:478-83. doi: 10.1136/adc.61.5.478
50. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, et al. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14:152-8. doi: 10.1191/0961203305lu20730a
51. Ahmed AM, El-Shamaa MF. Asymptomatic cardiac involvement in children with systemic lupus erythematosus. *J Med Sci.* 2006;6:944-9. doi: 10.3923/jms.2006.944.949
52. Cerveri I, Fanfulla F, Ravelli A, et al. Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 1996;51:424-8. doi: 10.1136/thx.51.4.424
53. Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S, et al. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10:32-7. doi: 10.1191/096120301669980721
54. El-Dessoky El Shahawy E, Mosby AF, Algoubashy AA, et al. pleuropulmonary manifestations in juvenile onset systemic lupus erythematosus: assessment by pulmonary function tests and multidetector computed tomography. *Egypt Rheumatologist.* 2011;33:163-9. doi: 10.1016/j.ejr.2011.06.001
55. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, et al. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1998;132:109-16. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70494-9
56. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, et al. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: a study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus.* 1998;7:545-50. doi: 10.1191/096120398678920631
57. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3388-99. doi: 10.1002/art.24883
58. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:4135-42. doi: 10.1002/art.34661
59. Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, et al. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:401-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202376
60. Mina R, Klein-Gitelman MS, Ravelli A, et al. Inactive disease and remission in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2012;64:683-93. doi: 10.1002/acr.21612
61. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR standing Committee for International clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
62. 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;71:1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
63. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200
64. Gutierrez-Suarez R, Ruperto N, Gastaldi R, et al. A proposal for a pediatric version of the systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2989-96. doi: 10.1002/art.22048
65. Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:511-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200106

66. Brunner HI, Higgins GC, Klein-Gitelman MS, et al. Minimal clinically important differences of disease activity indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62:950-9. doi: 10.1002/acr.20154
67. Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C, et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49:335-41. doi: 10.1002/art.11111
68. Lattanzi B, Consolaro A, Solarì N, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic lupus activity measure (SLAM), Systemic lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl 11):112-7. doi: 10.1002/acr.20623
69. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
70. Marks SD, Pilkington C, Woo P, et al. The use of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index as a valid tool in assessing disease activity in childhood-onset Systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2004;43:1186-9. doi: 10.1093/rheumatology/keh284
71. Al-Mayouf SM, Al-Hemidan AI. Ocular manifestations of SLE in children. *Saudi Med J.* 2003;24:964-6.
72. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560-7. doi: 10.1136/ard.2007.072157
73. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118:415-22. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017
74. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-8. doi: 10.1136/ard.2008.101766
75. Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):764-70. doi: 10.1016/0190-9622(93)70107-5
76. ACR. Position statement: screening for Hydroxychloroquine Retinopathy, 2011.
77. Stege H, Budde MA, Grether-Beck S, et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:256-9. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160604.x
78. Lawson EF, Hersh AO, Applebaum MA, et al. Self-management skills in adolescents with chronic rheumatic disease: a cross-sectional survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9:35. doi: 10.1186/1546-0096-9-35
79. Felsenstein S, Reiff AO, Ramanathan A. Transition of Care and Health-Related Outcomes in Pediatric-Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1521-8. doi: 10.1002/acr.22611
80. Tucker LB, Cabral DA. Transition of the adolescent patient with rheumatic disease: issues to consider. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:661-72. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.005
81. Hersh AO, Pang S, Curran ML, et al. The challenges of transferring chronic illness patients to adult care: reflections from pediatric and adult rheumatology at a US academic center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:13. doi: 10.1186/1546-0096-7-13
82. Falcini F, Nacci F. Systemic lupus erythematosus in the young: the importance of a transition clinic. *Lupus.* 2007;16:613-7. doi: 10.1177/0961203307078973
83. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):639-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210112. Epub 2016 Nov 1.
84. Lee S-J, Silverman E, Joanne M, Bargman JM. The role of anti-malarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:718-29. doi: 10.1038/nrneph.2011.150
85. Floris A, Piga M, Mangoni AA, et al. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediat Inflamm.* 2018;2018:3424136. doi: 10.1155/2018/3424136
86. Uribe AG, Alarcon GS, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVIII. factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Rheum.* 2004;51:258-63. doi: 10.1002/art.20226
87. Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus.* 2000;9:601-6. doi: 10.1191/096120300678828785
88. Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:195-201. doi: 10.1097/RHU.0b013e31817a242a
89. M. R. Adherence to Pediatric Medical Regimens. Handbook of Child Psychology and developmental science. 7<sup>th</sup> ed. NY: John Wiley & Sons Inc; 2010.
90. Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006;148:623-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
91. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:712-20. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04804.x
92. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child.* 2008;93:401-6. doi: 10.1136/adc.2007.126276
93. Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:413-9. doi: 10.1007/s00467-007-0694-9
94. Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3168-74. doi: 10.1002/art.21351
95. 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;24:10-7. doi: 10.1177/0961203314547793
96. Баранов АА, редактор. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с системной красной волчанкой. Москва; 2015 [Baranov AA, editor. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s sistemnoy krasnoy volchankoy* [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with systemic lupus erythematosus]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
97. Parikh S, Swaiman KF, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13:198-201. doi: 10.1016/0887-8994(95)00186-J
98. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1536-42.
99. Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:482-5. doi: 10.1097/00004583-200104000-00018
100. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus.* 2006;15:651-7. doi: 10.1177/0961203306070990
101. Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, et al. Psychiatric illness of systemic lupus erythematosus in childhood: spectrum of clinically important manifestations. *J Rheumatol.* 2013;40:506-12. doi: 10.3899/jrheum.120675
102. Loh WF, Hussain IM, Soffiah A, et al. Neurological manifestations of children with systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia.* 2000;55:459-63.

103. Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int.* 2009;29:1455-61. doi: 10.1007/s00296-009-0887-6
104. Brunner HI, Jones OY, Lovell DJ, et al. Lupus headaches in childhood-onset systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity as measured by the systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) and disease damage. *Lupus.* 2003;12:600-6. doi: 10.1191/0961203303lu430oa
105. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
106. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
107. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476
108. Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;59:206-13. doi: 10.1002/art.23334
109. Dos Santos MC, Okuda EM, Ronchezel MV, et al. Verbal ability impairment in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:362-74.
110. Mortilla M, Ermini M, Nistri M, et al. Brain study using magnetic resonance imaging and proton MR spectroscopy in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:129-35.
111. Prismich G, Hilario MO, Len CA, et al. Use of single photon emission computed tomography and magnetic resonance to evaluate central nervous system involvement in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:805-10. doi: 10.1590/S0100-879X2002000700007
112. Reiff A, Miller J, Shaham B, et al. Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1997;24:2461-5.
113. Russo R, Gilday D, Laxer RM, et al. Single photon emission computed tomography scanning in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1998;25:576-82.
114. Szer IS, Miller JH, Rawlings D, et al. Cerebral perfusion abnormalities in children with central nervous system manifestations of lupus detected by single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1993;20:2143-8.
115. Dong J, Li H, Wang JB, et al. Predictors for neuropsychiatric development in chinese adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32:2681-6. doi: 10.1007/s00296-011-2042-4
116. Falcini F, De Cristofaro MT, Ermini M, et al. Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus: a prospective SPECT study. Single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1998;25:583-8.
117. Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2010;227(1-2):195-201. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.014
118. Mostafa GA, Nazif HK, El-Shahawi HH, et al. Antineuronal antibodies and electroneurophysiological studies in pediatric patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:192-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00753.x
119. Papero PH, Bluestein HG, White P, et al. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:417-24.
120. Press J, Palayew K, Laxer RM, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:671-6. doi: 10.1002/art.1780390420
121. Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2449-56. doi: 10.1007/s10067-016-3376-9
122. Gulati G, Jones JT, Lee G, et al. Altered Blood-Brain Barrier Permeability in Patients with systemic lupus erythematosus: a novel Imaging Approach. *Arthritis Care Res.* 2017;69:299-305. doi: 10.1002/acr.22923
123. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, et al. Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013;65:372-81. doi: 10.1002/acr.21835
124. Vega-Fernandez P, Vanderburgh White S, Zelko F, et al. Cognitive Performance scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood Onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1119-274. doi: 10.1002/acr.22571
125. Thorbinson C, Oni L, Smith E, et al. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Paediatr Drugs.* 2016;18:181-95. doi: 10.1007/s40272-016-0170-8
126. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2004;63(10):1808-12. doi: 10.1212/01.WNL.0000144178.32208.4F
127. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76:459-83. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3
128. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Никишина ИП и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):19-37 [Aleksееva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical recommendations. Part 1. *Voprosy Sovremennoy Peditrii.* 2018;17(1):19-37 (In Russ.)].

# Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг.

Кабалык М.А.

ФГБОУ ВО  
«Тихоокеанский  
государственный  
медицинский  
университет»  
Минздрава России,  
Владивосток, Россия  
690002, Владивосток,  
пр-т Острякова, 2

Pacific State Medical  
University, Ministry of  
Health of Russia,  
Vladivostok, Russia  
2, Ostryakov Prospect,  
Vladivostok 690002

**Контакты:** Кабалык  
Максим  
Александрович;  
[Maxi\\_maxim@mail.ru](mailto:Maxi_maxim@mail.ru)

**Contact:** Maksim  
Kabalyk;  
[Maxi\\_maxim@mail.ru](mailto:Maxi_maxim@mail.ru)

Поступила 10.01.18

Наметившиеся в последние годы демографические сдвиги, обусловленные трудовой миграцией, ростом числа лиц пенсионного возраста, нестабильные экономические условия являются поводом для анализа заболеваемости остеоартритом (ОА) взрослого населения Российской Федерации в свете изменяющихся социально-экономических факторов.

**Цель исследования** — анализ заболеваемости ОА в регионах Российской Федерации с учетом ключевых социально-экономических факторов.

**Материал и методы.** Ретроспективный анализ динамики общей (ОЗ) и первичной заболеваемости (ПЗ) проводился на основании данных ежегодных статистических отчетов Минздрава России (форма №12) за период 2011–2016 гг. Эти показатели исследовались среди трех когорт населения: взрослого, трудоспособного и старше трудоспособного (пенсионеры) возрастов. С целью выявления значимых социально-экономических факторов, влияющих на динамику статистических показателей, были проанализированы данные по исполнению консолидированных бюджетов регионов Российской Федерации, территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС). Полученные данные были подвергнуты сравнительному анализу показателей по России в целом, 85 регионам и 8 федеральным округам.

**Результаты и обсуждение.** В период с 2011 по 2016 г. в России отмечается рост общей заболеваемости (болезненности) ОА с 32,2 на 1000 населения в 2011 г. до 35,7 в 2016 г. Наибольшее распространение ОА наблюдается среди населения пенсионного возраста и составляет в среднем 33,2% из расчета числа зарегистрированных больных на общую численность населения данной возрастной категории за 6 лет наблюдений. Максимальная ОЗ наблюдается среди населения старше трудоспособного возраста — 70,4 на 1000 соответствующего населения, что более чем в 3,8 раза больше аналогичного показателя у населения трудоспособного возраста. В целом в России наблюдается неуклонный рост ОЗ и ПЗ ОА населения. Согласно данным официальной статистики, больные ОА составляют четвертую часть среди всех пациентов с болезнями костно-мышечной системы, а ОА выявляется у 4% всего взрослого населения. За 20 лет число больных ОА увеличилось на 260%. Результаты исследования показали, что увеличение доходов населения связано со снижением первичной заболеваемости и болезненности среди лиц пенсионного возраста. За 6 лет в 30 регионах России отмечается уменьшение бюджетного финансирования здравоохранения. Установлено, что доля расходов консолидированных бюджетов регионов прямо связана с первичной заболеваемостью и болезненностью ОА. Отмечен рост расходов ТФОМС в среднем по России на 183%. Величина расходов ТФОМС в регионах была прямо связана с ростом заболеваемости ОА взрослого населения и пенсионеров, но не была ассоциирована с аналогичными показателями населения трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** остеоартрит; эпидемиология; общая заболеваемость; первичная заболеваемость; демография.  
**Для ссылки:** Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):416–422.

## PREVALENCE OF OSTEOARTHRITIS IN RUSSIA: REGIONAL ASPECTS OF TRENDS IN STATISTICAL PARAMETERS DURING 2011–2016

Kabalyk M.A.

Recent demographic changes caused by labor migration and by the larger number of retirement-aged people, as well as unstable economic conditions are the reason for analyzing the incidence of osteoarthritis (OA) in the adult population of the Russian Federation in the light of changing socioeconomic factors.

**Objective:** to analyze the incidence of OA in the regions of the Russian Federation in terms of key socioeconomic factors.

**Material and methods.** Trends in OA prevalence and incidence were retrospectively analyzed using the data of annual statistical reports of the Ministry of Health of Russia (Form No. 12) in the period 2011–2016. The above parameters were studied among three population cohorts: adult, able-bodied, and retirement-aged (pensioners) people. Data on the execution of consolidated budgets of the regions of the Russian Federation, territorial compulsory health insurance funds (TCHIFs) were analyzed to identify substantial socioeconomic factors influencing the trends in statistical parameters. The findings were subjected to a comparative analysis of these parameters for Russia as a whole, 85 regions, and 8 federal districts.

**Results and discussion.** During the period from 2011 to 2016, the prevalence of OA in Russia increased from 32.2 per 1,000 population in 2011 to 35.7 in 2016. The highest prevalence of OA is observed among the retirement-aged population and averages 33.2% of the number of registered patients per the total population in this age group during 6-year follow-ups. The maximum prevalence is seen in the retirement-aged population (70.4 per 1,000 corresponding age population; which is more than 3.8 times greater than that in the able-bodied one). There is a steady increase in the prevalence and incidence of OA in the population of Russia as a whole. According to official statistics, patients with OA make up one quarter of all patients with musculoskeletal system diseases and OA is detected in 4% of the entire adult population. Over 20 years, the number of patients with OA increased by 260%. The investigation has shown that the population's income growth is associated with lower incidence and prevalence rates among pensioners. During 6 years, there is a decline in budget funding for health

care in 30 regions of Russia. The share of expenditures in the consolidated regional budgets has been established to be directly associated with the incidence and morbidity of OA. There was an average 183% increase in the expenditures of TCHIFs in Russia. The expenditures of TCHIFs in the regions were directly related to the higher incidence of OA among adults and pensioners, but were unassociated with those among the able-bodied population.

**Keywords:** osteoarthritis; epidemiology; prevalence; incidence; demography.

**For reference:** Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters over 2011–2016. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):416–422 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-416-422

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием, включенным в XIII класс Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 10% населения мира имеют ОА [2]. Поскольку заболеваемость и распространенность ОА прямо связаны с возрастом и увеличением продолжительности жизни, в перспективе ожидается дальнейший прирост числа больных ОА.

Наиболее достоверная информация о заболеваемости ОА может быть получена только в результате специально организованных эпидемиологических исследований [3]. По данным проведенного в конце 70-х годов прошлого века в бывшем СССР многоцентрового исследования, распространенность болезней костно-мышечной системы (БКМС) среди взрослого населения оставила 70,0 на 1000 населения [4]. С учетом того, что в последние четыре десятилетия крупных исследований по мониторингу эпидемиологической ситуации в Российской Федерации (РФ) не проводилось, основным источником информации о заболеваемости служит официальная статистика государственной системы здравоохранения. Так, по официальным данным на 2016 г., распространенность БКМС составляет 21,3 на 1000 населения, что значительно ниже данных 40-летней давности.

Вместе с тем статистические данные, сформированные на основании формы №12 ежегодного отчета учреждений здравоохранения, представляют весьма интересную информацию, отражающую ключевые тенденции заболеваемости. Более того, сопоставление этих данных с социально-экономическими и демографическими изменениями является важным инструментом понимания динамики заболеваемости.

Совершенствование ревматологической службы в РФ должно быть основано на понимании конъюнктуры жизни общества. В этом плане чрезвычайно важным является обстоятельство, что в России дегенеративно-воспалительные заболевания суставов занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости среди всех слоев населения. Важность изучения динамики показателей этой патологии определяется высокой инвалидизацией и значительным снижением качества жизни пациентов [5, 6]. Намечившиеся в последние годы демографические сдвиги, обусловленные трудовой миграцией, ростом числа лиц пенсионного возраста, нестабильные экономические условия являются поводом для анализа заболеваемости ОА в свете изменяющихся социально-экономических факторов.

**Целью** работы является анализ заболеваемости ОА в регионах РФ с учетом ключевых социально-экономических факторов.

#### Материал и методы

Ретроспективный анализ динамики показателей общей (ОЗ) и первичной заболеваемости (ПЗ) проводился на основании данных ежегодных статистических отчетов

Минздрава России (форма №12) за период 2011–2016 гг. Анализ подвергались данные по трем когортам населения: взрослого, трудоспособного и старше трудоспособного (пенсионеры) возрастов. Показатели измерялись в отношении абсолютного числа больных к среднегодовой численности населения (по данным на 1 января следующего года) на 1000 человек соответствующего населения.

С целью выявления значимых социально-экономических факторов, влияющих на динамику эпидемиологической ситуации, были использованы данные федеральной службы статистики [7] за 2011–2016 гг., а также данные по исполнению консолидированных бюджетов регионов РФ, территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС). Полученные данные были подвергнуты сравнительному анализу показателей по РФ: 85 регионам и 8 федеральным округам (ФО): Центральному ФО (ЦФО), Северо-Западному ФО (СЗФО), Южному ФО (ЮФО), Северо-Кавказскому ФО (СКФО), Приволжскому ФО (ФО), Уральскому ФО (УФО), Сибирскому ФО (СФО), Дальневосточному ФО (ДВФО). В работе использовались клинико-экспертный, аналитический, статистический методы. На этапе статистической обработки материала вычислялись относительные величины (интенсивные, экстенсивные), применялся метод анализа динамических рядов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Поскольку данные не соответствовали критерию нормального распределения, были использованы непараметрические методы статистического анализа: z-критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых переменных и коэффициент корреляции (r) Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты

В период с 2011 по 2016 г. в РФ отмечается рост ОЗ ОА с 33,3 на 1000 населения в 2011 г. до 36,9 в 2016 г. Медленными темпами увеличивается ОЗ ОА в расчете на все взрослое население РФ: от 3,2% в 2011 г. до 3,6% в 2016 г., абсолютный прирост составил 11%. У взрослого населения РФ среди всех пациентов с болезнями XIII класса МКБ-10 ОА в 2011 г. встречался в 23,6% случаев, тогда как в 2016 г. – в 25,8%. Наибольшее распространение ОА наблюдается среди населения пенсионного возраста и составляет в среднем 33,2% из расчета числа зарегистрированных больных на общую численность населения данной возрастной категории за 6 лет наблюдений. Как показано в табл. 1, в РФ максимальная общая заболеваемость наблюдается среди населения старше трудоспособного возраста – 70,4 на 1000 соответствующего населения, что более чем в 3,8 раза превышает аналогичный показатель у населения трудоспособного возраста.

Рассмотрены региональные аспекты ОЗ ОА. Максимальная ОЗ среди взрослого населения – 51,9‰ – выявля-

на в СЗФО. Она существенно отличалась от общероссийских показателей в ПФО и СФО (соответственно 40,0 и 41,0‰ с пиком в 2015 г.). Наименьшее значение ОЗ ОА зарегистрировано в СКФО – 15,7‰ в 2011 г. Проведена оценка 6-летней динамики показателей ОЗ ОА среди взрослого населения РФ. Максимальный рост болезненности зафиксирован в СКФО, СЗФО, УФО и ДВФО (прирост соответственно +24,6; +24,0; +21,1; +16,7%). Ниже средних по РФ показатели болезненности взрослого населения в ПФО, ЦФО, СФО (прирост соответственно +6,6; +7,1; +7,6%).

Выявлены высокие показатели ОЗ среди трудоспособного населения в СЗФО (28,7‰ в 2015 г.), ПФО (24,0‰ в 2015 г.) и СФО (23,9‰ в 2016 г.). Наименьшие показатели ОЗ ОА среди трудоспособного населения наблюдаются в СКФО (9,2‰ в 2012 г.), ДВФО (13,0‰ в 2011 г.) и ЮФО (14,9‰ в 2011 г.). Как показал анализ данных официальной статистики, рост ОЗ ОА в РФ среди взрослого населения происходит за счет лиц трудоспособного возраста (+15,9%). Однако рост данного показателя не одинаково распределен среди восьми ФО. Так, наибольшие значения роста данного показателя демонстрирует в ДВФО (+28,8%), ЮФО (+27,2%) и СЗФО (+23,2%).

Высокая ОЗ ОА среди лиц пенсионного возраста была зафиксирована в СЗФО (103,9‰ в 2015 г.), СФО (87,3‰ в 2011 г.) и ПФО (75,3‰ в 2012 г.). Низкие значения этого показателя зафиксированы в СКФО (40,7‰ в 2011 г.), ЮФО (54,6‰ в 2016 г.), УФО (56,0‰ в 2011 г.). В целом за 6 лет в РФ наблюдается положительная тенденция, которая заключается в снижении ОЗ ОА населения пенсионного возраста на 2,0%. Однако в СЗФО, СКФО и УФО наблюдается значительный рост данного показателя (соответственно +13,5; +13,0; +8,6%). Наиболее интенсивные темпы снижения ОЗ ОА у населения старше трудоспособного возраста зафиксированы в СФО (-6,5%), ЦФО (-6,0%), ЮФО (-4,0%).

Анализ ПЗ ОА в РФ (табл. 2) показал, что в пределах изучаемого периода она колебалась от 6,3‰ в 2011 г. до 6,7‰ в 2016 г. (+6,3%). Наблюдается незначительное снижение ПЗ (на 1,9%) среди населения старше трудоспособного возраста. В то же время у лиц трудоспособного возраста наблюдается рост ПЗ ОА с 4,8‰ в 2011 г. до 5,1‰ в 2016 г., т. е. на 6,2%.

В СФО в 2014–2016 гг. наблюдалась наиболее высокая ПЗ ОА взрослого населения – 9,6‰. Кроме того, выше общероссийского уровня показатели ПЗ наблюдаются

Таблица 1 ОЗ ОА взрослого населения РФ (на 1000 соответствующего населения)

Субъект РФ	Годы						Динамика, %
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
<b>РФ:</b>							
все взрослое население	32,2	33,5	33,6	34,1	36,2	35,7	11,0
трудоспособный возраст	18,2	18,5	18,7	19,4	20,9	21,1	15,9
пенсионеры	70,4	73,1	71,6	69,8	72,1	69,0	-2,0
<b>ЦФО:</b>							
все взрослое население	32,3	33,1	33,2	33,7	34,6	34,6	7,1
трудоспособный возраст	18,1	17,6	17,8	18,6	19,4	21,0	15,9
пенсионеры	67,0	70,1	68,8	67,2	67,3	63,0	-6,0
<b>СЗФО:</b>							
все взрослое население	40,1	43,8	43,8	44,9	51,9	49,7	24,0
трудоспособный возраст	21,1	22,1	22,2	23,0	28,7	26,0	23,2
пенсионеры	89,2	98,6	96,6	96,1	103,9	101,3	13,5
<b>ЮФО:</b>							
все взрослое население	26,8	28,5	28,5	29,1	31,2	30,4	13,2
трудоспособный возраст	14,9	15,5	15,6	16,7	19,4	19,0	27,2
пенсионеры	56,9	60,6	59,4	57,5	57,3	54,6	-4,0
<b>СКФО:</b>							
все взрослое население	15,7	16,1	16,1	18,1	18,2	19,6	24,6
трудоспособный возраст	9,5	9,2	9,3	11,0	11,2	11,7	23,6
пенсионеры	40,7	42,9	41,8	43,5	42,3	45,9	13,0
<b>ПФО:</b>							
все взрослое население	35,6	37,3	37,6	38,6	40,0	38,0	6,6
трудоспособный возраст	21,1	22,6	22,9	23,2	24,0	22,8	8,3
пенсионеры	74,2	75,3	73,9	74,6	76,0	70,9	-4,5
<b>УФО:</b>							
все взрослое население	25,8	26,7	26,8	28,5	30,7	31,2	21,1
трудоспособный возраст	15,7	16,0	16,2	17,5	18,6	19,2	22,0
пенсионеры	56,0	58,1	56,8	57,6	61,6	60,7	8,6
<b>СФО:</b>							
все взрослое население	37,9	37,7	37,8	39,9	41,0	40,8	7,6
трудоспособный возраст	21,3	20,9	21,2	23,4	23,3	23,9	12,1
пенсионеры	87,3	85,8	83,9	82,8	85,2	81,6	-6,5
<b>ДФО:</b>							
все взрослое население	24,7	26,7	26,9	27,7	29,5	28,8	16,7
трудоспособный возраст	13,0	14,2	14,4	15,3	16,4	16,8	28,8
пенсионеры	62,4	65,8	64,4	63,2	65,4	60,6	-2,9

в СЗФО (7,6‰) и ПФО (7,6‰). Наименьшие значения данного параметра зафиксированы в СКФО (3,2‰ в 2015 г.), ДВФО (4,3‰ в 2015 г.) и ЦФО (5,7‰ в 2016 г.). В рамках настоящего исследования проведена оценка динамики ПЗ по ФО РФ. Максимальный рост заболеваемости зафиксирован в СКФО, СФО и ПФО (прирост соответственно +20,6; +10,3; +9,4%). Ниже средних по РФ показатели ПЗ взрослого населения в ЦФО (-5,0%), СКФО (+2,8%), ДВФО (+4,6%).

Высокая ПЗ ОА среди населения РФ трудоспособного возраста в период с 2011 по 2016 г. наблюдалась в СФО (7,3‰ в 2014 и 2015 гг.), ПФО (6,2‰ в 2015 г.). Низкие показатели ПЗ наблюдали в СКФО (2,3‰ в 2015 г.), ДВФО (3,2‰ в 2015 г.). Анализ данных официальной статистики показал рост ПЗ ОА в РФ среди трудоспособного населения за счет высоких показателей в СФО, ЮФО и ПФО (прирост соответственно +12,3; +10,6; +10,0%). Наименьшие значения данной показатель демонстрирует в ЦФО, ДВФО СКФО (прирост соответственно -2,1; -2,9; -6,9%).

Максимальная ПЗ ОА среди лиц старше трудоспособного возраста ОА наблюдалась в СФО (15,8‰ в 2015 г.), СЗФО (13,3‰ в 2016 г.) и ЮФО (12,1‰ в 2012 г.). Наи-

меньшие показатели ПЗ ОА среди населения пенсионного возраста наблюдаются в СКФО (6,2‰ в 2015 г.), ДВФО (7,2‰ в 2015 г.), ЦФО (8,0‰ в 2016 г.). Согласно оценочным данным динамики ПЗ в период с 2011 по 2016 г., в данной группе населения наблюдается снижение числа впервые выявленных заболеваний. Снижение ПЗ, в частности, зафиксировано в ЦФО (-15,8%), ЮФО (-4,4%). Положительный тренд ПЗ обнаруживается в СЗФО (+26,7%), СКФО (+4,4%), ДВФО (+4,1%).

С целью выявления социально-экономических и демографических факторов, определяющих наметившиеся в период с 2011 по 2016 г. тенденции, проведена оценка данных, касающихся обеспеченности регионов ревматологами и терапевтами, показателей ежемесячных доходов на душу населения, расходов консолидированных бюджетов субъектов РФ на здравоохранение, расходов ТФОМС, а также показателя смертности от болезней на 100 тыс. населения в 85 субъектах РФ.

В целом в РФ отмечается дефицит врачей-ревматологов. Так, в среднем за 6-летний период обеспеченность ревматологами в России составляет 0,11 на 10 тыс. населения вместо 0,2, согласно приказу Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 900н «Об утверждении Порядка оказа-

Таблица 2 ПЗ ОА взрослого населения РФ (на 1000 соответствующего населения)

Субъект РФ	Годы						Динамика, %
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
<b>РФ:</b>							
все взрослое население	6,3	6,5	6,5	6,6	6,6	6,7	6,3
трудоспособный возраст	4,8	4,8	4,9	4,9	5,1	5,1	6,2
пенсионеры	10,5	11,0	10,6	10,5	10,3	10,3	-1,9
<b>ЦФО:</b>							
все взрослое население	6,0	5,8	5,7	5,7	5,7	5,7	-5,0
трудоспособный возраст	4,7	4,3	4,3	4,2	4,4	4,6	-2,1
пенсионеры	9,5	9,5	8,9	8,8	8,5	8,0	-15,8
<b>СЗФО:</b>							
все взрослое население	6,3	7,0	6,6	7,0	7,3	7,6	20,6
трудоспособный возраст	4,7	4,7	4,6	4,7	4,8	5,0	6,4
пенсионеры	10,5	12,8	11,5	12,2	13,0	13,3	26,7
<b>ЮФО:</b>							
все взрослое население	6,6	7,0	6,7	6,9	6,3	7,0	6,1
трудоспособный возраст	4,7	5,0	4,8	5,3	4,9	5,2	10,6
пенсионеры	11,3	12,1	11,2	10,7	9,4	10,8	-4,4
<b>СКФО:</b>							
все взрослое население	3,6	3,7	4,2	3,4	3,2	3,7	2,8
трудоспособный возраст	2,9	2,7	3,3	2,6	2,3	2,7	-6,9
пенсионеры	6,7	7,6	7,5	6,6	6,2	7,0	4,5
<b>ПФО:</b>							
все взрослое население	6,4	6,7	7,0	7,2	7,6	7,0	9,4
трудоспособный возраст	5,0	5,2	5,5	5,6	6,2	5,5	10
пенсионеры	10,2	10,4	10,7	11,0	10,7	10,3	1,0
<b>УФО:</b>							
все взрослое население	5,9	6,2	6,2	6,0	6,3	6,3	6,8
трудоспособный возраст	4,6	5,0	4,8	4,7	5,0	4,9	6,5
пенсионеры	9,9	10,0	10,0	9,6	9,5	9,9	0
<b>СФО:</b>							
все взрослое население	8,7	8,8	9,2	9,6	9,6	9,6	10,3
трудоспособный возраст	6,5	6,5	7,0	7,3	7,2	7,3	12,3
пенсионеры	15,3	15,5	15,5	15,4	15,8	15,1	-1,3
<b>ДФО:</b>							
все взрослое население	4,3	4,7	4,7	4,8	4,3	4,5	4,6
трудоспособный возраст	3,4	3,5	3,6	3,6	3,2	3,3	-2,9
пенсионеры	7,3	8,4	7,9	8,1	7,2	7,6	4,1

ния медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»». Число ревматологов соответствовало нормативу только в 5 регионах: в г. Москве (ЦФО) – 0,22, Ярославской области (ЦФО) – 0,23, Республике Северная Осетия–Алания (СКФО) – 0,26, Республике Мордовия (ПФО) – 0,24, Удмуртской Республике (ПФО) – 0,24. В 50 регионах РФ наблюдался дефицит ревматологов значительно ниже среднероссийских показателей. Установлено, что в регионах, где обеспеченность ревматологами была сопоставима с общероссийским показателем, средний 6-летний уровень первичной заболеваемости всего взрослого населения был достоверно ниже на 80% ( $z=-2,5$ ,  $p=0,01$ ), трудоспособного населения – на 85% ( $z=-2,3$ ,  $p=0,02$ ), населения старше трудоспособного возраста – на 80% ( $z=-2,4$ ,  $p=0,01$ ). Дефицит ревматологов (разность нормативного и фактического показателей) прямо коррелировал с ПЗ во всех группах населения ( $r=0,31$ ,  $p=0,006$ ), но не коррелировал с ОЗ ОА ( $r=0,11$ ,  $p=0,2$ ).

В период с 2011 по 2016 г. в России наблюдается хорошая обеспеченность врачами-терапевтами. В среднем в РФ данный показатель составляет 20,4 терапевта на 10 тыс. населения. Только в 19 регионах отмечен дефицит врачей данной специальности. Наиболее сложная ситуация складывается в СЗФО – дефицит в 5 регионах, в ПФО и УФО имеется дефицит терапевтов в 4 регионах. Установлено, что в регионах с дефицитом врачей-терапевтов наблюдается статистически значимо более высокая ПЗ ОА на 57% ( $z=2,4$ ,  $p=0,01$ ). Кроме того, недостаток терапевтов статистически значимо прямо пропорционально связан с уровнем смертности населения от болезней ( $r=0,30$ ,  $p=0,005$ ).

В рамках изучаемого периода отмечается рост доходов населения РФ. В среднем за 6 лет подушевой месячный доход в России составил 26 484,33 руб. с ростом за указанный период на 48%. Наибольшие доходы населения зарегистрированы в ЦФО (33 944 руб./мес), ДВФО (30 327,67 руб./мес) и УФО (29 190,83 руб./мес). Примечательно, что динамика роста доходов населения имеет обратную связь с динамикой общей и первичной заболеваемости ОА у населения старших возрастных групп (соответственно  $r=-0,34$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,31$ ,  $p=0,002$ ).

Оценка расходов консолидированных бюджетов РФ в среднем с 2011 по 2016 г. составила 15 433,95 млн руб. Наиболее низким данный показатель был в СКФО (7795,69 млн руб.), ДВФО (9374,01 млн руб.) и СЗФО (13 025,64 млн руб.). Наибольшее расходование средств бюджетов на здравоохранение отмечено в ЦФО (22 357,36 млн руб.) и УФО (23 567,47 млн руб.). Темпы роста расходов на здравоохранение за 6 лет в среднем по России составили 6,9%. В 30 регионах установлено снижение расходов на здравоохранение. При этом в 8 регионах (Амурская, Ивановская, Брянская, Оренбургская, Волгоградская, Тюменская области, Республика Дагестан и Чувашская Республика) финансирование здравоохранения снизилось более чем на 50%. В расчете на ФО наиболее низкую динамику в финансировании здравоохранения претерпели ЦФО (-2%), СКФО (+2,3%). Отмечено, что объем финансирования здравоохранения из бюджета РФ прямо связан с ПЗ взрослого и трудоспособного населения ОА (соответственно  $r=0,24$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,26$ ,  $p=0,009$ ). Уровень расходов бюджетов ТФОМС регионов РФ был достоверно связан с ростом ОЗ ОА всего взрослого населения, и пенсионеров в частности (соответственно  $r=0,25$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,25$ ,  $p=0,01$ ).

## Обсуждение

Эпидемиологическая характеристика заболеваемости, основанная на данных официальной статистики, естественно, не может отражать реальную картину распространенности ОА. Статистическая информация позволяет судить о количестве зарегистрированных случаев обращений граждан по поводу заболевания (имеющегося или установленного впервые) в календарном году, в отличие от специальных организованных эпидемиологических исследований. Тем не менее данные официальной статистики позволяют оценить тренды динамики заболеваемости и болезненности, сформировать представление о значимых социально-экономических и демографических факторах, определить пути развития ревматологической помощи населению.

Анализ ОЗ свидетельствует о росте распространенности ОА среди взрослого населения РФ на 11% в период с 2011 по 2016 г. ОА болеет 3,6% всего взрослого населения РФ. Наибольшая ОЗ наблюдается у населения старше трудоспособного возраста – 33,2%. Среди всех БКМС ОА занимает лидирующие позиции по числу больных. Согласно данным литературы, в США ОА болеет от 38 до 44% населения, в Нидерландах – 68% [8]. Стоит отметить, что значительная доля зарегистрированных в этих исследованиях больных имели только рентгенологические признаки ОА. Наиболее высокая распространенность ОА наблюдается у населения старше 65 лет и достигает в этой группе 80% [9, 10]. Таким образом, несмотря на недостатки формирования статистической информации, наши данные в целом подтверждают общемировые тренды распространенности ОА.

За последние 20 лет отмечается увеличение ОЗ ОА среди населения РФ. Так, по данным В.А. Насоновой и соавт. [3], в 1996 г. этот показатель составил 9,9 на 1000 взрослого населения, а динамика роста болезненности в период с 1994 по 1998 г. составила +44% [3]. По нашим данным, в 2016 г. зарегистрировано 35,7 больного на 1000 взрослого населения. Таким образом, рост ОЗ за прошедшие 20 лет составил 261%. За период с 2011 по 2016 г. болезненность ОА увеличилась на +11%. ПЗ с 2,8‰ в 1996 г. выросла до 6,7‰ на 2016 г., что составило +139%. Рост ПЗ в 1994–1998 гг. составил +25%, тогда как в 2011–2016 гг. ПЗ выросла всего на +6,3%. Учитывая неблагоприятные демографические тенденции, наметившиеся в последние десятилетия, закономерно предположить более быстрые темпы роста заболеваемости ОА.

Данные официальной статистики в большей степени отражают уровень организации первичной медико-санитарной, в том числе специализированной, помощи населению. Очевидно, что снижение темпов заболеваемости ОА связано отнюдь не с крепким здоровьем населения, а с низкой доступностью ревматологической помощи, которая должна быть адаптирована с учетом низкой плотности населения в большинстве регионов РФ. Так, в данном исследовании было показано, что в РФ имеется дефицит ревматологов. Согласно официальным данным, обеспеченность врачами-ревматологами в России составляет 0,5 на 50 тыс. населения (0,1 на 10 тыс.), вместо должного норматива в 1 на 50 тыс. населения с учетом высокой плотности проживания населения. Учитывая географические реалии распределения проживания населения, обеспеченность ревматологами в регионах с низкой плотностью должна быть значительно выше. Оптимальная обеспечен-



ность ревматологами, сопоставимая с европейским уровнем (0,2 на 10 тыс. населения [11]), отмечена только в 5 регионах. В 50 регионах наблюдается чрезвычайно низкое число специалистов даже в сравнении с общероссийскими показателями.

Тревожные данные получены при изучении возрастного распределения изучаемых показателей. Установлено, что рост ОЗ взрослого населения реализуется в когорте населения трудоспособного возраста. Так, в рамках рассматриваемого периода болезненность ОА трудоспособного населения увеличилась на 16%: с 18,2‰ в 2011 г. до 21,1‰ в 2016 г. Более низкие темпы роста (+6,2%) демонстрирует ПЗ. Примечательно, что наряду с ростом заболеваемости ОА среди трудоспособного населения отмечена незначительная отрицательная динамика по изучаемым показателям у лиц пенсионного возраста. Важно упомянуть роль системных мер государства, направленных на выявление хронических неинфекционных заболеваний и реализуемых в рамках диспансеризации профилактических осмотров работающего населения. Успешная реализация данных мероприятий основана на удовлетворительной обеспеченности врачами-терапевтами. Средний показатель обеспеченности терапевтами в РФ за 6 лет составляет 20,4 на 10 тыс. населения. Только в 19 регионах отмечается дефицит врачей данной специальности. Установлено, что дефицит терапевтов прямо пропорционально связан с первичной заболеваемостью ОА и уровнем смертности населения от болезней.

Рассматривая региональные особенности заболеваемости ОА, нужно отметить, что наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация складывается в большинстве ФО. Наиболее тревожные показатели определены в СЗФО, СКФО, ДВФО, УФО. Так, в СЗФО на фоне наиболее высокой болезненности населения ОА отмечается 24% прирост данного показателя за 6 лет с максимальными значениями среди населения старше трудоспособного возраста населения (+104%). В данном ФО высок рост и ПЗ взрослого населения (+21%), распределяющийся во всех возрастных группах.

В СКФО отмечается значимый рост ОЗ (+255) на фоне сравнительно низкой болезненности ОА 15,7‰ (на 2015 г.). В то же время в данном регионе благополучная ситуация складывается по ПЗ трудоспособного населения (-7%). Очевидно, что такой диссонанс результатов в регионе с высокой болезненностью отражает негативные медико-социальные и демографические тенденции, обусловленные миграцией трудоспособного населения в другие регионы РФ, низкой доступностью и качеством первичной медико-санитарной помощи.

В ДВФО в период 2011–2016 гг. отмечаются высокие темпы роста болезненности ОА взрослого населения (+17%), в частности трудоспособного (+29%), при изначально низких значениях данного показателя относительно общероссийских данных (27,7‰ в 2011 г.). Можно предположить, что такие тенденции обуславливают рост населения трудоспособного возраста за счет трудовых мигрантов и переселенцев из других регионов в рамках социально-экономических преобразований в Сахалинской области и Приморском крае.

Анализ некоторых социально-экономических тенденций позволил установить, что увеличение доходов населения связано со снижением ПЗ и болезненности среди лиц пенсионного возраста. Эти данные подтвержда-

ются результатами исследования, согласно которым заболеваемость ОА наиболее высока в странах с низкими доходами и социальным неблагополучием населения [12]. В российских реалиях рост доходов, с одной стороны, увеличивает общее благополучие населения, с другой, что более вероятно, — делает доступной платную медицинскую помощь. К сожалению, статистика частных медицинских организаций не предусматривает предоставление ежегодной отчетности по форме №12, что в значительной степени занижает реальные эпидемиологические показатели по ОА.

В период 2011–2016 гг. в 30 регионах РФ отмечается снижение бюджетного финансирования здравоохранения. За 6 лет в ряде регионов темпы снижения расходов на медицину составляют >50%. Отмечено, что наиболее низкие ассигнования на здравоохранение наблюдаются в СКФО, ДВФО, СЗФО. Как было показано, доля расходов консолидированных бюджетов регионов прямо связана с ПЗ и болезненностью ОА. Снижение финансирования здравоохранения очевидно связано с бюджетной политикой регионов, обеспечивающих «майские указы» по повышению заработной платы работников бюджетной сферы. В рамках текущей макроэкономической обстановки, на фоне снижения роста промышленного производства, налоговых поступлений и инвестиций бюджетная политика направлена на экономию средств за счет социальной сферы, что в конечном итоге обеспечивает выявленные тенденции.

Перераспределение потоков финансирования привело к росту расходов ТФОМС субъектов РФ. За 6 лет отмечен рост расходов ТФОМС в среднем по России на 183%. Величина расходов ТФОМС в регионах была прямо связана с ростом заболеваемости ОА взрослого населения и пенсионеров, но не была ассоциирована с аналогичными показателями населения трудоспособного возраста. Нужно отметить, что рост финансирования здравоохранения из бюджета ТФОМС в большей степени нацелен на расширение доступности высокотехнологической медицинской помощи, включая эндопротезирование суставов у больных ОА.

### Заключение

Эпидемиологическая ситуация по ОА в России характеризуется неуклонным ростом ОЗ и ПЗ населения. Согласно данным официальной статистики, больные ОА составляют четвертую часть от всех пациентов с БКМС и ОА выявляется у 4% всего взрослого населения. Наибольшая распространенность ОА наблюдается у лиц пенсионного возраста и составляет 33%. В последние годы наметилась тревожная тенденция к росту заболеваемости среди трудоспособного населения. За 20 лет число больных ОА увеличилось на 260%.

Значимое влияние на сложившуюся ситуацию оказывают совокупно медицинские, демографические и социально-экономические факторы. Выявленный дефицит специалистов-ревматологов в государственной системе здравоохранения, недостаточное финансирование, высокие затраты фондов на высокотехнологическую медицинскую помощь создали условия для низкой доступности специализированной первичной медико-санитарной помощи населению. Естественное движение населения в сторону субъектов РФ с высокими темпами развития экономики создало предпосылки для роста заболеваемости ОА

в этих регионах и накладывает соответствующие экономические санкции на их бюджеты. Нужно упомянуть, что повышение доходов создало условия для повышения благополучия населения и по тем или иным причинам оказало влияние на снижение заболеваемости среди лиц старше трудоспособного возраста. С другой стороны, реализуемые в последние годы меры по ранней диагностике хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития способствуют высокой выявляемости ОА у лиц трудоспособного возраста.

Учитывая выявленные тенденции, существует необходимость в получении достоверной информации о распространенности ОА в РФ в рамках эпидемиологического исследования. Насущной проблемой современной ревма-

тологии является разработка методов ранней диагностики, выявления факторов риска ОА. Особую важность в этом плане представляют шаги по интеграции артрологической помощи в профилактическую среду здравоохранения, в частности в диспансеризацию.

**Прозрачность исследования**

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

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
2. Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646–56.
3. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Амирджанова ВН и др. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.). Научно-практическая ревматология. 2000;38(2):4–12 [Nasonova VA, Folomeeva OM, Amirjanova VN, et al. Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue in Russia: dynamics of statistical indicators for 5 years (1994–1998). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2000;38(2):4–12 (In Russ.)].
4. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. Москва: Медицина; 1988. 235 с. [Benevolenskaya LI, Brzhezovsky MM. *Epidemiologiya revmaticheskikh bolezney* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1988. 235 p. (In Russ.)].
5. Миронов СП, Еськин НА, Андреева ТМ. Болезни костно-мышечной системы как социально-экономическая проблема. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2012;(2):3–7 [Mironov SP, Yeskin NA, Andreeva TM. Diseases of the musculoskeletal system as a socio-economic problem. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova = Herald of Traumatology and Orthopedics*. N.N. Priorov. 2012;(2):3–7 (In Russ.)].
6. Кабалык МА, Гнеденков СВ, Коваленко ТС и др. Молекулярные подтипы остеоартрита. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017;(4):40–4 [Kabalyk MA, Gnedekov SV, Kovalenko TS, et al. Molecular subtypes of osteoarthritis. *Tihookeanskiy Meditsinsky Jurnal = Pacific Medical Journal*. 2017;(4):40–4 (In Russ.)]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.40-44
7. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2017: Стат. сб. Москва: Росстат; 2017. 1402 с. [Regions of Russia. Socio-economic indicators. 2017: Stat. rew. Moscow: Rosstat = Russtat; 2017. 1402 p. (In Russ.)].
8. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1581–6. doi: 10.1136/ard.2011.150078
9. Van der Pas S, Castell MV, Cooper C, et al. European project on osteoarthritis: design of a six-cohort study on the personal and societal burden of osteoarthritis in an older European population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:138. doi: 10.1186/1471-2474-14-138
10. Van Schoor NM, Zambon S, Castell MV, et al. Impact of clinical osteoarthritis of the hip, knee and hand on self-rated health in six European countries: the European Project on OsteoArthritis. *Qual Life Res*. 2016;25:1423–32. doi: 10.1007/s11136-015-1171-8
11. Harrison A. Provision of rheumatology services in New Zealand. *N Z Med J*. 2004;117(1192):U846.
12. Pal CP, Singh P, Chaturvedi S, et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Ind J Orthop*. 2016;50(5):518–22. doi: 10.4103/0019-5413.189608

# Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита

Авдеева А.С.<sup>1</sup>, Рубцов Ю.П.<sup>2</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Дыйканов Д.Т.<sup>2</sup>, Алексанкин А.П.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра биохимии и молекулярной медицины, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119192, Москва, Ломоносовский пр., 27, к. 1; <sup>3</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>3</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>27, Lomonosovsky Pr., Build. 1, Moscow 119192; <sup>8</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Авдеева Анастасия Сергеевна; 9056249400@mail.ru

**Contact:** Anastasia Avdeeva; 9056249400@mail.ru

Поступила 04.04.18

**Цель исследования** – проанализировать уровни CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD56+ Т-лимфоцитов, FoxP3+ регуляторных Т-клеток (T<sub>reg</sub>) и CD19+ В-лимфоцитов у пациентов с ранним и развернутым ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В исследование было включено 45 не получавших ранее метотрексат (MT-наивных) пациентов с ранним РА и 15 пациентов с развернутым РА. Процентное (ПК) и абсолютное (абс.) количество CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+, T<sub>reg</sub> (FoxP3+CD25+; CD152+surface; CD152+intracellular; FoxP3+CD127; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; FoxP3+CD274+) определялось методом иммунофлуоресцентного окрашивания и многоцветной проточной цитофлуориметрии.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с ранним РА регистрировалось более низкое, по сравнению со здоровыми донорами, ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абс. FoxP3+ ICOS+ клеток, ПК и абс. FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+ CD274+ Т-клеток (p<0,05 во всех случаях).

У пациентов с развернутым РА также регистрировалось более низкое, по сравнению со здоровыми донорами, ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абс. FoxP3+ ICOS+ клеток, ПК и абс. FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+CD274+ Т-клеток (p<0,05 во всех случаях).

Среди пациентов с развернутым РА регистрировалось более высокое, по сравнению с больными с ранней стадией заболевания, содержание CD4+ лимфоцитов (50,7 [44,4; 53,1] и 45,0 [38,0; 49,2]) и более низкое ПК CD25+CD127- Т-лимфоцитов (5,0 [4,0; 5,7] и 6,5 [5,1; 7,9]; p<0,05 во всех случаях).

**Заключение.** У пациентов с РА (как с ранней, так и развернутой стадией заболевания) наблюдается снижение как уровня, так и функциональной активности T<sub>reg</sub>. У больных с развернутой стадией заболевания, по сравнению с пациентами с ранней стадией РА, регистрируется повышение уровня CD4+ лимфоцитов и более низкий уровень CD25+CD127- клеток, что свидетельствует о более выраженных нарушениях гомеостаза T<sub>reg</sub> при развернутой стадии РА.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит; Т-лимфоциты; В-лимфоциты; Т-регуляторные клетки.

**Для ссылки:** Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):423-428.

## FEATURES OF THE PHENOTYPE OF REGULATORY T CELLS IN EARLY AND ADVANCED RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.<sup>1</sup>, Rubtsov Yu.P.<sup>2</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Dyikanov D.T.<sup>2</sup>, Aleksankin A.P.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,3</sup>

**Objective:** to analyze the levels of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, and CD3-CD56+ T lymphocytes, FoxP3+ regulatory T cells (T<sub>reg</sub>), and CD19+ B lymphocytes in patients with early and advanced rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 45 patients previously untreated with methotrexate (MTX-naive) who had early RA and 15 patients who had advanced RA. Immunofluorescence staining and multicolor flow cytometry assays were used to estimate the percentage and absolute (abs) counts of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+, T<sub>reg</sub> (FoxP3+CD25+; surface CD152+; intracellular CD152+; FoxP3+CD127; CD25+CD127-; FoxP3+ICOS+; FoxP3+CD154+; and FoxP3+CD274+).

**Results and discussion.** The patients with early RA were found to have a lower percentage of FoxP3+CD25+ cells and lower percentages and abs counts of FoxP3+ ICOS+ cells, FoxP3+CD154+ cells, and FoxP3+ CD274+ T cells than healthy donors (p<0.05 in all cases).

The patients with advanced RA were also recorded to have a lower percentage of FoxP3+CD25+ cells and lower percentages and abs contents of FoxP3+ ICOS+ cells, FoxP3+CD154+ cells, and FoxP3+ CD274+ T cells (p<0.05 in all cases). The patients with advanced RA compared to those with early RA had a higher content of CD4+ lymphocytes (50.7 [44.4; 53.1] and 45.0 [38.0; 49.2]) and lower percentages of CD25+CD127- T lymphocytes (5.0 [4.0; 5.7] and 6.5 [5.1; 7.9] respectively; p<0.05 in all cases).

**Conclusion.** Patients with RA (with the early or advanced stage of the disease) show a decrease in both the counts and functional activity of T<sub>reg</sub>. The patients with advanced RA compared with those with early RA showed an increase in CD4+ lymphocyte counts and a decrease in CD25+CD127- cell levels, which suggests that there are more pronounced impairments in T<sub>reg</sub> homeostasis in advanced RA.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis; T lymphocytes; B lymphocytes; regulatory T cells.

**For reference:** Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Popkova TV, et al. Features of the phenotype of regulatory T cells in early and advanced rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):423-428 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-423-428

Регуляторные Т-лимфоциты (T<sub>reg</sub>) играют ключевую роль в иммунной системе благодаря подавлению гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишеч-

ных условно-патогенных микроорганизмов [1–6]. Во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4+CD25+FOXP3+T<sub>reg</sub> способствуют развитию аутоиммунных забо-

леваний и что эти процессы можно предотвратить путем адаптивного переноса функциональных  $T_{рег}$  от здоровых животных [7–9]. Ведущую роль  $CD4+CD25+FOXP3+$  Т-клеток в контроле иммунологической толерантности к собственным антигенам наглядно иллюстрируют врожденные наследственные заболевания человека, вызываемые мутациями в гене *FoxP3* (forkhead box P3) и проявляющиеся в развитии летального синдрома IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked), характеризующегося сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным поражением кишечника, которые сочетаются с цитокиновым «штормом» [10].

Большое количество исследований, посвященных изучению периферической толерантности, сосредоточены на изучении числа  $Foxp3+$  регуляторных клеток, их функциональной активности, а также феномена пластичности, т. е. способности этих клеток переходить в другие типы  $CD4+$ Т-лимфоцитов при определенных условиях [11, 12]. У человека  $T_{рег}$  относятся к субпопуляции  $CD4+Foxp3+$ Т-клеток и отличаются высоким уровнем  $CD25$  и низким –  $CD127$  на клеточной поверхности. Функциональная активность  $T_{рег}$  зависит от набора поверхностных маркеров:  $CTLA-4$ ,  $ICOS$ ,  $CD154$ ,  $CD274$  и ряда других, участвующих в контроле активации Т-клеток (табл. 1).

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани [22, 23]. По современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные  $CD4+$  Т-лимфоциты, распознающие аутоантигены, что способствует активации В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиливает продукцию цитокинов [23–25].

Особое внимание в последнее время уделяется вопросам раннего РА, до сих пор не до конца понятна эволюция «недифференцированного» артрита, с нечеткими признаками того или иного заболевания в типичный РА, именно этот этап болезни наиболее интересен с точки зрения изучения иммунных механизмов. Оценка состояния Т-клеточного звена иммунной системы на разных стадиях заболевания может быть важна для понимания механизмов, лежащих в основе развития РА, и для уточнения эволюции патологического процесса, что может способствовать разработке новых терапевтических подходов. В ряде работ было показано, что изменения в синовиальной оболочке сходны на ранней и развернутой стадиях заболевания [26–28], однако, учитывая системный характер РА, не до конца понятно, существуют ли различия в популяциях Т-лимфоцитов периферического кровотока на различных стадиях РА. Целью нашей работы являлся анализ уровней  $CD3+$ ,  $CD3+CD4+$ ,  $CD3+CD8+$ ,  $CD3-CD56+$  Т-лимфоцитов,  $FoxP3+$   $T_{рег}$  и  $CD19+$  В-лимфоцитов у пациентов с ранним и развернутым РА.

### Материал и методы

В исследование было включено 45 пациентов с ранним (критерии Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги – ACR/EULAR – 2010 г.) и 15 – с развернутым РА, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2014 по 2016 г. Большинство больных были женского пола, среднего возраста (табл. 2). По длительности РА пациенты разделены на две группы. В первую вошли больные с ранней и очень ранней стадиями заболевания (средняя длительность болезни составила 5 [4; 6] мес), серопозитивные по IgM ревматоидному фактору (РФ) и АЦЦП, имевшие высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, I функциональный класс. До включения в исследование пациенты первой группы не получали базисные

противовоспалительные препараты (БПВП) и глюкокортикоиды. Все пациенты второй группы на момент включения уже получали метотрексат (MT) в средней дозе 12,5 мг/нед. Всем больным первой группы в качестве первого БПВП был назначен MT в подкожной форме в начальной дозе 10 мг/нед.

Мононуклеарные клетки выделялись из цельной крови в градиенте плотности фикола, затем окрашивались на различные поверхностные и внутриклеточные маркеры ( $CD3+$ ,  $CD3+CD4+$ ,  $CD3+CD8+$ ,  $CD3-CD16+CD56+$ ,  $CD19+$ ,  $FoxP3+CD25+$ ;  $CD152+surface$ ;  $CD152+intracellular$ ;  $FoxP3+CD127-$ ;  $CD25+CD127-$ ;  $FoxP3+ICOS+$ ;  $FoxP3+CD154+$ ;  $FoxP3+CD274+$ ), фиксировались и анализировались методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на анализаторе BD LSR Fortessa Special Order Research Product (BD). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту

Таблица 1 Основные маркеры регуляторных Т-лимфоцитов

Маркер	Функция
FoxP3	Ядерный фактор транскрипции, основной внутриклеточный маркер $T_{рег}$ . Необходим для проявления регуляторного фенотипа [4, 6, 7]
CD25	$CD25$ совместно с $CD 122$ ( $\beta$ -цепь рецептора ИЛ2Р) и $CD132$ ( $\gamma$ -цепь ИЛ2Р) составляют высокоаффинный ИЛ2Р на поверхности $T_{рег}$ , что позволяет им успешно конкурировать за потребление ИЛ2 с наивными клетками и $T_{эфф}$ [6, 7]
CD 127	Рецептор ИЛ7, негативный маркер $T_{рег}$
CTLA-4 (CD152)	Поверхностный иммуноглобулин-подобный гликопротеин, обладает большим сродством к стимуляторным молекулам $CD80/86$ на поверхности АПК. $CTLA-4$ ингибирует Т-клеточный ответ, что приводит к уменьшению пролиферации и продукции цитокинов [3, 13–15]
ICOS (Inducible costimulator)	Член семейства костимуляторных молекул; повышает пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Высокий уровень ICOS коррелирует с активированным состоянием $T_{рег}$ и свидетельствует об их повышенной иммуносупрессорной активности [16, 17]
CD154 (CD40L)	Костимуляторная молекула; является маркером активации $T_{рег}$ ; его уровень хорошо коррелирует со способностью $T_{рег}$ к иммуносупрессии [18]
PD-1 (programmed death-1 – CD 279) и его лиганды: PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273)	PD-1 и его лиганды стимулируют развитие и функционирование $T_{рег}$ , а также ингибируют пролиферацию $T_{эфф}$ на периферии [19–21]

Примечание. ИЛ – интерлейкин,  $T_{эфф}$  – Т-эффекторные Т-клетки, АПК – антиген-презентирующие клетки.

с обследованными пациентами. Нормальные относительные и абсолютные значения различных субпопуляций  $T_{reg}$  в крови здоровых доноров составили: процентное количество (ПК) FoxP3+CD25+ от 3,7% до 9,8%, абсолютное значение (абс.) на 109 от 0,03 до 0,11; ПК CD152+surface – 0,13–4,9%, абс. – 0,00006–0,0018; ПК CD152+intracellular – 36,3–89,8%, абс. – 0,00003–0,00108; ПК FoxP3+CD127- – 3,2–8,5%, абс. – 0,03–0,096; ПК CD25+CD127- – 3,9–9,7%, абс. – 0,03–0,09; ПК FoxP3+ICOS+ – 7,0–27,5%, абс. – 0,002–0,019; ПК FoxP3+CD154+ – 0,39–3,25%, абс. – 0,0001–0,0019; ПК FoxP3+CD274+ – 0,47–3,43%, абс. – 0,00016–0,00334.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял  $\leq 5,0$  мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа 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, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В группе раннего РА медиана DAS28 составила 5,01 [4,2; 5,8], при этом у 22 (48,9%) регистрировалась высокая, у 20 (44,4%) – умеренная и у 3 (6,7%) – низкая активность патологического процесса. Повышенный уровень СРБ отмечался у 30 (66,7%), а повышенная СОЭ – у 26 (57,8%) больных. Среди пациентов с развернутой стадией заболевания медиана DAS28 составила: 6,0 [5,7; 6,4], при этом у 14 (93,3%) регистрировалась высокая, у 1 (6,7%) – умеренная активность патологического процесса. Повышенный уровень СРБ и СОЭ наблюдались у всех больных этой группы.

У пациентов с ранним РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов достоверно не отличался от такового здоровых доноров ( $p > 0,05$ ); регистрировались бо-

лее низкое ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абс. FoxP3+ICOS+ клеток, ПК и абс. FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+CD274+ Т-клеток,  $p < 0,05$  во всех случаях по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

У пациентов с развернутым РА уровень CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+, CD19+ лимфоцитов также не отличался от такового здоровых доноров ( $p > 0,05$ ); отмечалось более низкое ПК FoxP3+CD25+ клеток, ПК и абс. FoxP3+ICOS+ клеток, ПК и абс. FoxP3+CD154+ клеток и FoxP3+CD274+ Т-клеток,  $p < 0,05$  во всех случаях по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3).

Среди пациентов с развернутым РА, по сравнению с больными с ранней стадией заболевания, выявлялось более высокое ПК CD4+ лимфоцитов (Me 50,7 [44,4; 53,1] и 45,0 [38,0; 49,2]), абс. CD3-CD56+ лимфоцитов (0,2 [0,2; 0,3] и 0,17 [0,09; 0,20]); более низкое ПК CD25+CD127- Т-лимфоцитов (5,0 [4,0; 5,7] и 6,5 [5,1; 7,9] соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях).

В группе раннего РА определялась отрицательная корреляционная взаимосвязь: ПК FoxP3+CD25+ с СРБ ( $r = -0,4$ ) и СОЭ ( $r = -0,43$ ); ПК CD152+ intracellular с DAS28 ( $r = -0,4$ ), СОЭ ( $r = -0,52$ ) и СРБ ( $r = -0,55$ ); ПК FoxP3+CD127- с СОЭ ( $r = -0,41$ ), СРБ ( $r = -0,48$ ); ПК CD25+CD127- с DAS28 ( $r = -0,53$ ), SDAI ( $r = -0,5$ ), CDAI ( $r = -0,44$ ), СОЭ ( $r = -0,56$ ) и СРБ ( $r = -0,53$ );  $p < 0,05$  во всех случаях.

При развернутом РА выявлена отрицательная корреляция ПК CD4+ лимфоцитов и ПК FoxP3+ICOS+ с уровнем IgM РФ ( $r = -0,65$  и  $r = -0,69$ ) соответственно,  $p < 0,05$  во всех случаях.

### Обсуждение

Мы проанализировали уровни CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD56+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов, а также уровень и особенности фенотипа FoxP3+  $T_{reg}$ . У пациентов с РА (как с ранней, так и развернутой стадией заболевания) было выявлено более низкое ПК FoxP3+CD25+  $T_{reg}$ , а также ПК и абс. FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, FoxP3+CD274+ Т-клеток по сравнению со здоровыми донорами. В литературе представлены противоречивые данные об уровне  $T_{reg}$  в периферической крови при РА. Выявлено как уменьшение ПК циркулирующих

**Таблица 2** Общая клинико-иммунологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа раннего РА (n=45)	Группа развернутого РА (n=15)
Пол, мужчины/женщины, n	6/39	3/12
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	52,0 [32,5; 57,5]	57,0 [29; 68,5]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 6]	49 [18; 108]
Рентгенологическая стадия РА, I/II/III/IV, n (%)	21(46,7)/24 (53,3)/0/0	2(13,3)/9(60)/4(26,7)/0
DAS28, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,01 [4,18; 5,8]	6,03 [5,7; 6,42]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [18,0; 54,0]	51,0 [36,0; 60,0]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	12,1 [2,9; 37,4]	14,6 [9,9; 38,9]
IgM РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	94,5 [17,8; 186,0]	56,1 [22,4; 221,5]
позитивных	34 (75,6%)	64,1%
АЦП, Ед/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	105,0 [42,5; 230,6]	80,9 [36,8; 300]
позитивных	40 (88,9%)	86,7%

**Примечание.** СРБ – С-реактивный белок, АЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Таблица 3 Субпопуляции лимфоцитов в группах раннего, развернутого РА у здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Ранний РА (n=45)	Развернутый РА (n=15)	Здоровые доноры
ПК CD3+	76,6 [68,1; 81,4]	76,7 [72,6; 81,5]	77,05 [68,4; 79,7]
абс. CD3+	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,9; 1,7]	1,3 [1,2; 1,8]
ПК CD3+CD4+	45,0 [38,02; 49,2]	50,7 [44,4; 53,11] <sup>§</sup>	46,2 [39,14; 50,39]
абс. CD3+CD4+	0,82 [0,57; 1,09]	1,0 [0,58; 1,17]	0,79 [0,68; 0,97]
ПК CD3+CD8+	20,7 [17,9; 24,6]	19,4 [15,6; 23,5]	20,95 [18,6; 23,7]
абс. CD3+CD8+	0,3 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	0,35 [0,3; 0,5]
Индекс Тх/Тц	2,6 [2; 3,2]	2,9 [2,3; 4,5]	2,5 [1,9; 3,1]
ПК CD3-CD56+	8,3 [6,9; 14,5]	11 [8,6; 17,7]	12,95 [8,5; 16,8]
абс. CD3-CD56+	0,17 [0,09; 0,2]	0,2 [0,2; 0,3] <sup>§</sup>	0,2 [0,2; 0,5]
ПК CD19+	11,1 [7,4; 13,1]	8,4 [5; 9,9]	9,7 [6,9; 12,3]
абс. CD19+	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,09; 0,1]	0,15 [0,1; 0,3]
ПК FoxP3+CD25+	5,57 [4,6; 6,93] <sup>†</sup>	4,73 [4,0; 6,02] <sup>*</sup>	6,92 [5,84; 7,96]
абс. FoxP3+CD25+	0,05 [0,03; 0,06]	0,04 [0,03; 0,06]	0,05 [0,04; 0,07]
ПК CD152+surface	0,65 [0,22; 1,67]	0,52 [0,29; 0,79]	0,51 [0,34; 1,2]
абс. CD152+surface	0,0002 [0,0001; 0,0008]	0,0002 [0,0002; 0,0003]	0,0003 [0,00014; 0,0008]
ПК CD152+intracellular	62,9 [47,0; 75,4]	69,46 [60,2; 78,4]	60,29 [50,62; 70,16]
абс. CD152+intracellular	0,0005 [0,00008; 0,002]	0,00017 [0,0001; 0,0003]	0,00021 [0,00008; 0,00058]
ПК FoxP3+CD127;	5,96 [4,58; 7,32]	5,27 [3,93; 6,1]	6,015 [4,99; 6,905]
абс. FoxP3+CD127;	0,05 [0,04; 0,064]	0,045 [0,03; 0,06]	0,05 [0,04; 0,06]
ПК CD25+CD127;	6,5 [5,11; 7,91]	5,03 [4,0; 5,67] <sup>*§</sup>	6,47 [5,17; 7,58]
абс. CD25+CD127;	0,056 [0,037; 0,069]	0,04 [0,035; 0,059]	0,054 [0,04; 0,064]
ПК FoxP3+ICOS+	5,33 [2,14; 11,3] <sup>†</sup>	5,69 [3,02; 10,4] <sup>*</sup>	10,83 [9,27; 13,7]
абс. FoxP3+ICOS+	0,002 [0,0013; 0,0056] <sup>†</sup>	0,003 [0,002; 0,005] <sup>*</sup>	0,0068 [0,0039; 0,009]
ПК FoxP3+CD154+	0,38 [0,19; 0,83]	0,3 [0,21; 0,95] <sup>*</sup>	1,51 [1,12; 2,08]
абс. FoxP3+CD154+	0,0002 [0,0001; 0,0005] <sup>†</sup>	0,0002 [0,00009; 0,0005] <sup>*</sup>	0,00087 [0,00047; 0,0014]
ПК FoxP3+CD274+	0,61 [0,28; 1,25] <sup>†</sup>	0,59 [0,38; 1,35] <sup>*</sup>	1,94 [1,16; 2,25]
абс. FoxP3+CD274+	0,00023 [0,0001; 0,00065] <sup>†</sup>	0,00027 [0,00015; 0,0007] <sup>*</sup>	0,001 [0,0006; 0,0016]

Примечание. <sup>†</sup>p<0,05 между группой раннего РА и здоровыми донорами; <sup>\*</sup>p<0,05 между группой развернутого РА и здоровых доноров; <sup>§</sup>p<0,05 между группой раннего и развернутого РА.

T<sub>рег</sub> [29–31], так и увеличение данного показателя [32, 33], а также отсутствие его отличий при РА и у здоровых доноров [34–36] или пациентов с остеоартритом [37]. Вероятно, подобное несоответствие связано со сложностью выделения данной клеточной субпопуляции из общего пула Т-лимфоцитов в связи с отсутствием универсального поверхностного маркера T<sub>рег</sub>. В более ранних исследованиях T<sub>рег</sub> определяли как CD4+CD25+ лимфоциты и не оценивали экспрессию Foxp3 [29, 32, 38–40]. G. Nan и соавт. [33] отметили, что среди CD25+ клеток встречаются Foxp3-Т-лимфоциты, которые не могут считаться регуляторными. Вероятно, с этим могут быть связаны завышенные уровни T<sub>рег</sub> в периферической крови при РА, продемонстрированные в ряде исследований [32, 33].

Учитывая высокую пластичность T<sub>рег</sub>, мы также оценили функциональную активность данной клеточной субпопуляции путем изучения ряда поверхностных маркеров, участвующих в контроле активации Т-клеток: CTLA-4, ICOS, CD154, CD274. Роль исследуемых маркеров в функционировании T<sub>рег</sub> представлена в табл. 1. У наших пациентов с РА было выявлено достоверное снижение экспрессии таких костимуляторных молекул, как ICOS, CD154, а также снижение содержания FoxP3+CD274+ Т-лимфоцитов. Важный механизм регуляции баланса между активацией Т-клеток, толерантностью и иммунопосредованным повреждением тканей связан со стимуляцией рецеп-

тора PD-1 (programmed death-1, CD 279) лигандами: PD-L1 (CD274) и PD-L2 (CD273). PD-1 и CTLA-4 являются ключевыми ингибиторными молекулами, влияющими на баланс между защитным иммунитетом и толерантностью [19, 20]. PD-1 присутствует на CD4+ и CD8+ Т-клетках, NK Т-клетках, В-клетках, моноцитах и некоторых дендритных клетках. Его уровень повышен в Т-клетках, утративших эффекторную активность, главным образом, способность секретировать интерферон γ (ИФНγ) в результате хронической вирусной инфекции [21]. PD-1 и его лиганды оказывают различное влияние на Т-клетки: с одной стороны, стимулируют развитие и функционирование T<sub>рег</sub>, с другой – ингибируют пролиферацию T<sub>эфф</sub> на периферии [21]. Снижение экспрессии CD279 на поверхности T<sub>рег</sub> свидетельствует о снижении функциональной активности данной клеточной субпопуляции как при раннем, так и при развернутом РА.

При сравнении содержания лимфоцитов в периферическом кровотоке в группах пациентов с различной длительностью заболевания нами было выявлено более высокое ПК CD4+ лимфоцитов, абс. CD3-CD56+ лимфоцитов; более низкое ПК CD25+CD127- Т-лимфоцитов среди больных с развернутым РА. С. Lawson и соавт. [41] продемонстрировали снижение уровня CD4+CD25+ Т-лимфоцитов у больных ранним РА (n=43) и отсутствие отличий по уровню анализируемых клеточных популяций

от здоровых доноров в группе пациентов с развернутой стадией заболевания (n=82), получающих БПВП. Однако, учитывая, что в данной работе в группу раннего РА включались пациенты с длительностью заболевания около 2 лет и удовлетворяющие критериям ACR 1987 г., сопоставление полученных результатов может быть затруднено. Отличные от наших данные также были получены другими авторами, сравнившими уровни CD4+CD25+ T-лимфоцитов в группах пациентов с недифференцированным артритом (n=10), ранним РА (n=10) и развернутым РА (n=11). Авторы выявили более высокий уровень CD4+CD25+ лимфоцитов у пациентов с ранним РА и отсутствие достоверных различий по уровню CD4+CD25+ клеток между пациентами с развернутым РА и здоровыми донорами [42]. Сходные результаты были получены М. Ehrenstein и соавт. [43], которыми также не было выявлено различий по уровню T<sub>рег</sub> между пациентами с развернутым РА, получающими БПВП, и здоровыми донорами. Причина подобных различий, возможно, заключается в позитивном влиянии проводимой терапии РА на уровень T<sub>рег</sub>. В наших предыдущих работах было продемонстрировано повышение уровня и функциональной активности T<sub>рег</sub> на фоне терапии МТ, особенно среди пациентов, достигших ремиссии / низкой активности заболевания на фоне лечения [44]. Учитывая, что в работы J. Pawlowska и соавт. [42] и М. Ehrenstein и соавт. [43] были включены пациенты с низкой и умеренной активностью заболевания, можно предположить, что нормальные уровни T<sub>рег</sub>, выявленные авторами, были связаны именно с эффектами терапии. В нашу группу пациентов с развернутым РА были включены больные с высокой активностью заболевания и неэффективностью МТ, которым в последующем была инициирована терапия ГИБП.

Интерес представляют данные J. Pawlowska и соавт. [42] оценивших содержание CD4+CD28- и CD8+CD28- T-лимфоцитов в периферическом кровотоке пациентов с РА. Авторы отметили повышение содержания клеточных субпопуляций у пациентов с развернутым РА по сравнению со здоровыми донорами, что не наблюдалось в группе пациентов с ранним РА. В нашей работе также было выявлено повышение общего содержания CD4+ лимфоцитов

у пациентов с развернутой стадией заболевания. Рядом авторов была продемонстрирована важная роль CD4+CD28- популяции лимфоцитов в развитии повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях [45–47]. Кроме того, присутствие данной клеточной субпопуляции ассоциируется с высоким уровнем фактора некроза опухоли α (ФНОα). Было также установлено позитивное влияние терапии ингибиторами ФНОα на количество молекул CD28 на поверхности из CD4+ лимфоцитов [47]. Ряд исследователей также показывают, что потеря антигена CD28 на поверхности лимфоцитов является результатом тяжелого хронического воспаления [48].

Таким образом, у пациентов с РА (как с ранней, так и с развернутой стадией заболевания) наблюдается более низкое ПК FoxP3+CD25+ T<sub>рег</sub>, а также низкие ПК и абс. FoxP3+ICOS+, FoxP3+CD154+, FoxP3+CD274+ T-клеток по сравнению со здоровыми донорами, что свидетельствует о снижении как уровня, так и функциональной активности T<sub>рег</sub> при РА. У больных с развернутой стадией заболевания, по сравнению с пациентами с ранней стадией РА, регистрируются повышение уровня CD4+ лимфоцитов и более низкий уровень CD25+CD127- клеток, что свидетельствует о более выраженных нарушениях гомеостаза T<sub>рег</sub> при развернутой стадии РА, вероятно, связанное с длительно текущим хроническим воспалением. Изучение динамики субпопуляций лимфоцитов в процессе развития РА может позволить еще на стадии «недифференцированного» артрита выявлять группы пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в наиболее интенсивной терапии.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Van Noort JM, van Sechel A, Boon J, et al. Minor myelin proteins can be major targets for peripheral blood T cells from both multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Neuroimmunol.* 1993;46:67–72. doi: 10.1016/0165-5728(93)90234-P
- Lohmann T, Leslie RD, Londei M. T cell clones to epitopes of glutamic acid decarboxylase 65 raised from normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes. *J Autoimmun.* 1996;9:385–9. doi: 10.1006/jaut.1996.0052
- Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:225–52. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.225
- Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol.* 2010;11:21–7. doi: 10.1038/ni.1817
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008;133(5):775–87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009
- Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncol Immunology.* 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. doi: 10.4161/onci.26586
- Lahl K, Loddenkemper C, Drouin C, et al. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med.* 2007;204(1):57–63. doi: 10.1084/jem.20061852. Epub 2007 Jan 2.
- Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010;10: 849–59. doi: 10.1038/nri2889
- Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:56–62. doi: 10.1016/j.jaut.2005.04.008
- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* 2014;20:62–70. doi: 10.1038/nm.3432
- Fossiez D, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183:2593–603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593

13. Yokosuka T, Kobayashi W, Takamatsu M, et al. Spatiotemporal basis of CTLA-4 costimulatory molecule-mediated negative regulation of T cell activation. *Immunity* 2010;33:326-39. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.006
14. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum.* 2014;66(9):2344-54. doi: 10.1002/art.38715
15. Schneider H, Downey J, Smith A, et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science.* 2006;313:1972-5. doi: 10.1126/science.1131078
16. Sperling AI, Bluestone JA. ICOS costimulation: it's not just for TH2 cells anymore. *Nat Immunol.* 2001;2:573-4. doi: 10.1038/89709
17. Bonhagen K, Liesenfeld O, Stadecker MJ, et al. ICOS Th cells produce distinct cytokines in different mucosal immune responses. *Eur J Immunol.* 2003;33:392-401. doi: 10.1002/immu.200310013
18. Hill D, Eastaff-Leung N, Bresatz-Atkins S, et al. Inhibition of activation induced CD154 on CD4+CD25- cells: a valid surrogate for human T<sub>reg</sub> suppressor function. *Immunol Cell Biol.* 2012;90:812-21. doi: 10.1038/icb.2012.18
19. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol.* 2007;8:239-45. doi: 10.1038/ni1443
20. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24. doi: 10.1093/intimm/dxm057
21. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
22. 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 Guidelance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
23. Firestein G. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423:356-61. doi: 10.1038/nature01661
24. Cope A. T cells in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther.* 2008;10(Suppl1):S1. doi: 10.1186/ar2412
25. Choy E. Selective modulation of T cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:510-8.
26. Tak PP. Is early rheumatoid arthritis the same disease process as late rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15:17-26. doi: 10.1053/berh.2000.0123
27. Katrib A, Tak PP, Bertouch JV, et al. Expression of chemokines and matrix metalloproteinases in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2001;40:988-94. doi: 10.1093/rheumatology/40.9.988
28. Smeets TJ, Dolhain RJE, Miltenburg AM, et al. Poor expression of T cell-derived cytokines and activation and proliferation markers in early rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;88:84-90. doi: 10.1006/clin.1998.4525
29. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25+CD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R335-46. doi: 10.1186/ar1192
30. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3- expressing CD4+CD25+ T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:428-33. doi: 10.1080/03009740701482800
31. Sempere-Ortells JM, Perez-Garcia V, Marin-Alberca G, et al. Quantification and phenotype of regulatory T cells in rheumatoid arthritis according to disease activity Score-28. *Autoimmunity.* 2009;42:636-45. doi: 10.3109/08916930903061491
32. Van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2775-85. doi: 10.1002/art.20499
33. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4+CD25high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2008;253:92-101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007
34. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009b;30:899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019
35. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014. doi: 10.1038/nrhheum.2014.105
36. Prakken B, Wehrens E, van Wijk F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:552-4. doi: 10.1002/art.37831
37. Moradi B, Schnatzer P, Haggmann S, et al. CD4+CD25+/highCD127low/regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R97. doi: 10.1186/ar4545
38. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25brightCD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2003;33:215-23. doi: 10.1002/immu.200390024
39. Mottonen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4+ CD25+ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exper Immunol.* 2005;140:360-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x
40. Liu M-F, Wang C-R, Fung L-L, et al. The presence of cytokine-suppressive CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol.* 2005;62:312-7. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01656.x
41. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology.* 2006;45:1210-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1089
42. Pawlowska J, Smolenska Z, Witkowski J, Bryl E. Different pattern of T-cell subpopulations in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis at various stages of disease development. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2014;124(1-2).
43. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med.* 2004;200:277-85. doi: 10.1084/jem.20040165
44. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Попкова ТВ и др. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):360-7 [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Popkova TV, et al. Changes in the level of FoxP3+ regulatory T lymphocytes in patients with early rheumatoid arthritis during methotrexate therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):360-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-360-36
45. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol.* 2003;38:833-41. doi: 10.1016/S0531-5565(03)00090-1
46. DeJaco C, Duftner C, Klauser A, et al. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int.* 2010;30:297-303. doi: 10.1007/s00296-009-0949-9
47. Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, et al. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2996-3003. doi: 10.1002/art.21353
48. Pawlowska J, Mikosik A, Soroczynska-Cybula M, et al. Different distribution of CD4 and CD8 T cells in synovial membrane and peripheral blood of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47:627-32.



# Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК)

Никитинская О.А.<sup>1</sup>, Торопцова Н.В.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia <sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Оксана Анатольевна Никитинская; [nikitinskayaoox@yandex.ru](mailto:nikitinskayaoox@yandex.ru)

**Contact:** Oksana Nikitinskaya; [nikitinskayaos@yandex.ru](mailto:nikitinskayaos@yandex.ru)

Поступила 29.09.17

Препарат стронция ранелат (СР), имеющий доказанную эффективность в отношении снижения риска переломов и повышения минеральной плотности костей, в настоящее время рекомендован для лечения тяжелого остеопороза (ОП) у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин как препарат второго выбора.

**Материал и методы.** В 2014–2015 гг. в рамках программы МАРК (приМЕНение Антиостеопоротических препаратов в Реальной Клинической практике) проведено анкетирование 1799 больных ОП (от 25 до 92 лет), получавших не менее года терапию по поводу этого заболевания. Среди опрошенных было 1696 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст – 64±7 лет; длительность болезни – 2,7±2,4 года): 86% женщин и 14% мужчин, которые и стали объектом данного исследования. Приверженность проводимой антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес до анкетирования по следующим параметрам: какой препарат принимал, количество принятых упаковок, пропуски в лечении и соблюдение режима приема.

**Результаты и обсуждение.** Анкетирование включенных в исследование пациентов показало, что 19% из них получали СР когда-либо на протяжении болезни, а 8% принимали его в течение года, предшествовавшего опросу. Таким образом, СР остается востребованным препаратом в реальной клинической практике для лечения тяжелого ОП у больных, не имеющих в анамнезе ишемической болезни сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний, патологии периферических артерий, склонности к тромбозам и тромбоэмболиям.

**Ключевые слова:** остеопороз; стронция ранелат; клиническая практика.

**Для ссылки:** Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Место стронция ранелата в лечении больных остеопорозом (результаты программы МАРК). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):429–432.

## THE PLACE OF STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS (RESULTS OF THE MARC PROGRAM) Nikitinskaya O.A.<sup>1</sup>, Toroptsova N.V.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

Strontium ranelate (SR) that has a proven efficacy in reducing the risk of fractures and in increasing bone mineral density is currently recommended as a second choice drug for the treatment of severe osteoporosis (OP) in postmenopausal women and elderly men.

**Subjects and methods.** In 2014–2015, a survey within the framework of the MARC program (The Use of Antiosteoporotic Drugs in Real Clinical Practice) was conducted in 1799 OP patients aged 25 to 92 years, who had been treated for this disease for at least one year. Among the respondents, there were 1696 people aged 50 years and older (mean age, 64±7 years; disease duration, 2.7±2.4 years) (86% women and 14% men) who were the subjects of this survey. Adherence to performed antiosteoporotic therapy was evaluated within the last 12 months before the survey by the following parameters: which drug had been taken; the number of packages used, treatment gaps and compliance with the treatment regimen.

**Results and discussion.** The survey of the patients included in the study showed that 19% of them had received SR at any time over the course of the disease, and 8% had taken the drug within the year preceding the survey. Thus, SR remains a popular drug in real clinical practice for the treatment of severe OP in patients with no history of coronary heart disease, uncontrolled hypertension, cerebrovascular diseases, peripheral artery disease, and a predisposition to thrombosis and thromboembolism.

**Keywords:** osteoporosis; strontium ranelate; clinical practice

**For reference:** Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. The place of strontium ranelate in the treatment of patients with osteoporosis (results of the MARC program). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):429–432 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-429-432

Для лечения остеопороза (ОП) в арсенале российских врачей имеется широкий спектр лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения риска остеопоротических переломов. Наряду с наиболее широко представленными антирезорбтивными средствами, к которым относятся бисфосфонаты (БФ) и деносумаб, в терапии ОП могут применяться препараты с другими механизмами действия на костный обмен, например влияющие преимущественно на процесс костеобразования или одновременно на оба процесса

костного ремоделирования. К ним относится терипаратид, стимулирующий при интермиттирующем введении преимущественно образование костной ткани, и стронция ранелат (СР), который тормозит резорбцию кости и усиливает костеобразование. СР подавляет репликацию, дифференцировку и активность остеокластов, усиливает их апоптоз. Одновременно он увеличивает активность и продолжительность жизни остеокластов [1].

Первоначально СР был зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП на

основании результатов двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. В одном из них у женщин в постменопаузе с ОП, в течение 3 лет получавших СР, было установлено уменьшение риска переломов позвонков на 41%, в другом – уменьшение риска периферических переломов, в том числе и проксимального отдела бедренной кости, на 16–19% [2, 3]. Позднее в двухлетнем исследовании с участием 243 мужчин (средний возраст – 72,7 года) с высоким риском переломов было показано, что у пациентов, получавших СР, отмечалось статистически значимое повышение минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника уже через 6 мес от начала лечения, а в шейке бедренной кости и в бедре в целом – через 12 мес от начала терапии. Увеличение МПК позвоночника на 5,32% у мужчин, страдающих ОП, было сходно с таковым у женщин с постменопаузальным ОП в предрегистрационных исследованиях III фазы, на основании чего применение СР было одобрено и для терапии ОП у мужчин [4].

Клинические исследования по применению СР у больных ОП продолжались в течение 10-летнего периода [5]. При длительном непрерывном его приеме наблюдалось ежегодное достоверное увеличение МПК, достигавшее к 10-му году в среднем 34,5% в позвоночнике, 11,7% – в бедре в целом и 10,7% – в шейке бедренной кости, при сохраняющемся низком риске переломов любой локализации, что способствовало широкому внедрению СР в клиническую практику.

**Целью** данного исследования было оценить частоту применения СР у пациентов с ОП в реальной клинической практике в России.

### Материал и методы

В 2014–2015 гг. в рамках программы **МАРК** (применение Антиостеопоротических препаратов в Реальной Клинической практике) проведено анкетирование проживавших в пяти регионах России 1799 больных ОП в возрасте от 25 до 92 лет, получавших не менее года терапию по поводу этого заболевания. Среди опрошенных было 1696 человек в возрасте 50 лет и старше (средний возраст –  $64 \pm 7$  лет): 86% женщин и 14% мужчин, которые и стали объектом данного исследования. Анкета включала вопросы о том, когда и каким специалистом пациенту был поставлен диагноз ОП, какие препараты он принимал на протяжении всей болезни и, конкретно, в течение предшествующего анкетированию года, сколько суммарно таблеток в день принимал больной по всем имевшимся у него заболеваниям, что могло повлиять на выполнение рекомендаций, полученных от врача. Приверженность проводимой



Лечение ОП в выборке больных 50 лет и старше в течение 12 мес, предшествующих анкетированию

антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес до анкетирования по следующим параметрам: какой препарат принимал, количество принятых упаковок, пропуски в лечении и соблюдение режима приема.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна–Уитни, точный критерий Фишера,  $\chi^2$ ) критериев. При нормальном распределении данные представлены через среднее (М) и стандартное отклонение (СО). Данные, не имевшие нормального распределения, выражены через медиану (Ме), 25-й и 75-й перцентили. Различия считались статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средняя длительность заболевания среди анкетированных больных в возрасте 50 лет и старше с момента постановки диагноза составила  $2,7 \pm 2,4$  года.

В течение последнего года перед анкетированием терапию по поводу ОП получали 1630 (96%) человек, в том числе 135 (8%) пациентов – СР (см. рисунок). На протяжении болезни когда-либо СР применяли 324 пациента (19%), среди них большинство составляли женщины – 277 (85%) человек.

Чаще, чем в других регионах, СР принимали пациенты, проживавшие в центральной части страны (15%), реже – на Урале (3%;  $p < 0,01$ ). Опрос больных, получавших СР в течение последнего года, показал, что в 41% случаев его назначил им врач-ревматолог, в 17% – травматолог; по 13% анкетированных лиц отметили терапевта или невролога, 10% пациентов – эндокринолога, 2% – гинеколога, а в 4% случаев были указаны врачи других специальностей (стоматолог, гастроэнтеролог, хирург и др.).

Участники опроса, принимавшие СР в течение последнего года, имели большую продолжительность болезни и более длительно получали лечение по поводу ОП (см. таблицу).

Приверженность лечению среди пациентов, получавших антирезорбтивную терапию и СР, была выше по сравнению с теми, кто использовал только препараты кальция и витамина D ( $\chi^2=48,09$ ;  $p < 0,0001$ ). Участники опроса, принимавшие СР, были менее привержены лечению по сравнению с пациентами, которые использовали любые антирезорбтивные препараты (таблетированные и внутривенные БФ, деносумаб;  $\chi^2=6,77$ ;  $p=0,0093$ ). В то же время приверженность среди лиц, получавших пероральные БФ и СР, не различалась ( $\chi^2=3,55$ ;  $p=0,06$ ), несмотря на то что БФ пациенты принимали 1 раз в неделю или в месяц, а СР – ежедневно. Также не было выявлено различий по продолжительности выполнения рекомендаций врача между лицами, лечившимися СР или альфакальцидолом в качестве монотерапии ( $\chi^2=0,08$ ;  $p=0,78$ ). Длительность заболевания негативно влияла на приверженность лечению СР в течение года до анкетирования. Так, при продолжительности ОП менее 3 лет приверженными были 56% пациентов, а при длительности болезни 3 года и более – только 35%.

### Обсуждение

Как показало наше исследование, СР в течение последнего года до анкетирования принимали 8% пациентов с ОП, при этом когда-либо за время болезни его получали

Характеристика пациентов 50 лет и старше, получавших лечение ОП в течение года, предшествующего анкетированию

Показатель	Пациенты, принимавшие СР (n=135)	Пациенты, принимавшие антирезорбтивные препараты (n=1301)	p
Возраст, годы, М±σ	64,1±7,2	64,4±7,2	0,79
Переломы в анамнезе, n (%)	55 (41)	471 (36)	0,34
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 5]	2 [1; 3]	<0,0001
Длительность лечения, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	24 [12; 38]	18 [12; 24]	<0,0001
Количество таблеток в день, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [3; 6]	4 [3; 5]	0,77
Комплаентность терапии, n (%)	49 (36)	625 (48)	0,009

19% больных. Уменьшение числа лиц, лечившихся СР, вероятно, обусловлено появлением в конце 2013 г. заключения Европейского медицинского агентства (ЕМА) о повышении риска неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне длительного приема данного препарата [6].

Выводы ЕМА были сделаны в результате анализа объединенных данных клинических исследований, полученных на 7572 женщины в постменопаузе (3803 принимали СР и 3769 – плацебо), который показал повышение риска инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших СР [отношение шансов (ОШ) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–2,38], по сравнению с группой плацебо. Одновременно с этим в докладе ЕМА были приведены данные постмаркетинговых исследований, включавших более 3,4 млн пациенто-лет лечения СР с сентября 2004 г. по февраль 2013 г., не показавшие повышения риска нежелательных событий со стороны ССС, в том числе и ИМ. За 96 мес наблюдения у больных, принимавших СР, было зарегистрировано лишь 16 случаев ИМ, что соответствовало 0,5 случая на 100 тыс. пациенто-лет и не превышало его частоту в общей популяции [6]. Кроме этого, указывалось, что смертельных случаев среди пациентов, принимавших СР, было меньше, чем в группе плацебо (соответственно 15,6 и 22,5%). Однако, несмотря на данные постмаркетинговых исследований, ЕМА расширило противопоказания для назначения СР и ограничило его применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), заболеваниями периферических артерий, цереброваскулярными заболеваниями и неконтролируемой артериальной гипертензией. Это связано с тем, что при исключении больных с перечисленными заболеваниями из анализа неблагоприятных реакций, риск ИМ уменьшался и становился таким же, как в популяции (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,48–2,04) [6]. В качестве меры предосторожности врачам было рекомендовано проводить оценку сердечно-сосудистого риска у пациента с ОП перед назначением СР и затем каждые 6 мес на протяжении терапии этим препаратом.

После выхода ограничений ЕМА были опубликованы результаты двух ретроспективных наблюдательных исследований с оценкой сердечно-сосудистого риска у больных, применявших СР в реальной клинической практике, основанных на анализе электронных баз данных медицинских записей.

В работе из Великобритании использовались данные 112 445 женщин с постменопаузальным ОП, из которых 6487 получали СР [7]. Оказалось, что у больных, принимавших СР на момент проведения исследования или в прошлом, в сравнении с контролем не было выявлено

увеличения рисков первого ИМ (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,68–1,61 и ОШ 1,12; 95% ДИ 0,79–1,58 соответственно), госпитализации по поводу ИМ (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,54–1,30 и ОШ 1,17; 95% ДИ 0,83–1,66 соответственно), а также смерти из-за осложнений со стороны ССС (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,76–1,21 и ОШ 1,16; 95% ДИ 0,94–1,43 соответственно) [7]. Сопутствующие ожирение, курение и наличие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ОП значительно увеличивали риск неблагоприятных реакций со стороны ССС.

Анализ датской национальной базы выписанных рецептов показал, что при сравнении данных 3252 пациентов в возрасте 50 лет и старше, начавших получать СР в 2005–2007 гг., с данными 35 606 лиц, принимавших другие препараты по поводу ОП, повышение риска смерти наблюдалось у больных, лечившихся СР [женщины: отношение рисков (ОР) 1,20; 95% ДИ 1,10–1,30; p<0,001; мужчины: ОР 1,22; 95% ДИ 1,03–1,45; p<0,05] по сравнению с больными, использовавшими другие антиостеопоротические препараты, в то время как риски ИМ (женщины: ОР 1,05; 95% ДИ 0,79–1,41; p=0,73; мужчины: ОР 1,28; 95% ДИ 0,74–2,20; p=0,38) и инсульта (женщины: ОР 1,23; 95% ДИ 0,98–1,55; p=0,07; мужчины: ОР 1,64; 95% ДИ 0,99–2,70; p=0,05) как у женщин, так и мужчин были не увеличены. Авторы особо отметили, что пациенты, получавшие СР, были старше, чем те, кто лечился другими препаратами, и они чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС, цереброваскулярной болезнью [8].

Доказательств увеличения числа неблагоприятных исходов со стороны ССС не было получено и по данным проспективного наблюдательного европейского когортного исследования, включавшего 12 076 пациентов, в течение 2 лет принимавших СР. За 32,0±9,7 мес наблюдения было выявлено только 33 случая ИМ, что соответствовало 1,3 на 1000 пациенто-лет [9].

A.F. Donneau и J.Y. Reginster [10], оценив результаты наблюдательных исследований, сделали заключение, что применение СР у больных ОП не было связано со значимым увеличением числа случаев ИМ, а полученные данные по повышению смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений были достаточно спорными и требуют для подтверждения дополнительных исследований. Авторы подчеркивают, что пациенты, которым назначался СР, были старше и, как следствие, имели более тяжелый ОП, более продолжительный период заболевания, а также больше сопутствующих заболеваний, в том числе ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском. В большинстве случаев ИМ отмечался у тех больных, которым СР согласно новым рекомендациям ЕМА не был бы назначен.

По данным настоящего исследования, пациенты, принимавшие СР в течение года до анкетирования, также имели большую длительность болезни, в 41% случаев у них выявлялся тяжелый ОП и они получали больше таблеток по поводу других заболеваний, что косвенно могло указывать на большее количество сопутствующих болезней. Но, в отличие от других наблюдательных исследований, мы не увидели разницы в возрасте между пациентами, лечившимися СР и другими антиостеопоротическими препаратами, что может быть обусловлено произошедшей ранее отменой СР у части пациентов, имевших в анамнезе заболевания ССС, которые, как известно, чаще встречаются среди лиц более старших возрастных групп.

В настоящее время основным показанием для назначения СР является тяжелый ОП, осложненный переломами, и это не случайно, так как максимальный противопереломный эффект СР наблюдался у пациентов, имевших не только низкие показатели МПК, соответствующие ОП, но и один или более переломов позвонков [2], а также у женщин и мужчин с высоким риском переломов [3, 4].

Независимый опрос врачей амбулаторно-поликлинического звена шести специальностей, занимающихся в клинической практике диагностикой и лечением ОП, показал, что 11% из них назначали наблюдавшимся у них пациентам с ОП СР [11], что указывает на востребованность данного препарата для лечения ОП в нашей стране.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008;42(1):129-38. doi: 10.1016/j.bone.2007.08.043
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-68. doi: 10.1056/NEJMoa022436
3. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-22. doi: 10.1210/jc.2004-1774
4. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):592-601. doi: 10.1210/jc.2012-3048
5. Reginster JY, Kaufman JM, Devogelaer JP, et al. Long-term efficacy and safety of strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women: results over 10 years. *Osteoporos Int*. 2011;22(S1):110-1.
6. European Medicines Agency. PSUR assessment report – strontium ranelate. 2013. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Cooper C, Fox KM, Borer JS. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*. 2014;25:737-45. doi: 10.1007/s00198-013-2582-4
8. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P. Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):757-62. doi: 10.1007/s00198-013-2469-4
9. Audran M, Jakob FJ, Palacios S, et al. A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int*. 2013;33(9):2231-9. doi: 10.1007/s00296-012-2594-y
10. Donneau AF, Reginster JY. Cardiovascular safety of strontium ranelate: real-life assessment in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):397-8. doi: 10.1007/s00198-013-2583-3
11. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Фекистов АЮ, Демин НВ. Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2016;(12):31-4 [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feclistov AYU, Demin NV. Treatment of patients with osteoporosis in clinical practice: the issues of diagnostics and treatment. *Lechashchij Vrach*. 2016;(12):31-3 (In Russ.)].

Таким образом, имея определенные ограничения в применении, СР остается востребованным в клинической практике лекарственным средством для лечения ОП. По данным исследования МАРК, его принимали 8% пациентов, страдающих этим заболеванием. Обладая доказанной эффективностью в отношении снижения риска переломов различной локализации, СР может быть использован для лечения тяжелого ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, не имеющих в анамнезе ИБС, неконтролируемой артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний и патологии периферических артерий, а также склонности к тромбозам и тромбоэмболиям. Продолжительность его применения может достигать 10 лет, однако надо регулярно оценивать риск вышеперечисленных заболеваний у конкретного больного для уменьшения вероятности возникновения неблагоприятных реакций.

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

# Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Буханова Д.В., Черкасова М.В.,  
Соловьев С.К., Асеева Е.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В.

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

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

**Контакты:** Галина Михайловна Тарасова;  
verizubgm@gmail.com

**Contact:** Galina Tarasova;  
verizubgm@gmail.com

Поступила 18.04.18

**Цель исследования** — изучить безопасность и иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных системной красной волчанкой (СКВ).

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, из них 27 женщин и 3 мужчин в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность заболевания составляла от 9 мес до 20 лет. На момент включения в исследование у 2 была высокая, у 3 — средняя, у 20 — низкая активность заболевания, у 5 — ремиссия. В течение года перед вакцинацией пневмония была выявлена у 5 (16,7%) из 30 пациентов, в целом имело место 18 эпизодов различных респираторных и ЛОР-инфекций. Больные обследовались: исходно, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, выполнялся развернутый иммунологический анализ крови. Уровни IgG-антител к капсульному полисахариду пневмококка определяли во время каждого визита. Глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–30 мг/сут получали 29 пациентов, гидроксихлорохин (ГХ) — 24, цитостатики (ЦС) — 14, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — 10 [ритуксимаб (РТМ) — 5, белимуаб (БЛМ) — 5]. ППВ-23 (Пневмо 23, Aventis) 1 дозу (0,5 мл) вводили подкожно в верхненаружную часть плеча. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся терапии ГК/ЦС и БЛМ, а также не менее чем за 1 мес до первого (очередного) введения и/или через 4,5–5 мес от момента последней инфузии РТМ.

**Результаты и обсуждение.** У 60% пациентов отмечались стандартные местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, у 1 (3,3%) — местная гиперергическая реакция, купированная в течение 7 дней на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно. За время наблюдения не зарегистрировано обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией. Ни в одном случае не было выявлено новых аутоиммунных феноменов. Через год после вакцинации у 19 (63,3%) пациентов сохранялось значимое повышение (в 2 раза и более) уровня антипневмококковых антител («ответившие» на терапию), 36,7% пациентов явились «не ответившими». Среди пациентов, получавших ГИБП, «не ответивших» было значимо больше, чем без ГИБП: 7 (70%) и 4 (20%) соответственно ( $p=0,01$ ). При лечении РТМ и БЛМ число «не ответивших» значимо не различалось: 4 и 3 соответственно. Иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности СКВ: вакцинальный ответ отсутствовал у 1 из 5 пациентов с высокой ( $n=2$ ) и средней ( $n=3$ ) активностью СКВ, а также у 10 из 25 пациентов с низкой активностью и ремиссией. Развития каких-либо значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. В целом клиническая эффективность вакцинации составила 93,3%.

**Заключение.** Таким образом, ППВ-23 отличается хорошей переносимостью и достаточной иммуногенностью у больных СКВ. Для более полной оценки клинической эффективности, переносимости и иммуногенности ППВ-23 необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; пневмония; вакцинация; 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина; иммуносупрессивная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

**Для ссылки:** Тарасова ГМ, Белов БС, Буханова ДВ и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):433–438.

## INVESTIGATION OF IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF 23-VALENT POLYSACCHARIDE PNEUMOCOCCAL VACCINE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., Cherkasova M.V.,  
Solovyev S.K., Aseeva E.A., Reshetnyak T.M., Popkova T.V.

**Objective:** to investigate the safety and immunogenicity of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 30 patients with a reliable diagnosis of SLE; of them there were 27 women and 3 men at the age of 19 to 62 years. The disease duration ranged from 9 months to 20 years. At the time of inclusion in the investigation, the disease activity was high in 2 patients, moderate in 3, and low in 20; five patients were in remission. During a year before vaccination, pneumonia was detected in 5 (16.7%) of the 30 patients; there were a total of 18 episodes of various respiratory and ENT infections. The patients were examined at baseline and at 1, 3 and 12 months after vaccination. Standard clinical and laboratory studies and a detailed blood immunological analysis were carried out at visits. The levels of IgG antibodies to capsular polysaccharide pneumococcus were determined during each visit. Twenty-nine patients received glucocorticoids (GCs) at a dose of 5–30 mg/day; 24 – hydroxychloroquine; 14 – cytostatics (CS); 10 – biological agents (BAs) (5 – rituximab, 5 – belimumab). A single dose of 0.5 ml of PPV-23 (Pneumo 23, Aventis) was subcutaneously injected into the upper outer arm. Vaccination was done during the ongoing therapy with GC/CS and belimumab, as well as at least 1 month before the first (next) administration and/or 4.5–5 months after the last rituximab infusion.

**Results and discussion.** 60% of patients were observed to have mild and moderate standard local vaccine reactions; 1 (3.3%) patient had a local hyperergic reaction eliminated within 7 days of the local application of antihistamines and GCs. During the follow-up, there was no SLE exacerbation significantly associated with the vaccination performed. No new autoimmune phenomena were found in any of the cases. A year after vaccination, a significant (2-fold or more) increase in anti-pneumococcal antibody levels remained in 19 (63.3%) patients (respondents); 36.7% of patients were non-respondents. Among the patients who received a BA, the non-responders were significantly more than among those who did not take the drug (7 (70%) and 4 (20%), respectively) ( $p = 0.01$ ). When treated with rituximab and belimumab, the number of non-respondents was comparable (4 and 3, respectively). The immunogenicity of PPV-23 was independent of the degree of SLE activity: the vaccine response was absent in 1 out of the 5 patients with high ( $n = 2$ ) and medium ( $n = 3$ ) SLE activities, as well as in 10 out of the 25 patients with low disease activity and remission. There was no development of considerable adverse reactions after vaccination in patients with high and medium SLE activity. The overall clinical efficiency of vaccination was 93.3%.

**Conclusion.** Thus, PPV-23 shows a good tolerability and a sufficient immunogenicity in patients with SLE. There is a need for further investigations conducted in large samples of patients during long-term follow-ups in order to more fully evaluate the clinical efficacy, tolerability, and immunogenicity of PPV-23.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; pneumonia; vaccination; 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine; immunosuppressive therapy; biological agents.

**For reference:** Tarasova GM, Belov BS, Bukhanova DV, et al. Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):433-438 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-433-438

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) были и остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности трудоспособного населения. При системных заболеваниях соединительной ткани пневмония занимают первое место (22–67%) среди инфекционных осложнений. Так, частота пневмоний у больных системной красной волчанкой (СКВ) составляет, по разным данным, от 6 до 23% [1]. К основным факторам риска развития пневмоний при СКВ относят показатели, связанные с самим заболеванием, а также с терапией глюкокортикоидами (ГК), иммуносупрессантами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [2, 3]. Смертность от пневмоний у больных ревматическими заболеваниями (РЗ) составляет 11–22% [4, 5], при СКВ – 11–27% [1, 6–8].

Как указано в рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), иммунизация пневмококковыми вакцинами является важнейшим фактором профилактики тяжелых респираторных инфекций у больных РЗ и настоятельно рекомендуется этим пациентам, поскольку среди них риск летальных исходов от ИНДП достаточно высок [9–11]. Вакцинация при СКВ призвана обеспечить непрерывность иммуносупрессивной терапии, уменьшение риска тяжелых обострений и летального исхода, а также эффективна с фармакоэкономической позиций.

**Цель** настоящего исследования – изучить безопасность и иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных СКВ.

### Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с диагнозом СКВ, из них 27 женщин и 3 мужчин, в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность заболевания составила от 9 мес до 20 лет.

Все больные соответствовали диагностическим критериям СКВ Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г. [12] и критериям Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR 2012 г. [13]. На момент включения в исследование у 2 больных актив-

ность заболевания была высокая, у 3 – средняя, у 20 – низкая, у 5 зарегистрирована ремиссия.

В течение 3 лет до вакцинации у 11 (36,7%) из 30 больных была диагностирована пневмония, у 4 из них (13,3%) – повторная (от 2 до 4 эпизодов). В течение года перед вакцинацией пневмония была выявлена у 5 (16,7%) из 30 пациентов, в целом имело место 18 эпизодов различных респираторных и ЛОР-инфекций.

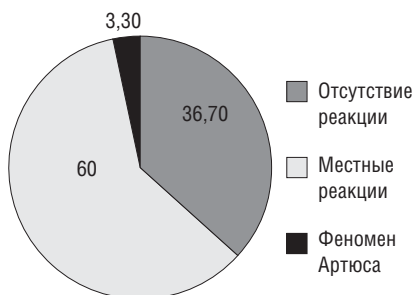
Больные обследовались до, через 1, 3 и 12 мес после вакцинации. Во время визитов проводили стандартные клинические и лабораторные исследования, включая развернутый иммунологический анализ крови: определение антинуклеарного фактора (АНФ) Her-2, содержания антител (АТ) к ДНК (анти-ДНК), С3-, С4-компонентов комплекса, криоглобулинов, ревматоидного фактора. Уровни IgG-АТ к капсульному полисахариду пневмококка определяли во время каждого визита у всех пациентов с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ PCP Ig2 (The Binding Site Ltd, Бирмингем, Великобритания).

В течение периода наблюдения ГК в дозе 5–30 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 29 пациентов, гидроксихлорохин (ГХ) 200–400 мг/сут – 24, цитостатики (ЦС) – 14 (в том числе 7 – микофенолата мофетил 1–2 г/сут, трое – метотрексат 10–15 мг/нед, один – микофеноловую кислоту 1080 мг/сут, трое – азатиоприн 50–100 мг/сут), ГИБП – 10 [в том числе ритуксимаб (РТМ) – 5, белимуаб (БЛМ) – 5]. РТМ вводили в дозах 500–1000 мг на курс 1 раз в 6–12 мес, БЛМ – от 400 до 720 мг 1 раз в 1 мес. Три пациентки из 9, получавшие комбинированную терапию (ГК+ГХ+ЦС) закончили курс лечения РТМ до вакцинации (за 9, 11 и 24 мес соответственно).

ППВ-23 (Пневмо 23, Aventis) в количестве одной дозы (0,5 мл) вводили подкожно в верхненаружную часть плеча. Вакцинацию проводили на фоне продолжающейся терапии ГК/ЦС и БЛМ, а также не менее чем за 1 мес до первого (очередного) введения и/или через 4,5–5 мес от момента последней инфузии РТМ.

### Результаты

Данные по переносимости вакцинации представлены на рисунке.



Вакцинальные реакции на введение ППВ-23 (n=30), %

У 11 (36,7%) пациентов переносимость вакцинации была хорошей. У 18 (60%) – отмечались местные вакцинальные реакции легкой и средней степени выраженности, длительностью от 2 до 3 дней (в трех случаях остаточные боли в руке сохранялись до 7 дней), не требовавшие дополнительных назначений. У одной пациентки (3,3%) развилась местная гиперергическая реакция по типу феномена Артюса: гиперемия и уплотнение в месте инъекции диаметром до 10 см, отек мягких тканей, боль в руке, субфебрильная температура. Симптомы полностью купировались в течение 7 дней на фоне применения антигистаминных препаратов и ГК местно.

В течение года наблюдения у 6 (20%) пациентов отмечалось увеличение индекса активности SLEDAI на 1–6 баллов (у 5 – на фоне снижения дозы ГК, у одного – на фоне сохраняющихся высоких иммунологических показателей). За время наблюдения не зарегистрировано ни одного обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией.

Значения индекса активности СКВ SLEDAI, а также сывороточных концентраций анти-ДНК, С3- и С4- компонентов комплемента до вакцинации и через 1 год после нее значимо не различались. Выявлена тенденция к снижению уровня анти-ДНК и повышению концентрации С3- и С4-компонентов комплемента (табл. 1). При контрольных иммунологических исследованиях в течение года после вакцинации ни у одного пациента не наблюдалось новых аутоиммунных феноменов.

Данные об иммуногенности вакцины представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, через 1 и 3 мес после вакцинации у 25 (83%) и 26 (87%) больных соответственно отмечалось значимое (более чем в 2 раза по сравнению с исходным) повышение концентрации АТ к полисахаридам клеточной стенки пневмококка. Через год у 19 (63,3%) пациентов сохранялось значимое повышение содержания антипневмококковых АТ – «ответившие на терапию»; 11 (36,7%) больных расценены как «не ответившие» в связи с отсутствием у них значимого нарастания концентрации АТ.

Из 11 пациентов без адекватного вакцинального ответа четверо явились абсолютно «не ответившими» на терапию с отсутствием нарастания концентрации АТ во трех пробах. Все они получали ГИБП (РТМ – 3, БЛМ – 1). У 7 пациентов из 11 отмечалось нарастание уровня АТ на 2-м и/или 3-м визитах и снижение к 4-му визиту.

У 5 из 11 «не ответивших» (16,7% от общего числа больных) имела место повышенная выработка

специфических АТ, однако коэффициент вакцинального ответа составил <2, но >1.

У 6 пациентов (20% от общего числа больных) коэффициент ответа был <1 (т. е. уровень пневмококковых АТ через год после вакцинации был меньше, чем исходный).

Анализ вакцинального ответа в зависимости от проводимой терапии позволил выявить следующее.

Среди пациентов, получавших ГИБП (n=10), «не ответивших» было значимо больше, чем без ГИБП (n=20): 7 (70%) и 4 (20%) соответственно (p=0,01).

При лечении РТМ адекватный вакцинальный ответ наблюдали у одного из 5 пациентов, в этом случае вакцинация проведена через 8 мес от момента последнего введения препарата. У остальных 4 пациентов срок вакцинации составил 4,5–5 мес после последнего введения РТМ, при этом адекватный вакцинальный ответ отсутствовал. Следует отметить, что интервал между вакцинацией и следующим введением препарата у всех 5 больных составлял от 1,5 до 3,5 мес.

Из трех упомянутых пациенток, завершивших терапию РТМ до вакцинации, адекватный вакцинальный ответ наблюдали в двух случаях. Обе пациентки закончили терапию за 11 и 24 мес до вакцинации соответственно.

При лечении БЛМ адекватный вакцинальный ответ получен у двух из 5 пациентов. В группе «не ответивших» оказались пациенты, у которых вакцинация была выполнена в сроки от 20 дней до 1 года от момента последнего введения препарата. В группе «ответивших» указанный интервал составлял 4 мес. Очередное введение препарата у «ответивших» было более поздним (4 и 5 мес), чем у «не ответивших» (от 10 дней до 2 мес).

При этом не было значимых различий между группами больных, получавших терапию по схемам ГИБП+ГК и ГИБП+ГК+ЦС. При прочих терапевтических схемах (ГК+/-ГХ; ГК+ЦС+/-ГХ) значимого снижения вакцинального ответа не наблюдали.

Восемь пациентов получали ГК в дозе >10 мг/сут (13,75–30 мг) в сочетании с ЦС (n=4) и/или ГХ (n=5), ГИБП (1 – РТМ, 1 – БЛМ). Адекватный вакцинальный от-

**Таблица 1** Динамика показателей иммунологической активности и индекса активности SLEDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили], до и после вакцинации (через 12 мес), n=30

Сроки наблюдения	Анти-ДНК <20 Ме/мл	С3 0,9-1,8 г/л	С4 0,1-0,4 г/л	SLEDAI
1-й визит (исходно)	21,3 [4,7; 48,4]	0,86 [0,81; 1,07]	0,16 [0,13; 0,19]	2 [2; 4]
2-й визит (1 мес)	25,0 [4,7; 48,4]	1,1 [0,9; 1,2]	0,17 [0,13; 0,19]	2 [0; 4]
3-й визит (3 мес)	20,9 [8,2; 34,5]	0,91 [0,8; 1,0]	0,17 [0,14; 0,2]	2 [2; 4]
4-й визит (12 мес)	18,7 [8,7; 68,7]	0,93 [0,86; 1,05]	0,18 [0,12; 0,19]	2 [0; 4]
p	0,8	0,3	0,8	

**Таблица 2** Концентрация пневмококковых АТ больных СКВ в течение 1 года наблюдения, n=30

Визит	1-й визит (исходно) n=30	2-й визит (1 мес) n=30	3-й визит (3 мес) n=30	4-й визит (12 мес) n=30
Концентрация АТ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	97,2 <sup>a</sup> [55,3; 118,4]	407,8 <sup>b</sup> [195,5; 476,7]	311,4 <sup>c</sup> [181,5; 423,8]	244,8 <sup>d</sup> [109,6; 389,4]
«Ответившие», n (%)		25 (83)	26 (87)	19 (63,3)

Примечание. p<sup>a-b</sup>=0,000002; p<sup>b-c</sup>=0,00009; p<sup>c-d</sup>=0,0002.

вет отсутствовал только у одной пациентки, получавшей следующую схему: ГК 15 мг/сут + азатиоприн + БЛМ.

Из 5 пациентов с высокой ( $n=2$ ) и средней ( $n=3$ ) активностью СКВ вакцинальный ответ отсутствовал у одного. Среди 25 пациентов с низкой активностью и ремиссией «не ответившими» были 10 (40%) человек ( $p>0,05$ ).

В течение года после вакцинации у 2 (6,7%) из 30 пациентов развилась пневмония нетяжелого течения, симптомами которой купировались после 7- и 5-дневного курса пероральной антибиотикотерапии в амбулаторных условиях. У обеих пациенток отмечались пневмонии в анамнезе. У одной больной, получавшей ГК, микофенолата мофетил и РТМ, имело место интерстициальное поражение легких в рамках СКВ, а также рецидивирующие бронхиты и синуситы. Вакцинальный ответ у данной пациентки отсутствовал. Вторая больная также имела две пневмонии в анамнезе и получала ГК в небольших дозах в сочетании с ГХ. После вакцинации регистрировалось 4–5-кратное повышение титра пневмококковых АТ. Трудовая деятельность обеих (детский сад и больница) была связана с повышенным риском инфицирования респираторными патогенами. В целом клиническая эффективность вакцинации подтверждена положительной динамикой в виде уменьшения числа пневмоний, эпизодов острого и обострения хронического бронхита, синуситов, а также более легкого течения пневмонии (по сравнению с предыдущими) в обоих зарегистрированных случаях.

### Обсуждение

Вакцинация является основным методом профилактики тяжелых, в первую очередь – респираторных, инфекций у иммунокомпрометированных лиц. При этом вопрос безопасности вакцинации у больных РЗ, в первую очередь в плане возможного обострения аутоиммунного заболевания, до настоящего времени возникает у многих ревматологов. Отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей, а также низкая информированность самих больных о возможности и необходимости иммунизации являются причиной низкого охвата вакцинацией пациентов с РЗ [14–18].

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии значимого негативного влияния вакцинации на течение основного РЗ. При иммунизации ППВ-23 больных СКВ большинство исследователей отмечают отсутствие серьезных неблагоприятных реакций, а также значимых изменений активности СКВ по шкале SLEDAI [19, 20]. Следовательно, вакцинация ППВ-23 не является триггером ни аутоиммунных воспалительных заболеваний, ни их обострений [21].

В нашем исследовании также не было зарегистрировано ни одного случая обострения СКВ, достоверно связанного с проведенной вакцинацией. Индекс активности СКВ SLEDAI, а также основные иммунологические показатели на протяжении годичного периода наблюдения значимо не менялись. Появление новых обусловленных вакцинацией иммунологических феноменов не зарегистрировано.

За более чем 30-летний период применения пневмококковых вакцин серьезные неблагоприятные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко. По данным многих рандомизированных контролируемых исследований, нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, локальные отек и эрите-

ма) развиваются примерно у трети пациентов [22]. В исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой при вакцинации ППВ-23 больных ревматоидным артритом частота местных вакцинальных реакций составила 35% [23]. В настоящей работе местные реакции, не сопровождавшиеся ухудшением общего состояния, наблюдались у 60% больных, что почти в два раза превышает приведенные выше данные и, возможно, отражает повышенную активность иммунной системы при СКВ. При этом выраженность указанных реакций не отличалась от стандартного вакцинального ответа и не требовала дополнительных назначений. У одной пациентки после введения вакцины возникла местная гиперергическая реакция по типу феномена Артюса, что относят к редким поствакцинальным явлениям. Эта поствакцинальная реакция имела обратимый характер и была купирована за несколько дней без каких-либо серьезных последствий.

Иммуногенность пневмококковой вакцины рассматривается как достаточная, если коэффициент ответа, отражающий кратность повышения уровня АТ по сравнению с исходным, составляет  $\geq 2$  [24, 25]. В общей популяции в течение 2–3 нед после вакцинации концентрация АТ к полисахаридам клеточной стенки пневмококка возрастает в 2 раза и более как минимум у 80% вакцинированных.

В нашей группе практически все пациенты (96,7%) длительно (от 9 мес до 20 лет) получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, а именно: ГК (96,7%) в сочетании с ГХ (24%), ЦС (46,7%), ГИБП (33,3%). Тем не менее значимое повышение концентрации специфических антител через 3 мес после вакцинации отмечалось у 87% больных, а через год сохранялось у 63,3% («ответившие»), что рассматривается как вполне приемлемый показатель для ревматологических пациентов. Аналогичные результаты получены другими авторами, исследовавшими иммуногенность ППВ-23 при ревматоидном артрите и СКВ [26].

Среди наших пациентов, получающих ГИБП, повышение уровня специфических АТ регистрировалось значимо реже, чем без этих препаратов, в 20 и 70% случаев соответственно ( $p=0,01$ ). Эти данные соответствуют наблюдениям других авторов, свидетельствующих о негативном влиянии ГИБП на иммуногенность пневмококковых вакцин [27–29]. При анти-В-клеточной терапии происходит связывание В-клеток с моноклональными АТ к CD20. Это инициирует процесс В-клеточного апоптоза и, как следствие, ведет к уменьшению выработки аутоантител и специфических противоиных АТ [30, 31]. Таким образом, снижение выработки АТ к полисахаридным антигенам ППВ-23 уменьшает ее иммуногенность и является ожидаемым эффектом анти-В-клеточных ГИБП.

При сопоставлении выраженности негативного влияния РТМ и БЛМ на иммуногенность вакцины явных различий не получено, хотя отмечено несколько большее число «не ответивших» среди пациентов, получавших РТМ.

Многие исследователи едины во мнении о том, что у больных РЗ, получающих анти-В-клеточные препараты, вакцинация против пневмококковой инфекции рассматривается как безопасная, однако в целях повышения вакцинального ответа ее необходимо проводить перед началом терапии. Если такая терапия уже проводится,



то вакцинировать больного следует по меньшей мере через 6 мес от начала применения анти-В-клеточных препаратов, но не ранее чем за 4 нед до следующего курса [15]. С этим согласуются результаты нашего исследования, где при лечении РТМ сроки после последней инфузии у «ответивших» составляли 8 мес, а у «не ответивших» – 4,5–5 мес. При этом интервал между вакцинацией и следующим введением РТМ во всех случаях составлял 1,5–3,5 мес. Общая длительность терапии, по всей вероятности, мало влияет на вакцинальный ответ. Так, у «не ответивших» она колебалась от 4,5 мес до 6 лет. При лечении БЛМ зависимости иммуногенности вакцины от сроков вакцинации и длительности терапии не прослеживалось.

Необходимо отметить, что иммуногенность ППВ-23 не зависела от степени активности СКВ. Развитие каких-либо значимых неблагоприятных реакций при вакцинации больных с высокой и средней активностью СКВ не отмечено. Данный факт снимает какие-либо ограничения в вакцинации при необходимости таковой у пациентов с высокой активностью болезни, например перед началом планируемой терапии анти-В-клеточными ГИБП.

В целом клиническая эффективность вакцинации составила 93,3%, что является весьма высоким показателем. В США эффективность ППВ-23 среди привитых здоровых лиц в возрасте моложе 55 лет составляет 93% [32]. По данным отечественных авторов, эпидемиологическая эффективность ППВ-23, применявшейся для профилактики пневмоний в армейских коллективах, достигала 80% [33].

## ЛИТЕРАТУРА

- Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health*. 2007;38(3):528-36.
- 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.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494
- 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;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564
- Gluck T, Kieffmann B, Grohmann M, et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1473-80.
- Reddy S, Wanchu A, Gupta V, Bamberg P. Profile of opportunistic infections among patients on immunosuppressive medication. *APLAR J Rheumatol*. 2006;9:269-74. doi: 10.1111/j.1479-8077.2006.00212.x
- Juarez M, Misischia R, Alarcon GA. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/ dermatomyositis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2003;29:163-84. doi: 10.1016/S0889-857X(02)00100-X
- Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, et al. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:409-13. doi: 10.1136/ard.61.5.409
- Nossent J, Cices N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16:309-17. doi: 10.1177/0961203307077987
- 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
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, 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
- 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
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725-9. doi: 10.1002/art.1780400928
- Petri M, Orbai A-M, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
- 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
- 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.
- 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.

## Заключение

Таким образом, ППВ-23 отличается хорошей переносимостью у больных СКВ. Имевшие место типичные поствакцинальные реакции не влияли на течение основного заболевания и не требовали изменения схемы лечения. Признаков обострения СКВ, значимо ассоциированных с вакцинацией, а также развития новых аутоиммунных феноменов не наблюдалось. Показана достаточная иммуногенность ППВ-23 у больных СКВ, в том числе получающих комбинированную иммуносупрессивную терапию. В то же время применение анти-В-клеточных препаратов в составе комбинированной терапии приводило к значимому снижению вакцинального ответа. Применение ППВ-23 при СКВ характеризовалось высокой клинической эффективностью, сопоставимой с таковой в здоровых популяциях. Для более полной оценки клинической эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с длительными сроками наблюдения.

## 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.

17. 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.
18. 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
19. Puges M, Biscay P, Barnette 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.* 2016;55(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kew211
20. 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;6:37817. doi: 10.1038/srep37817
21. Bühler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly.* 2015 Jul 28;145:w14159. doi: 10.4414/sm.w.2015.14159
22. Козлов РС. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(1):61-9 [Kozlov RS. Modern possibilities of specific prevention of pneumococcal infections. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya.* 2002;4(1):61-9 (In Russ.)].
23. Наумцева МС, Белов БС, Александрова ЕН и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):674-80 [Naumtseva MS, Belov BS, Aleksandrova EN, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: Results of a two-year follow-up study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):674-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-674-680
24. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Метод. рекомендации (утв. Роспотребнадзором 08.02.2008 № 01/816-8-34). Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. 2008;(1) [Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection: Method. recommendations (approved by Rosпотребнадзор on 08.02.2008 No. 01 / 816-8-34). *Byulleten' Normativnykh i Metodicheskikh Dokumentov Gossanepidnadzora.* 2008;(1) (In Russ.)].
25. Training manual for Enzyme linked immunosorbent assay for the quantitation of Streptococcus pneumoniae serotype specific IgG (Pn PS ELISA) // Bacterial Respiratory Pathogen Reference Laboratory: сайт. Режим доступа: <http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf>. Зарг. с экрана.
26. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34(2):147-53. doi: 10.1086/338043
27. Burmester GR, Charles-Schoeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):192. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.766
28. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jul;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246
29. Crncik Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi: 10.1186/ar4358
30. Binder M, Otto F, Mertelsmann R, et al. The epitope recognized by rituximab. *Blood.* 2006;108(6):1975-8. doi: 10.1182/blood-2006-04-014639
31. Маслянский АЛ, Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34 [Maslyanskiy AL, Mazurov VI, Zotkin EG. Anti-B-cell therapy for autoimmune diseases. *Medicinskaya Immunologiya.* 2007;9(1):15-34 (In Russ.)].
32. Centers for Disease Control (CDC). Pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38(5):64-8, 73-6.
33. Мельниченко ПИ, Мосягин ВД, Жоголев СД. Применение пневмококковой вакцины «Пневмо 23» для профилактики инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов в воинских коллективах. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. 2003;(5):9-11 [Mel'nichenko PI, Mosyagin VD, Zhogolev SD. The use of pneumococcal vaccine «Pnevmo 23» for the prevention of infections of the respiratory tract and ENT organs in military personnel. *Vakcinaciya. Novosti Vakcinoprofilaktiki.* 2003;(5):9-11 (In Russ.)].

# Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии

Абрамкин А.А.<sup>1</sup>, Лисицына Т.А.<sup>1</sup>, Вельтищев Д.Ю.<sup>2,3</sup>,  
Серавина О.Ф.<sup>2</sup>, Ковалевская О.Б.<sup>2</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Насонов Е.Л.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра психиатрии ФДПО, Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; <sup>3</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>4</sup>119991, Москва, ул. Трубейская, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National

Частота ответа на терапию ревматоидного артрита (РА) редко превышает 60%. На оценку эффективности терапии РА существенно влияют психические расстройства (ПР) тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН). Применение адекватной психофармакотерапии представляется одним из возможных подходов к оптимизации лечения РА. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии РА стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сочетании с адекватной психофармакотерапией, ранее не проводилось.

**Цель** исследования – определить предикторы ответа на терапию у больных РА, получающих БПВП и ГИБП с адекватной психофармакотерапией РТДС и без нее.

**Материал и методы.** В исследование включено 128 пациентов с достоверным диагнозом РА (13% мужчин и 87% женщин). Исходно 75,1% больных получали БПВП, 7,8% – ГИБП. РТДС выявлены у 123 (96,1%) пациентов. Психофармакотерапия была предложена всем пациентам с ПР; согласились на лечение 52, отказался – 71. В зависимости от проводимой терапии выделены следующие терапевтические группы: 1-я – БПВП (n=39), 2-я – БПВП + психофармакотерапия (n=43), 3-я – БПВП + ГИБП (n=32), 4-я – БПВП + ГИБП + психофармакотерапия (n=9). Динамику ПР и исходы РА через 5 лет оценивали у 83 (67,5%) больных. Эффективность терапии РА определяли по динамике индекса DAS28 (критерии EULAR). Предикторы ответа на терапию определялись с помощью линейного регрессионного моделирования.

**Результаты и обсуждение.** Хороший ответ на терапию через 5 лет зарегистрирован у 22 (26,5%) больных, удовлетворительный – у 37 (44,6%), не ответили на лечение 24 пациента (28,9%). Линейная регрессионная модель включила в себя 14 факторов (p<0,001). С большой вероятностью ответа на терапию ассоциировались высокие значения DAS28 ( $\beta=0,258$ ) и ВР max ( $\beta=0,300$ ) при включении, принадлежность к терапевтической группам 2 ( $\beta=0,267$ ), 3 ( $\beta=0,235$ ) и 4 ( $\beta=0,210$ ), отсутствие сахарного диабета ( $\beta=-0,230$ ) и опыта приема глюкокортикоидов ( $\beta=-0,230$ ); с малой вероятностью – большие индекс массы тела ( $\beta=-0,200$ ) и длительность РА ( $\beta=-0,181$ ), высокий уровень ревматоидного фактора ( $\beta=-0,176$ ), наличие в анамнезе инфаркта миокарда ( $\beta=-0,153$ ), шизотипическое расстройство ( $\beta=-0,132$ ), внесуставные проявления РА в анамнезе ( $\beta=-0,106$ ) и более пожилой возраст ( $\beta=-0,102$ ). Площадь под ROC-кривой для модели составила 0,99 (p<0,001).

**Заключение.** Терапия ГИБП и психофармакотерапия, наряду с более молодым возрастом, меньшей длительностью и высокой активностью РА, низким уровнем ревматоидного фактора, меньшим индексом массы тела, отсутствием сахарного диабета, инфаркта миокарда и внесуставных проявлений РА в анамнезе, шизотипического расстройства и опыта применения глюкокортикоидов ассоциируется с большей вероятностью хорошего и удовлетворительного ответа на терапию.

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

**Для ссылки:** Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):439-448.

## FACTORS INFLUENCING THE EFFICIENCY OF THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ROLE OF COMORBID MENTAL AND SOMATIC DISEASES

Abramkin A.A.<sup>1</sup>, Lisitsyna T.A.<sup>1</sup>, Veltishchev D.Yu.<sup>2,3</sup>, Seravina O.F.<sup>2</sup>, Kovalevskaya O.B.<sup>2</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Nasonov E.L.<sup>1,4</sup>

The response rate to therapy for rheumatoid arthritis (RA) rarely exceeds 60%. Mental disorders (MDs) of the anxiety-depressive spectrum (ADS) and cognitive impairment (CI) substantially affect the evaluation of the efficiency of RA therapy. Adequate psychopharmacotherapy is one of the possible approaches to optimizing the treatment of RA. The factors influencing the efficiency of RA therapy with standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in combination with adequate psychopharmacotherapy have not been previously identified.

**Objective:** to determine the predictors of response to therapy in patients with RA receiving DMARDs and BAs with or without adequate psychopharmacotherapy for ADS disorders.

**Subjects and methods.** The investigation included 128 patients (13% men and 87% women) with a reliable diagnosis of RA. At baseline, 75.1% of patients received DMARDs; 7.8% – BAs. ADS disorders were detected in 123 (96.1%) patients. Psychopharmacotherapy was offered to all the patients with MDs; 52 patients agreed to treatment and 71 refused. The following therapeutic groups were identified according to the performed therapy: 1) DMARDs (n = 39); 2) DMARDs + psychopharmacotherapy (n = 43); 3) DMARDs + BAs (n = 32); 4) DMARDs + BAs + psychopharmacotherapy (n = 9). The changes of MDs symptoms and the outcomes of RA were assessed in 83 (67.5%) patients at five-year follow-up. The efficiency of RA therapy was evaluated with DAS28 (EULAR criteria). Predictors of response to therapy were determined using linear regression modeling.

Medical Research  
Center of Psychiatry and  
Narcology, Ministry of  
Health of Russia,  
Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Department of  
Psychiatry, Faculty for  
Additional Professional  
Education, N.I. Pirogov  
Russian Research  
Medical University,  
Ministry of Health of  
Russia, Moscow,  
Russia; <sup>4</sup>Department 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; <sup>3</sup>3, Poteshnaya  
St., Build. 10, Moscow  
107076;

<sup>3</sup>1, Ostrovityanov St.,  
Moscow 117997;

<sup>4</sup>8, Trubetskaya St.,  
Build. 2, Moscow  
119991

**Контакты:** Антон Ана-  
тольевич Абрамкин;  
**79096237832@ya.ru**

**Contact:** Anton  
Abramkin;  
**79096237832@ya.ru**

Поступила 18.04.18

**Results and discussion.** At 5 years, 22 (26.5%) and 37 (44.6%) patients were recorded to show good and moderate responses to therapy, respectively; 24 (28.9%) patients were non-respondents. The linear regression model included 14 factors ( $p < 0.001$ ). The high values of DAS28 ( $\beta = 0.258$ ) at the inclusion; belonging to therapeutic groups 2 ( $\beta = 0.267$ ), 3 ( $\beta = 0.235$ ), and 4 ( $\beta = 0.210$ ), the absence of diabetes mellitus ( $\beta = -0.230$ ), and experience in using glucocorticoids ( $\beta = -0.230$ ) were associated with a high likelihood of response to therapy; high body mass index ( $\beta = -0.200$ ) and long RA duration ( $\beta = -0.181$ ), a high level of rheumatoid factor ( $\beta = -0.176$ ), a history of myocardial infarction ( $\beta = -0.153$ ), schizotypic disorder ( $\beta = -0.132$ ), and extra-articular manifestations of RA ( $\beta = -0.106$ ), and older age ( $\beta = -0.102$ ) were related to a low probability of response. The area under the ROC curve for the model was 0.99 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** BA therapy and psychopharmacotherapy, along with younger age, shorter duration and high activity of RA, a low level of rheumatoid factor, lower body mass index, the absence of diabetes mellitus, myocardial infarction, and extra-articular manifestations of RA in the history, schizotypic disorder, and experience in using glucocorticoids are associated with a greater likelihood of a good and moderate treatment response.

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

**For reference:** Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):439-448 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-439-448

Несмотря на совершенствование методов терапии ревматоидного артрита (РА), ее эффективность по-прежнему далека от идеальной. Согласно результатам метаанализа G. Hazlewood и соавт. [1], 50% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50) на фоне терапии метотрексатом (МТ), как через 6, так и через 12 мес, достигают порядка 40% больных РА. При использовании других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) частота достижения ACR50 сравнима и колеблется от 25 до 52% [2]. С присоединением терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) вероятность достижения ACR50 возрастает до 60%, однако доля больных РА, прекращающих лечение тем или иным препаратом, по-прежнему велика [1–3]. Так, в течение года около четверти больных, принимающих МТ или лефлуномид (ЛЕФ), прекращают прием препарата в связи с недостаточной эффективностью и около 13% – в связи с возникновением неблагоприятных реакций (НР) [1, 4]. Кроме того, почти 30–40% пациентов с РА, у которых отмечена неэффективность МТ, не отвечают впоследствии и на ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) [5]. Согласно результатам метаанализа A. Souto и соавт. [6], в 8 исследованиях, которые длились <3 лет и включали все типы иФНО $\alpha$ , терапия была отменена в среднем у каждого пятого пациента (у 9% – в связи с НР и у 10% – в связи с неэффективностью), а в 11 исследованиях длительностью >3 лет – у каждого третьего (17 и 18% соответственно). По данным E. Nikiforou и соавт. [7], в течение 5 лет от начала приема первого ГИБП лечение прекращают почти половина пациентов. У существенной доли больных РА заболевание остается активным, несмотря на продолжительное лечение самыми современными препаратами. Определение факторов, влияющих на эффективность терапии РА, и поиск новых методов лечения этого заболевания представляются важными направлениями для исследований [8].

Психические расстройства (ПР), преимущественно тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и когнитивные нарушения (КН), распространены в популяции больных РА очень широко и могут являться одним из предикторов плохого ответа на терапию РА [9, 10]. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о негативном влиянии коморбидных ПР при РА. Можно с уверенностью утверждать, что РТДС и КН значительно усложняют ведение больных и ухудшают течение основного заболевания [10, 11]. Сопутствующие РА ПР увеличивают риск развития коморбидных заболеваний, преждевременной летальности, способствуют прогрессированию связанных с РА функциональных ограничений, существенно затрудняют социальную адаптацию больных, негативно влияют на восприятие боли и выраженность ощущения усталости [10–13]. Что немаловажно, ПР также ассоциируются с низкой приверженностью больных РА лечению и являются ее предиктором [14].

Известно, что ПР поддерживают и усугубляют воспалительную активность РА. Негативное влияние ПР на активность РА не ограничивается лишь приростом значений показателей, отражающих субъективное восприятие болезнью пациентом – общей оценки состояния здоровья (ООСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и числа болезненных суставов (ЧБС), – но распространяется и на объективные показатели, в частности, на число припухших суставов (ЧПС); хотя ЧБС также считается объективным показателем, ряд авторов отмечают его преимущественно субъективный характер [10, 15]. В частности, в работе J. Euesden и соавт. [16] более низкие показатели психического здоровья по SF-36 ассоциировались с более высокой активностью РА по DAS28 и интенсивностью боли как исходно, так и через 2 года после включения в исследование. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [10, 17].

Таким образом, учитывая негативное влияние коморбидных ПР на различные проявления РА, можно предположить, что они потенциально способны оказать влияние на эффективность терапии РА. Целью настоящего исследования было определить факторы, влияющие на эффективность терапии РА в рамках пятилетнего ретроспективно-проспективного исследования.

### Материал и методы

В исследование включено 128 пациентов с достоверным, согласно классификационным критериям ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [18], диагнозом РА, последовательно обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, из них 111 женщин (86,7%) и 17 мужчин (13,3%), подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась в рамках междисциплинарной научной программы «Стрессовые факторы и психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями» и была одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Средний возраст больных составил  $47,4 \pm 11,3$  года, медиана длительности заболевания – 96 [48; 228] мес. Активность РА оценивали по индексу DAS28 [19]. При включении в исследование у большинства пациентов активность РА была умеренной ( $n=56$ ; 43,7%) или высокой ( $n=48$ ; 37,5%), среднее по группе значение DAS28 составило  $5,27 \pm 1,78$  балла. Средняя выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале BPI (Brief Pain Inventory) была умеренной ( $5,4 \pm 2,4$  балла). Выявленность хронической усталости по шкалам FSS (Fatigue Severity Scale) и FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) была умеренной – 5,4 [4,0; 6,0] и  $30,0 \pm 2,2$  балла соответственно. Индекс функциональной недостаточности (HAQ) в среднем составил  $1,42 \pm 0,78$  [20]. Качество жизни по шкале EQ-5D было низким, медиана значений EQ-5D оставила 0,52 [0,08; 0,66] балла. Серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП) был 101 (79%) больной. Медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену – 25,0 [12; 36,5] мм/ч, уровня С-реактивного белка (СРБ), измеренного высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN-100 фирмы «Dade Behring» (Германия), – 14,4 [5,7; 30,1] мг/л (табл. 1).

На момент включения в исследование 108 (84,4%) больных получали БПВП, преимущественно МТ ( $n=62$ ; 48,4%) и ЛЕФ ( $n=29$ ; 22,7%), а также сульфасалазин ( $n=9$ ), МТ+ЛЕФ ( $n=3$ ), хлорбутин ( $n=3$ ) и препараты золота ( $n=2$ ). Десять больных (7,8%) получали ГИБП, в том числе инфликсимаб ( $n=6$ ), адалимумаб ( $n=2$ ) и ритуксимаб ( $n=2$ ). Глюкокортикоиды (ГК) внутрь принимали 89 (69,4%) больных, медиана дозы ГК в пересчете на преднизолон составила 5 [0; 10] мг/сут, длительности приема – 8,5 [0; 60] мес, суммарной дозы – 1,75 [0; 12,8] г. ГИБП были назначены 41 (32%) пациенту: ритуксимаб – 16, инфликсимаб – 10, тоцилизумаб – 8, абатацепт – 3, адалимумаб – 2, этанерцепт – 2. Длительность терапии ГИБП варьировала от 1 года до 5 лет. Эффективность терапии РА оценивали по динамике индекса DAS28 [21], достижение ремиссии – по значениям DAS28 в финале исследования [22].

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) диагностировались в соответствии с рекомендациями Российского общества кардиологов. Медиана индекса массы тела

(ИМТ) составила  $24,3$  [21,7; 27,6] кг/м<sup>2</sup>, ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 29 (22,7%) пациентов, инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 8 (6,3%). Кроме того, 6 (4,7%) больных страдали сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

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

Диагностика и оценка динамики ПР на фоне лечения проводилась при помощи скрининговых и диагностических шкал – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [23], шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating

**Таблица 1** Общая характеристика больных РА при включении в исследование ( $n=128$ )

Показатели	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	47,4±11,3
Пол, мужчины/женщины, $n$ (%)	17 (13,3)/ 111 (86,8)
Длительность РА, мес, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	96 [48; 228]
ЧПС, $M \pm SD$	8,4±6,3
ЧБС, $M \pm SD$	12,4±7,0
Максимальная выраженность боли по BPI (BPI max), баллы, $M \pm SD$	5,4±2,39
Индекс DAS28, $M \pm SD$	5,27±1,78
Степень активности РА по индексу DAS28, $n$ (%):	
низкая	24 (18,75)
умеренная	56 (43,75)
высокая	48 (37,5)
Рентгенологическая стадия РА, $n$ (%):	
I	4 (3,1)
II	45 (35,2)
III	42 (32,8)
IV	37 (28,9)
Функциональный класс РА, $n$ (%)	
I	38 (29,7)
II	62 (48,4)
III	27 (21,1)
IV	1 (0,8)
Число больных с внесуставными проявлениями РА, $n$ (%)	57 (44,5)
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, $n$ (%)	66 (51,6)
Индекс HAQ, $M \pm SD$	1,42±0,78
Индекс EQ-5D, баллы, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,08; 0,66]
ООСЗ пациентом, мм, $M \pm SD$	52,9±22,0
ООСЗ врачом, мм, $M \pm SD$	46,6±15,7
Выраженность усталости:	
по FSS, баллы, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [4,0; 6,0]
по шкале FACIT, баллы, $M \pm SD$	30,0±10,4
АЦЦП-позитивны, $n$ (%)	68 (53,1)
РФ-позитивны, $n$ (%)	96 (75,0)
РФ, МЕ/мл, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	58,2 [9,5; 232,0]
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	25 [12; 36,5]
СРБ, мг/л, $Me$ [25-й; 75-й перцентили]	14,5 [5,7; 30,1]

Scale – HAM-A) [24], шкалы депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [25] и проективных тестов (проективная патопсихологическая методика «Пиктограммы») [26, 27] в соответствии с классификационными критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью [28]. Для диагностики и определения выраженности КН использовали стандартные клинико-психологические методики, направленные на оценку механической и ассоциативной памяти, концентрации внимания и логического мышления [29–31].

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

В зависимости от варианта и структуры ПР пациентам была предложена психофармакотерапия преимущественно антидепрессантами (сертралин, агомелатин, миансерин, амитриптилин). В ряде случаев применялись нейрореплетики (сульпирид, флюпентиксол, кветиапин) и эпизодически – анксиолитики (гидроксизин, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин). Из 123 пациентов 52 согласились на психофармакотерапию, 71 – не получил психотропные препараты в связи с отказом больных от этого лечения или отсутствием возможности динамического наблюдения у психиатра. С учетом различных схем терапии пациенты с ПР были распределены на 4 группы: 1-я группа – БПВП (n=39); 2-я – БПВП+психофармакотерапия (n=43); 3-я – БПВП+ГИБП (n=32); 4-я – БПВП+ГИБП+психофармакотерапия (n=9).

**Таблица 2** Частота и структура ПР при включении в исследование, n (%)

Диагноз		Число больных, n (%)
Психиатрический диагноз по МКБ-10	Нет	5 (3,9)
	Дистимия	41 (32,0)
	Рекуррентная депрессия	40 (31,25)
	Расстройство адаптации	19 (14,8)
	Единичный депрессивный эпизод	12 (9,4)
	ГТР	10 (7,8)
	Шизотипическое расстройство	13 (10,2)
Психиатрический диагноз по DSM-IV	Биполярное аффективное расстройство КН	1 (0,8)
	88 (68,7)	
	Малая депрессия	52 (41,4)
	Большая депрессия	41 (32,0)
Тревожное расстройство	29 (22,6)	

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программ Statistica 12.5 и SPSS 23. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое, а  $SD$  – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом ( $Me$  [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры 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 аналогичных непараметрических методов с использованием критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия  $\chi^2$  (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  $\xi$  по показателям  $\eta_1 \dots \eta_n$  осуществляется в виде:

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

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

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

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) [33].

### Результаты

Через 5 лет из 123 человек были обследованы 83 (67,5%). БПВП, преимущественно МТ (63%) и ЛЕФ (15%), продолжали принимать 85% пациентов, 22,7% продолжали терапию ГИБП. Высокая активность заболевания сохранялась у 13 (15,7%) испытуемых, умеренная – у 39 (47%), низкая – у 12 (14,4%), ремиссия по DAS28 была зарегистрирована у 19 (22,9%) пациентов. Хороший ответ на терапию по критериям EULAR через 5 лет наблюдался у 22 (26,5%) больных, удовлетворительный – у 37 (44,6%), не ответили на терапию 24 пациента (28,9%; табл. 3). Динамика РТДС и их выраженности по шкалам MADRS и HAM-A, а также динамика показателей активности заболевания у пациентов, получавших разные виды лечения (БПВП, БПВП+психофармакотерапия, БПВП+ГИБП, БПВП+психофармакотерапия+ГИБП), подробно проанализированы в предыдущей статье [34].

**Таблица 3** Сравнительная эффективность терапии РА по критериям EULAR через 5 лет после включения в исследование, n (%)

Ответ на терапию	Через 5 лет				Всего (n=83)	p
	БВП (n=24)	БВП+ психотерапия (n=29)	БВП+ГИБП (n=21)	БВП+ГИБП+психотерапия (n=9)		
	1	2	3	4		
Хороший	1 (4,2)	12 (41,4)	6 (28,6)	3 (33,3)	22 (26,5)	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$
Удовлетворительный	7 (29,2)	14 (48,3)	10 (47,6)	6 (66,7)	37 (44,6)	Н/д
Отсутствует	16 (66,7)	3 (10,4)	5 (23,8)	0	24 (28,9)	$p_{1-2, 1-3, 1-4} < 0,01$
Ремиссия DAS28 <2,6	2 (8,3)	10 (34,5)	4 (19,0)	3 (33,3)	19 (22,9)	$p_{1-2} = 0,024$

*Примечание.* Н/д – различия статистически не значимы (здесь и далее).

С целью выявления факторов, влияющих на эффективность терапии РА, мы проанализировали исходные характеристики больных РА в зависимости от ответа на терапию (табл. 4). Пациенты, ответившие на терапию хорошо и удовлетворительно, значимо не различались между со-

бой ни по одному из параметров. Те, кто не ответил на терапию, были значимо старше, имели более низкие значения DAS28, ЧБС, ЧПС, СОЭ, ООСЗ, максимальной выраженности боли по ВРІ, ИМТ, более высокую концентрацию РФ, реже получали психотерапию. По срав-

**Таблица 4** Общая характеристика больных РА при включении в исследование в зависимости от ответа на терапию

Показатели	Ответ на терапию				p
	хороший (n=22)	удовлетворительный (n=37)	все ответившие на терапию (n=59)	ответ отсутствует (n=24)	
Возраст, годы, M±SD	39,5±10,2	46,6±12,6	44,2±12,2	52,5±5,6	$p_{1-4} < 0,01$ ; $p_{2-4} = 0,034$ ; $p_{3-4} < 0,01$
Пол, м/ж, n (%)	0/22 (100)	4 (10,8)/33 (89,2)	4 (6,8)/55 (93,2)	5 (20,8)/19 (79,2)	Н/д
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	87 [19,5; 114]	96 [48; 228]	87 [42; 216]	180 [48; 288]	$p_{3-4} = 0,031$
ЧПС, M±SD	7,38±5,0	11,1±6,8	9,83±6,45	5,35±4,65	$p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,01$
ЧБС, M±SD	12±6,8	15,3±6,8	14,2±6,9	10,2±6,7	$p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} = 0,019$
Боль по ВРІ max, M±SD	5,8±2,22	6,3±2,08	6,13±2,12	3,85±2,76	$p_{1-4} = 0,037$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс DAS28, M±SD	5,12±1,16	6,01±1,57	5,71±1,49	4,26±1,14	$p_{1-4} = 0,023$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс HAQ, M±SD	1,46±0,75	1,55±0,78	1,52±0,76	1,25±0,72	Н/д
ООСЗ пациентом, мм, M±SD	56,2±18,5	59,7±22,0	58,5±20,7	42,8±20,6	$p_{1-4} = 0,039$ ; $p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,01$
Индекс EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,56 [-0,08; 0,68]	0,52 [-0,07; 0,59]	0,52 [-0,07; 0,66]	0,52 [0,41; 0,66]	Н/д
Усталость по FSS, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,4 [3,6; 6]	5,4 [5; 6,4]	5,4 [4,3; 6,2]	5,1 [4; 6]	Н/д
Число больных с внесуставными проявлениями РА в анамнезе, n (%)	12 (54,5)	16 (43,2)	28 (47,5)	16 (66,7)	Н/д
АЦЦП-позитивны, n (%)	13 (59,1)	25 (67,6)	38 (64,4)	17 (70,8)	Н/д
РФ-позитивны, n (%)	12 (54,5)	26 (70,3)	38 (64,4)	18 (75)	Н/д
РФ, МЕ/мл, Me [25-й; 75-й перцентили]	25 [9,5; 59]	47,9 [9,5; 454,3]	33,1 [9,5; 287,6]	46,1 [9,5; 140,3]	$p_{1-4} = 0,049$ ; $p_{3-4} = 0,04$
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,8 [6,54; 39,9]	20,4 [9,81; 43,5]	19,4 [9; 42]	8,9 [4,6; 22,7]	Н/д
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	28 [13; 32]	30 [17; 46]	30,0 [15; 40]	17,0 [10; 30]	$p_{2-4} < 0,01$ ; $p_{3-4} = 0,025$
ИБС, n (%)	3 (13,6)	5 (13,5)	8 (13,6)	8 (33,3)	$p_{3-4} = 0,042$
ИМ в анамнезе, n (%)	0	0	0	3 (12,5)	$p_{3-4} = 0,028$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	21,8 [19,9; 24,2]	24,2 [22,9; 27,9]	23,7 [21,2; 27,2]	25,7 [24,1; 30,4]	$p_{1-4} = 0,034$ ; $p_{3-4} = 0,025$
СД, n (%)	0	0	0	3 (12,5)	$p_{3-4} = 0,028$
Шизотипическое расстройство, n (%)	3 (13,6)	4 (10,8)	7 (11,9)	5 (20,8)	Н/д

нению с теми, кто ответил на терапию удовлетворительно, у не ответивших наблюдались значимо меньшие значения ЧБС, ЧПС и СОЭ, а по сравнению со всеми ответившими на терапию – большая длительность РА и большая частота СД, ИБС и ИМ в анамнезе.

Для оценки сочетанного влияния различных факторов на прогноз эффективности терапии по критериям EULAR через 5 лет был использован метод линейной регрессии. В качестве первого шага рассчитывали коэффициенты корреляции положительного эффекта терапии РА (хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR) с различными показателями, характеризующими РА и РТДС (табл. 5).

В результате корреляционного анализа установлено, что наиболее «сильным» фактором, отрицательно связанным с положительным ответом на терапию у больных РА, является принадлежность к терапевтической «Группе 1 (БПВП)», в связи с чем именно этот фактор был включен в регрессионную модель прогнозирования и определен правленый квадрат коэффициента корреляции. Затем повторно рассчитывалась регрессионная модель прогнозирования, в которой к фактору «Группа 1 (БПВП)» был добавлен следующий по силе фактор – «Индекс DAS28 при включении в исследование» и т. д. Из анализа исключались переменные, которые могли бы заведомо создать условия для возникновения мультиколлинеарности (нежелательного взаимодействия факторов друг с другом). 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 [33]. В итоге из модели были

удалены следующие факторы: «Группа 1», «Женский пол», «Рентгенологическая стадия» и «Предыдущий опыт применения ГИБП».

В результате многофакторного анализа получена прогностическая модель (табл. 6а), согласно которой более высокие значения показателей активности РА и выраженности боли, меньшая длительность РА, молодой возраст, меньший уровень РФ и значения ИМТ, отсутствие СД, ИМ, внесуставных проявлений РА в анамнезе, отсутствие шизотипического расстройства и опыта приема ГК, а также комбинированная терапия БПВП с ГИБП и психофармакотерапией ассоциируются с более высокой вероятностью положительного ответа на лечение. Характеристики регрессионной модели, представленные в табл. 6б, позволяют сделать вывод о статистической значимости ( $p < 0,0001$ ) и хорошей прогностической ценности модели ( $R^2 = 0,710$ ; скорректированный  $R^2 = 0,618$ ).

На основе b-коэффициентов регрессионной модели была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать достижение ответа на терапию РА:

$$\begin{aligned} \text{Коэффициент прогноза ответа на терапию} = & 0,727 + \\ & + 0,07 \cdot \text{DAS28} + 0,06 \cdot \text{BPI max} - 0,004 \cdot \text{Возраст} - \\ & - 0,304 \cdot \text{ИМ в анамнезе} - 0,013 \cdot \text{ИМТ} - 0,001 \times \\ & \times \text{Длительность РА} + 0,390 \cdot \text{Группа 4} + 0,343 \times \\ & \times \text{Группа 2} - 0,089 \cdot \text{СД} - 0,102 \cdot \text{Внесуставные} \\ & \text{проявления РА в анамнезе} - 0,206 \cdot \text{Шизотипическое} \\ & \text{расстройство} - 9,12 \cdot 10^{-5} \cdot \text{РФ} + 0,258 \cdot \text{Группа 3} - \\ & - 0,240 \cdot \text{Опыт применения ГК}, \end{aligned}$$

где «DAS28» – значение индекса исходно; «BPI max» – выраженность максимальной боли по 10-балльной шкале BPI исходно; «Возраст» – возраст в годах на момент включения; «ИМ в анамнезе»: 1 – есть, 0 – нет; «ИМТ» – значение индекса исходно; «Длительность РА» – в месяцах на момент включения; «Группа 4» – принадлежность к группе 4: 1 – есть, 0 – нет; «Группа 2» – принадлежность к группе 2: 1 – есть, 0 – нет; «СД» – наличие СД на момент включения: 1 – есть, 0 – нет; «Внесуставные проявления РА в анамнезе»: 1 – есть, 0 – нет; «Шизотипическое расстройство» – наличие шизотипического расстройства на момент включения: 1 – есть, 0 – нет; «РФ» – уровень РФ в МЕ/мл исходно; «Группа 3» – принадлежность к группе 3: 1 – есть, 0 – нет; «Опыт применения ГК» – когда-либо принимали или принимают ГК внутрь: 1 – есть, 0 – нет.

Для оценки точности прогностической модели построен график ROC-кривой и рассчитана площадь под кривой (AUC; см. рисунок). Для данной модели  $AUC = 0,995$  ( $p < 0,0001$ ), что позволяет оценить прогностическую точность модели как высокую (табл. 7).

Чтобы сделать возможным расчет вероятности достижения ответа на терапию РА, значения коэффициента прогноза были ранжированы по величине в три группы: 1)  $\leq 0,45$ ;

**Таблица 5** Коэффициенты корреляции положительного (хорошего и удовлетворительного по критериям EULAR) ответа на терапию РА с различными показателями, характеризующими РА и РТДС при включении в исследование (одномерный корреляционный анализ)

Показатели	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p
Группа 1 (БПВП)	-0,488	<0,001
DAS28	0,456	<0,001
Боль по BPI max	0,423	0,010
Возраст	-0,360	0,002
ИМ в анамнезе	-0,282	0,020
ИМТ	-0,273	0,024
ИБС	-0,259	0,027
Длительность РА	-0,255	0,031
Группа 4 (БПВП+ГИБП+психофармакотерапия)	0,242	0,039
Группа 2 (БПВП+психофармакотерапия)	0,237	0,044
СД	-0,226	>0,05
Женский пол	0,197	>0,05
Рентгенологическая стадия	-0,181	>0,05
Внесуставные проявления РА в анамнезе	-0,178	>0,05
Шизотипическое расстройство	-0,152	>0,05
Уровень РФ	-0,141	>0,05
Группа 3 (БПВП+ГИБП)	0,135	>0,05
Опыт применения ГК	-0,115	>0,05
Предыдущий опыт применения ГИБП	-0,110	>0,05



Таблица 6а Прогностическая регрессионная модель достижения ответа на терапию по критериям EULAR

Прогностическая модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t-критерий Стьюдента	Значимость
	B	стандартная ошибка	бета		
(Константа)	0,727	0,270		2,687	0,01
DAS28	0,070	0,025	0,258	2,812	0,007
BPI max	0,060	0,019	0,300	3,140	0,003
Возраст	-0,004	0,004	-0,102	-1,041	0,303
ИМ в анамнезе	-0,304	0,172	-0,153	-1,764	0,085
ИМТ	-0,013	0,006	-0,200	-2,044	0,047
Длительность РА	-0,001	0,000	-0,181	-2,010	0,051
Группа 4 (БПВП+ГИБП+психофармакотерапия)	0,390	0,171	0,210	2,280	0,028
Группа 2 (БПВП+психофармакотерапия)	0,343	0,116	0,267	2,950	0,005
СД	-0,089	0,035	-0,230	-2,557	0,014
Наличие внесуставных проявлений РА в анамнезе	-0,102	0,084	-0,106	-1,219	0,229
Шизотипическое расстройство	-0,206	0,135	-0,132	-1,524	0,135
Уровень РФ	-9,12 · 10 <sup>-5</sup>	<0,001	-0,176	-2,022	0,049
Группа 3 (БПВП+ГИБП)	0,258	0,100	0,235	2,581	0,013
Опыт применения ГК	-0,240	0,092	-0,230	-2,606	0,012

Таблица 6б Характеристики регрессионной модели

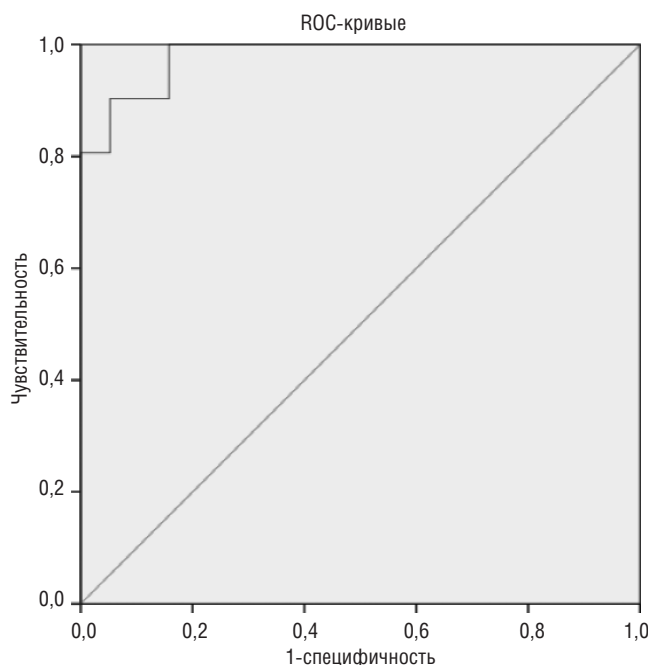
R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки	F	Значимость
0,843	0,710	0,618	0,2981	7,698	<0,0001

2) >0,45 и ≤0,75; 3) >0,75. Значение коэффициента прогноза ≤0,45 соответствует вероятности ответа на терапию, равной 0%; >0,45 и ≤0,75 – 61,5%; >0,75 – 100%, различия статистически значимы –  $\chi^2$  Пирсона <0,001 (табл. 8).

### Обсуждение

Клинические и демографические предикторы ответа на терапию БПВП и ГИБП изучались во многих исследованиях. Согласно полученным результатам, среди предикторов ответа на БПВП наиболее значимыми являются мужской пол, молодой возраст, меньшая длительность РА, более низкие исходные значения индекса DAS28 и меньшая выраженность функциональной недостаточности [35–37]. С достижением ремиссии и низкой активности РА на фоне терапии ГИБП в сочетании с БПВП или без них ассоциируются схожие факторы, а именно: молодой возраст, меньшая длительность РА, отсутствие в анамнезе терапии ГИБП. Данные, касающиеся влияния половой принадлежности, серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также исходно более высоких показателей активности РА, достаточно противоречивы и варьируют от исследования к исследованию [5, 38, 39].

Наши данные согласуются с результатами большинства работ в том, что касается негативного влияния на эффективность терапии возраста, длительности РА и концентрации РФ [37, 40, 41]. Так же, как и в нашей работе, в ряде исследований подтверждается отрицательное воздействие ИБС, СД и высоких значений ИМТ на эффективность терапии РА [5, 42, 43]. В частности, ИМ в анамнезе ассоциировался с худшей эффективностью терапии тоцилизумабом, и, наоборот, более высокие значения DAS28 и худший ответ на терапию являлись предикторами развития ИМ [42]. Применение ГК при РА ассоциируется с большей вероятностью последующей неэффективности ГИБП, т. е.



ROC-кривая для модели прогнозирования ответа на терапию РА

Таблица 7 Характеристики ROC-кривой

область	Площадь под кривой			
	стандартная ошибка	асимптотическая значимость	асимптотический 95% доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
0,995	0,006	<0,001	0,983	1,000

с худшим ответом на терапию, как и было продемонстрировано в нашем исследовании [44]. Достоверных сведений о связи внесуставных проявлений с эффективностью терапии РА в доступных источниках обнаружить не удалось, хотя известно, что внесуставные проявления ассоциируются с более высокой активностью РА [45].

Продemonстрированная нами связь более высоких значений DAS28 с большей выраженностью боли и лучшим ответом на терапию согласуется с результатами ряда исследований, в которых изучались предикторы ответа на ГИБП. В работе M. Soliman и соавт. [46] у пациентов с неэффективностью одного и более ГИБП высокие исходные значения DAS28 и серопозитивность по РФ ассоциировались с большим снижением активности РА через 6 мес на фоне терапии ритуксимабом. Также, согласно результатам исследования S. Kleinert и соавт. [40], у больных, получавших адалимумаб, с лучшим ответом на терапию по критериям EULAR через 12 мес ассоциируются исходно более высокие показатели DAS28, молодой возраст, меньшее ЧБС, меньшая выраженность функциональных нарушений, сопутствующая терапия МТ, мужской пол и отсутствие применения ГИБП и неселективных НПВП в анамнезе.

Более того, D. McWilliams и соавт. [47] на выборке из более чем 10 тыс. больных РА удалось показать, что воспалительная активность у 23–63% пациентов РА существенно недооценивается или переоценивается при выборе терапии. Так, у пациентов с небольшой выраженностью объективных признаков воспаления, но интенсивной болью активность по DAS28 оценивается как высокая, в результате чего они получают более адекватную терапию, включая своевременное назначение ГИБП, и в последующем чаще достигают низкой активности и ремиссии, и наоборот. В результате пациенты с исходно более высокими показателями активности РА, в том числе и за счет большей выраженности боли, чаще отвечают на терапию, чем пациенты с умеренной активностью РА.

В дополнение к этому, в нашем исследовании больные, не ответившие на терапию, были значимо старше, дольше болели РА, чаще страдали ИБС, СД и незначимо чаще имели сопутствующее шизотипическое расстройство, что могло отрицательно сказаться на приверженности их лечению и, как следствие, эффективности терапии РА (см. табл. 4). Косвенно подтверждает это предположение и тот факт, что больные, не ответившие на терапию, существенно реже соглашались на психофармакотерапию при включении в исследование. A. Scheiman-Elazary и соавт. [48] в систематическом обзоре и метаанализе среди факторов, отрицательно влияющих на приверженность лечению у больных РА, выделили старший возраст, неуверенность в пользе лекарств, принадлежность к европеоидной расе, терапию сульфасалазином или этанерцептом (по сравнению с инфликсимабом и метотрексатом); авторы также указывают, что на приверженность могут негативно повлиять большая длительность РА и количество прини-

маемых лекарств, в том числе и для лечения сопутствующих заболеваний.

Отдельный интерес представляет влияние на эффективность терапии РА шизотипического расстройства, поскольку ранее, насколько нам известно, влияние этого фактора не оценивалось. В то время как о распространенности шизотипического расстройства в популяции больных РА практически ничего не известно, данные ряда исследований демонстрируют низкую (<50%) приверженность людей с этим диагнозом лечению антипсихотическими препаратами и антидепрессантами [49, 50]. В отсутствие иных данных можно допустить, что представленное наблюдение распространяется и на приверженность противоревматической терапии.

Эффективность терапии РА в группах, где больные получали БПВП+ГИБП, была значимо выше, чем в группе БПВП, что полностью согласуется с результатами многих других исследователей. В частности, G. Hazlewood и соавт. [1] обобщили данные всех имеющихся к 2016 г. рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности при РА МТ, его комбинаций с другими БПВП и всеми ГИБП. Так, на фоне монотерапии МТ ответа ACR50 достигает порядка 41% больных, в то время как комбинированная терапия МТ и ГИБП позволяет добиться ответа у 56–67% пациентов.

В нашей работе чуть менее половины пациентов (45,8%) помимо терапии РА получали психофармакотерапию, и если влияние РТДС на активность и эффективность терапии РА можно охарактеризовать как негативное, то влияние психофармакотерапии практически не изучено. Лишь в единственном проспективном исследовании A. Jain и D. Bhaduria [51] на протяжении 24 нед сравнивались две группы больных РА: первая – с наличием коморбидной депрессии, вторая – без нее (диагностика депрессии проводилась психиатром, активность РА исходно не коррелировала с выраженностью депрессии по шкалам Монтгомери–Асберг и HADS). Все больные получали БПВП (монотерапию МТ или комбинацию БПВП); больные депрессией также получали антидепрессант флуоксетин в дозе 20 мг/сут. К сожалению, оценка эффективности терапии РА в этой работе проводилась не по критериям ACR или EULAR, а по шкале CGI (шкала общего клинического впечатления), с помощью которой как врач, так и пациент могут зафиксировать субъективное улучшение или ухудшение в баллах от 1 до 7. Хотя эффективность терапии по CGI (по оценке как врача, так и пациента) и была намного выше в группе больных, получавших антидепрессанты (хороший и очень хороший эффект отмечен у 86%, в то время как во второй группе 56% пациентов вовсе не ответили на терапию), сделать заключение можно лишь в отношении субъективного улучшения состояния как эквивалента ООСЗ по ВАШ врачом и пациентом.

Вместе с тем, согласно имеющимся данным, даже в отсутствие психофармакотерапии регрессия симптомов депрессии сопровождается уменьшением активности заболевания по DAS28, выраженности боли и функциональных ограничений по HAQ [52, 53]. Принимая во внимание тот факт, что ПР ассоциируются с более высокой активностью РА и низкой приверженностью лечению, можно предположить, что психофармакотерапия

Таблица 8 Определение вероятности ответа на терапию РА

Кoeffициент прогноза ответа на терапию (n=56)	Эффективность терапии		Доля больных, ответивших на терапию, %
	неэффективна, n	эффект достигнут, n	
≤0,45	14	0	0,0
>0,45 и ≤0,75	5	9	64,3
>0,75	0	22	100,0

тревожных и депрессивных расстройств действительно способствует уменьшению активности и, соответственно, повышению эффективности терапии РА [10, 14, 17, 54].

### Заключение

В настоящем исследовании мы проанализировали факторы, влияющие на эффективность терапии РА в когорте больных, получавших БПВП, а также ГИБП и/или психофармакотерапию в рамках 5-летнего наблюдения. Согласно полученным данным, большие возраст, длительность РА, уровень РФ, ИМТ, наличие СД и шизотипического расстройства, а также внесуставных проявлений РА и ИМ в анамнезе ассоциируются с меньшей вероятностью ответа на терапию РА. Более высокие значения DAS28 и боли по шкале ВРІ, терапия ГИБП и адекватная психофармакотерапия РТДС ассоциировались с большей веро-

ятностью ответа на терапию. Влияние РТДС, шизотипического расстройства и психофармакотерапии на течение, активность и эффективность терапии РА требуют дальнейшего изучения.

### 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

- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
- Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):124. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1113-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2
- Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1129-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.05.009
- Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;55(3):kev374. doi: 10.1093/rheumatology/kev374
- Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltischev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):512-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
- Matcham F, Norton S, Scott DL, et al. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;55(2):269-78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
- Lu M-C, Guo H-R, Lin M-C, et al. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6(February):20647. doi: 10.1038/srep20647
- Benka J, Nagyova I, Rosenberger J, et al. Social participation in early and established rheumatoid arthritis patients. *Disabil Rehabil*. 2016;38(12):1172-9. doi: 10.3109/09638288.2015.1076071
- Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-D'Elia H, et al. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med*. 2016;48(5):469-76. doi: 10.2340/16501977-2090
- Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M, et al. Adherence and persistence with methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(11):1997-2009. doi: 10.3899/jrheum.151212
- Markenson JA, Koenig AS, Feng JY, et al. Comparison of Physician and Patient Global Assessments Over Time in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(6):317-23. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182a2164f
- Euesden J, Matcham F, Hotopf M, et al. The Relationship Between Mental Health, Disease Severity, and Genetic Risk for Depression in Early Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med*. 2017;79(6):638-45. doi: 10.1097/PSY.0000000000000462
- Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW. Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(6):765-75. doi: 10.1002/acr.22515
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
- Насонов ЕЛ. Ревматология. Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа: Москва, 2017. [Nasonov EL. *Rheumatology. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Амирджанова ВН, Койлубаева ГН, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-64 [Amirdzhanova VN, Koylubaeva GN, Goryachev DV, et al. The validation of the Russian version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):59-64 (In Russ.)].
- Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34-40. doi: 10.1002/art.1780390105

23. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
25. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
26. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 1962. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions of a person and their violation in cases of local brain damage]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: MSU Publishing House; 1962 (In Russ.).]
27. Херсонский БГ. Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний. Киев: Здоровья; 1988 [Khersonskiyi BG. *Metod piktogramm v psikhodiagnostike psikhicheskikh zabolevaniy* [The method of pictograms in the psychodiagnosis of mental illness]. Kiev: Zdorov'ia, 1988 (In Russ.).]
28. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. 1993: xiii+248p. doi: 10.1002/1520-6505(2000)9:5<201::AID-EVAN2>3.3.CO;2-P
29. Зейгарник БВ. Патология мышления. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 1962 [Zeygarnik BV. *Patologiya myshleniya* [Pathology of Thinking]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: MSU Publishing House; 1962 (In Russ.).]
30. Простые аналогии. Альманах психологических тестов. 3-е изд. Москва: «КСП»; 1995. [Prostye analogii. *Al'manakh psikhologicheskikh testov* [Simple analogies. Almanac of psychological tests]. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: «KSP»; 1995 (In Russ.).]
31. Рубинштейн СЯ; Бутенко Г, редактор. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. Москва: Издательство Института психотерапии; 2010 [Rubinshteyn SYa, Butenko G, editor. *Eksperimental'nye metodiki patopsikhologii i opyt primeneniya ikh v klinike* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their application in the clinic]. Moscow: Publishing house of the Institute of Psychotherapy; 2010 (In Russ.).]
32. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders?: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association; 2000.
33. Герасимов АН. Медицинская статистика: учебное пособие. Москва: Медицинское информационное агентство; 2007 [Gerasimov AN. *Meditsinskaya statistika: uchebnoe posobie* [Medical statistics: textbook]. Moscow: Meditsinskoe informat-sionnoe agentstvo; 2007 (In Russ.).]
34. Абрамкин АА. Влияние коморбидных психических расстройств на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):339-45 [Abramkin AA. Impact of comorbid mental disorders on the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):339-45 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-339-34
35. Lee K-E, Choi S-E, Xu H, et al. HAQ score is an independent predictor of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):2027-34. doi: 10.1007/s00296-017-3833-z
36. Katchamart W, Johnson S, Lin H-JL, et al. Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1128-43. doi: 10.1002/acr.20188
37. Yu MB, Firek A, Langridge WHR. Predicting methotrexate resistance in rheumatoid arthritis patients. *Inflammopharmacology.* March 12, 2018:1-10. doi: 10.1007/s10787-018-0459-z
38. 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):239. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
39. 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
40. Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2759-67. doi: 10.1007/s00296-011-2033-5
41. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3776-82. doi: 10.1002/art.20659
42. Pers Y-M, Fortunet C, Constant E, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301
43. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology (Oxford).* 2017;57(2):329-36. doi: 10.1007/s00393-017-0294-4
44. Asai S, Fujibayashi T, Oguchi T, et al. Predictors of biologic discontinuation due to insufficient response in patients with rheumatoid arthritis who achieved clinical remission with biologic treatment: A multicenter observational cohort study. *Mod Rheumatol.* March 4, 2017:1-6. doi: 10.1080/14397595.2017.1332558
45. Akter N, Qureshi NK, Hoque MA, et al. Extra-Articular Manifestations of Rheumatoid Arthritis & its relation with Treatment Outcome: a tertiary care hospital experience. *KYAMC J.* 2015;6(1):570-3. doi: 10.3329/kyamcj.v6i1.32784
46. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Effectiveness of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observational Study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *J Rheumatol.* 2012;39(2):240-6. doi: 10.3899/jrheum.110610
47. McWilliams DF, Ferguson E, Young A, et al. Discordant inflammation and pain in early and established rheumatoid arthritis: Latent Class Analysis of Early Rheumatoid Arthritis Network and British Society for Rheumatology Biologics Register data. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):295. doi: 10.1186/s13075-016-1186-8
48. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, et al. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2016;43(3):512-23. doi: 10.3899/jrheum.141371
49. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, et al. Treatment Patterns and Antipsychotic Medication Adherence Among Commercially Insured Patients With Schizoaffective Disorder in the United States. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(5):429-35. doi: 10.1097/JCP.0000000000000549
50. Gray R, Bressington D, Ivanecka A, et al. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2016;16:90. doi: 10.1186/s12888-016-0801-1
51. Jain A, Bhadauria D. Evaluation of efficacy of fluoxetine in the management of major depression and arthritis in patients of Rheumatoid Arthritis. *Ind J Rheumatol.* 2013;8(4):165-9. doi: 10.1016/j.injr.2013.08.001
52. Kekow J, Moots R, Khandker R, et al. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):401-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq327
53. Karpouzas GA, Draper T, Moran R, et al. Trends in functional disability and determinants of clinically meaningful change over time in Hispanics with Rheumatoid arthritis in the United States. *Arthritis Care Res.* 2016;69(2):294-8. doi: 10.1002/acr.22924
54. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2017;00(00):1. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489

# Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели»

Удачкина Е.В.<sup>1</sup>, Новикова Д.С.<sup>1</sup>, Попкова Т.В.<sup>1</sup>, Кириллова И.Г.<sup>1</sup>,  
Маркелова Е.И.<sup>1</sup>, Горбунова Ю.Н.<sup>1</sup>, Каратеев Д.Е.<sup>2</sup>, Лучихина Е.Л.<sup>2</sup>,  
Демидова Н.В.<sup>1</sup>, Борисова М.А.<sup>1</sup>, Лукина Г.В.<sup>1</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>, Волков А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия  
<sup>1</sup>155522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, к. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>M.F. Vladimirov  
Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow; 115522; <sup>2</sup>61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110

**Контакты:** Елена Васильевна Удачкина;  
helen.udachkina@gmail.com

**Contact:** Elena Udachkina;  
helen.udachkina@gmail.com

Поступила 26.09.17

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Результаты работ, посвященных влиянию противоревматической терапии на толщину комплекса интима—медиа (ТИМ) сонных артерий (СА), противоречивы.

**Цель** исследования — оценить динамику ТИМ СА и атеросклероза СА (АСА) у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

**Материал и методы.** В исследование включались пациенты с ранним РА (длительность заболевания менее 12 мес), ранее не получавшие базисные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Исходно и после 18 мес лечения проводилось дуплексное сканирование (ДС) СА с измерением ТИМ. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении атеросклеротической бляшки (АТБ). Всем пациентам назначалась стартовая монотерапия метотрексатом (МТ), при недостаточном эффекте через 3 мес добавлялся генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) — ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  или абатацепт. После 18 мес лечения ремиссия РА отмечалась у 31 пациента (42%).

**Результаты и обсуждение.** Включено 74 пациента с ранним РА, медиана (Ме) возраста составила 56 лет, у всех была умеренная или высокая активность заболевания (Ме DAS28-СОЭ — 5,4). Исходно в 51,4% случаев было выявлено увеличение ТИМ СА, в 55,4% — АСА. После 18 мес лечения значимого изменения ТИМ не наблюдалось. Новые АТБ СА зарегистрированы у 8 (24,2%) пациентов, не имевших АСА на момент включения в исследование ( $p < 0,05$ ). У 19 (46,3%) пациентов было зафиксировано прогрессирование выявленного при включении АСА в виде значимого увеличения количества АТБ ( $p < 0,05$ ). Риск прогрессирования АСА обратно коррелировал со средним за 18 мес уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВПср) и прямо коррелировал со средней концентрацией С-реактивного белка (СРБср). Достоверной корреляции между уровнем ХС ЛПВПср и СРБср не выявлено. Динамика АСА не была связана со значением DAS28-СОЭ, достижением ремиссии РА, а также с видом противоревматической терапии (монотерапия МТ, МТ + ГИБП).

**Заключение.** У больных ранним РА отмечаются развитие и прогрессирование АСА, несмотря на противоревматическую терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели». Достижение ремиссии РА по шкале DAS28-СОЭ и вид проводимой противоревматической терапии не оказывали существенного влияния на течение АСА. Уровни ХС ЛПВПср и СРБср являются независимыми факторами риска прогрессирования АСА.

**Ключевые слова:** атеросклероз сонных артерий; дуплексное сканирование сонных артерий; ранний ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; воспаление.

**Для ссылки:** Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):449-455.

## PROGRESSION OF CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROSIS DURING TREATMENT TO TARGET IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Udachkina E.V.<sup>1</sup>, Novikova D.S.<sup>1</sup>, Popkova T.V.<sup>1</sup>, Kirillova I.G.<sup>1</sup>, Markelova E.I.<sup>1</sup>, Gorbunova Yu.N.<sup>1</sup>,  
Karateev D.E.<sup>2</sup>, Luchikhina E.L.<sup>2</sup>, Demidova N.V.<sup>1</sup>, Borisova M.A.<sup>1</sup>, Lukina G.V.<sup>1</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>, Volkov A.V.<sup>1</sup>

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a high cardiovascular risk. The results of works on the impact of antirheumatic therapy on carotid artery (CA) intima-media thickness (IMT) are contradictory.

**Objective:** to assess the time course of changes in CA IMT and CA atherosclerosis (CAA) in patients with early RA during treatment to target at a 18-month follow-up.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled patients with early RA (disease duration of less than 12 months), who had not previously taken disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids. Duplex scanning (DS) of the CA was performed with IMT measurement at baseline and at 18 months after treatment. Vascular atherosclerotic lesion was recorded when atherosclerotic plaque (ASP) was detected. Starting methotrexate (MTX) monotherapy was prescribed to all the patients, when it showed an insufficient effect at 3 months, a biological agent (BA), such as a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor or abatacept, was added. RA remission was noted in 31 (42%) patients at 18 months of treatment.

**Results and discussion.** The investigation included 74 patients with early RA; whose median (Me) age was 56 years, all the patients had moderate or high disease activity (Me DAS28-ESR, 5.4). At baseline, there was increased CA IMT in 51.4% of cases and CAA in 55.4%. At 18 months of treatment, there were no significant IMT changes. New CA ASPs were recorded in 8 (24.2%) patients who had no CAA at the time of inclusion in the investigation ( $p < 0.05$ ). Nineteen (46.3%) patients were recorded to have the progression that had been identified when including CAA as a considerable increase in the number of ASPs ( $p < 0.05$ ). The risk of CAA progression was correlated inversely with the mean 18-month level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Cmean) and directly with the mean concentration of C-reactive protein (CRPmean). There was no significant correlation between HDL-Cmean and CRPmean. The changes of CAA were unassociated with the value of DAS28-ESR, the achievement of RA remission, and antirheumatic therapy (MTX monotherapy, MTX + BA).

**Conclusion.** CAA shows progress in patients with early RA despite they are treated to target. DAS28-ESR remission in RA and ongoing RA treatment option had no substantial impact on the course of CAA. HDL-Cmean and CRPmean are independent risk factors for progression of CAA.

**Keywords:** carotid artery atherosclerosis; duplex scanning of carotid arteries; early rheumatoid arthritis; treat to target strategy; inflammation.

**For reference:** Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Progression of carotid artery atherosclerosis in patients with early rheumatoid arthritis during treatment to target in rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):449-455 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-449-455

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1]. Сочетанное влияние традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), генетической предрасположенности и системного воспаления приводит к раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза у больных РА, по сравнению с общей популяцией [2, 3].

Толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и наличие атеросклеротических бляшек (АТБ) являются независимыми предикторами ССЗ и их осложнений как в общей популяции [4], так и у больных РА [5]. Р. Ambrosino и соавт. [6] провели метаанализ результатов исследований, посвященных изучению ТИМ СА и распространенности АТБ СА у больных РА. ТИМ СА и частота обнаружения АТБ СА у больных РА были выше, чем в группе контроля. Внедрение стратегии раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику привело к снижению активности и тяжести РА, что способствует уменьшению общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7, 8]. Тем не менее риск ССО у больных РА по-прежнему выше, чем в общей популяции. Результаты работ, посвященных влиянию противоревматической терапии на ТИМ СА, противоречивы. Имеются данные, что активное лечение раннего РА в течение 1 года сопровождается уменьшением ТИМ СА [9, 10]. А. Raczkiewicz и соавт. [11], напротив, выявили быстрое увеличение ТИМ СА у больных РА, несмотря на терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели».

**Цель** настоящего исследования – оценить динамику ТИМ СА и атеросклероза СА (АСА) у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели», при 18-месячном наблюдении.

#### Материал и методы

В рамках исследования «РЕМАРКА» (Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних АКтивных Артритах) за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. включено 74 пациента с ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. (длительность заболевания <12 мес), ранее не получавших БПВП и глюкокортикоиды. С дизайном исследования можно ознакомиться в ранее опублико-

ванных статьях [12]. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Дуплексное сканирование (ДС) СА выполнял один специалист при включении в исследование и после 18 мес лечения в режиме реального времени. Использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, ультразвуковой аппарат Voluson 730 Expert (Австрия). ТИМ СА (мм) измеряли в трех точках: 1-я точка – общая СА, 10 мм до луковичи; 2-я точка – 5–10 мм краинальнее начала луковичи; 3-я точка – внутренняя СА, 10 мм после разветвления с двух сторон. Учитывалось максимальное значение ТИМ. Среднее значение ТИМ рассчитывалось для каждой стороны как среднее арифметическое значений ТИМ, полученных в каждой точке измерения. Утолщение комплекса интима–медиа регистрировали при ТИМ  $\geq 0,9$  мм. Атеросклеротическое поражение сосудов регистрировали при обнаружении АТБ. Критерием наличия АТБ СА являлось локальное утолщение СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или  $>1,5$  мм с протрузией в сторону просвета сосуда [13].

Оценка ТФР ССЗ и имеющихся ССЗ, исследование липидного профиля крови выполняли при включении в исследование, через 6 и 18 мес после начала лечения. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к росту ( $m^2$ ). Абдоминальное ожирение (АО) регистрировали при обхвате талии (ОТ)  $>94$  см у мужчин и  $>80$  см у женщин. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставляли при уровне систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. либо при наличии антигипертензивной терапии. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) 2-го типа регистрировали при наличии документального подтверждения ранее установленного диагноза. Новые случаи ИБС [14] и СД 2-го типа [15] диагностировали согласно российским рекомендациям. При сборе информации о приеме сердечно-сосудистых препаратов и статинов (наличие, вид и режим дозирования) учитывали данные медицинской документации и проводили опрос пациента.

Оценку активности РА, исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) проводили исходно при включении в исследование, далее каждые 12 нед.

Активность РА определялась с помощью DAS28-СОЭ [16]. Рентгенологическую стадию РА оценивали по Штейнбрюккеру.

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – гомогенным ферментным колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Состояние дислипидемии (ДЛП) регистрировали при отклонении значений какого-либо липидного параметра от его уровня, рекомендованного для российской популяции [17]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма  $\leq 30$  мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы – 17,0 ЕД/мл), а также методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл).

**Статистический анализ результатов** проводили с помощью SPSS 15. Анализируемые показатели описывались посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием  $\chi^2$  («хи-квадрат»). Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ . Для выделения факторов риска прогрессирования АСА применялась пошаговая логистическая регрессия методом Вальда. Для показателей липидного спектра и активности РА рассчитывалось среднее арифметическое от значений, полученных на момент включения в исследование, через 6 и 18 мес после начала лечения.

### Результаты

У включенных в исследование 74 пациентов (54 женщины; 73%) Me возраста составила 56 лет, Me длительности РА – 6 мес. Все больные были серопозитивны по РФ и/или АЦЦП и имели умеренную или высокую активность РА (Me DAS28-СОЭ – 5,4). После 18 мес лечения зарегистрировано достоверное снижение активности РА (Me СРБ 3,2 [1,4; 8,2] мг/л, Me СОЭ 20,0 [12,0; 30,0] мм/ч, Me DAS28-СОЭ 3,0 [2,3; 3,9];  $p < 0,05$ ). К этому времени ремиссия РА отмечалась у 31 пациента (42%). У 14 из 27 больных (51,9%), находившихся в ремиссии к 6-му месяцу, она сохранялась и через 18 мес. К 18-му месяцу лечения монотерапия метотрексатом (MT) проводилась у 35 (47,3%) больных, 17 (48,6%) из них находились в ремиссии. Комбинированное лечение (MT+ГИБП) получали 39 (52,7%) больных, у 14 из них (36%) была ремиссия. Средний уровень (ср) СРБ за 18 мес составил 12,3 [4,6; 26,4] мг/л, DAS28-СОЭ ср – 3,81 [3,4; 4,5] (табл. 1).

Исходно у больных ранним РА выявлена высокая частота АГ, повышенной массы тела, АО, ДЛП (табл. 2). После 18 мес лечения зарегистрировано достоверное повышение ИМТ (26,7 [23,0; 31,2] кг/м<sup>2</sup>) и уровня ХС ЛПВП (1,5 [1,3; 1,9] ммоль/л). Терапия статинами на момент включения проводилась у 4 (5,4%), к 18-му месяцу – у 34 (46%) больных. Число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП на протяжении исследования значимо не изменялось и через 18 мес составило 15 (20%).

Исходно среди больных ранним РА Me ТИМ находилась на верхней границе нормальных значений, у 38 (51,4%) пациентов выявлено утолщение комплекса интима–медиа (табл. 3), у 41 (55,4%) – АСА.

**Таблица 1** Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56,0 [46,0; 61,0]
Женщины, n (%)	54 (73)
Длительность РА, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 8,0]
Рентгенологическая стадия РА, I/II/III/IV, n (%)	13 (17,6)/56 (75,7)/5 (6,7)/0
IgM РФ (+), n (%)	65 (88)
АЦЦП (+), n (%)	74 (100)
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	24,4 [8,4; 48,0]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	30,0 [17,0; 48,0]
DAS28-СОЭ	5,4 [4,9; 6,0]
Активность РА, n (%):	
высокая	45 (60,8)
умеренная	29 (39,2)

**Таблица 2** ТФР ССЗ и кардиологический статус пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	56,0 [46,0; 61,0]
Женщины, n (%)	54 (73)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	29 (39,2)
Менопауза, n (%)	38 (70)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25-й; 75-й перцентили]	25,9 [22,8; 30,8]
АО, n (%)	49 (66,2)
Курение, n (%)	15 (20,3)
АГ, n (%)	46 (62,2)
САД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	123,0 [110,0; 140,0]
ДАД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили]	80,0 [70,0; 85,0]
ИБС, n (%)	12 (16,2)
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (2,7)
ОНМК/ТИА, n (%)	0 (0)
СД 2-го типа, n (%)	5 (6,8)
Терапия сердечно-сосудистыми препаратами, n (%)	33 (44,6)
ДЛП, n (%)	45 (60,8)
ОХС, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,6; 6,0]
ТГ, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,1 [0,9; 1,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,3 [1,0; 1,6]
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,8; 4,1]

**Примечание.** ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Через 18 мес значимого изменения ТИМ не выявлено (см. табл. 3). У 8 (24,2%) пациентов, не имевших на момент включения АСА, были выявлены АТБ ( $p<0,05$ ). У 19 (46,3%) пациентов отмечено прогрессирование выявленного при включении АСА в виде значимого увеличения количества АТБ ( $p<0,05$ ; см. рисунок).

Исходно ТИМ положительно умеренно коррелировала с возрастом ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ), ИМТ ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ), САД ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ), ДАД ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ) и слабо – с параметрами липидного спектра – ОХС, ТГ, ХС ЛПНП ( $r=0,3$ ;

$p<0,05$ ). Также ТИМ была больше у пациентов с ИБС, АГ, АО, отягощенным по ССЗ семейным анамнезом ( $p<0,05$ ). Связи ТИМ с полом и курением не выявлено. Наличие АСА и количество АТБ положительно коррелировали с возрастом, АГ, ИБС ( $p<0,05$ ). Выявлена прямая связь между ТИМ и АСА ( $p<0,05$ ), количеством АТБ ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ).

Появление новых случаев АСА положительно коррелировало с исходными значениями ТИМ, САД и ДАД, АО ( $p<0,05$ ).

Больные ранним РА с исходным АСА были разделены на две группы: в первой количество АТБ СА за время наблюдения осталось прежним ( $n=22$ ); во второй – через 18 мес оно увеличилось ( $n=19$ ). Среди больных РА с прогрессированием АСА реже встречался ХС ЛПНП  $\geq 3,5$  ммоль/л и был ниже исходный уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПВПср и ОХСср за 18 мес, при этом исходные значения ОТ, СРБ и СРБср были достоверно выше, чем у пациентов без увеличения количества АТБ в динамике ( $p<0,05$ ; табл. 4).

Эти показатели были внесены в модель пошаговой логистической регрессии, коэффициент множественной детерминации  $R^2=0,55$ . Полученная логистическая модель позволяет оценить риск прогрессирования АСА по следующим показателям: ХС ЛПВПср отношение шансов (ОШ) 0,051; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,003–0,810 ( $p=0,035$ ); СРБср ОШ 1,138; 95% ДИ 1,030–1,259 ( $p=0,011$ ). Достоверной корреляции между уровнем ХС ЛПВПср и СРБср не выявлено.

К 18-му месяцу исследования 46% пациентов принимали статины. Значимого влияния терапии статинами на динамику ТИМ и АСА не выявлено.

Значимой связи ТИМ, АСА и количества АТБ, зарегистрированных на момент включения в исследование, с DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, СОЭ, СРБ не обнаружено. Взаимосвязи динамики АСА (новые случаи, увеличение количества АТБ,  $\Delta$  количества АТБ) с исходным значением DAS28-СОЭ, DAS28-СОЭср,  $\Delta$  DAS28-СОЭ, ремиссией РА, как сохраняющейся с 6-го по 18-й месяц лечения, так и достигнутой к 18-му месяцу, а также с видом противовоспалительной терапии (монотерапия МТ, МТ+ГИБП) нами не выявлено.

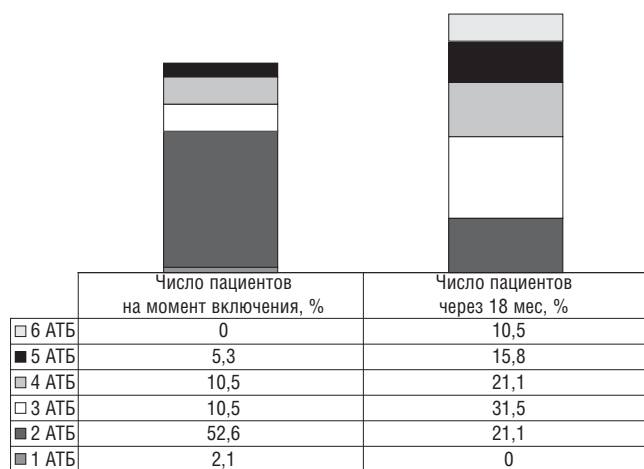
### Обсуждение

По нашим данным, частота случаев утолщения комплекса интима–медиа СА и АСА у больных ранним РА, как и распространенность ТФР ССЗ, была высокой.

**Таблица 3** Результаты ДС СА исходно и после 18 мес лечения

Показатель	Исходно	Через 18 мес
ТИМ максимальная справа, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,85 [0,75; 0,84]	0,85 [0,72; 0,93]
ТИМ максимальная слева, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,90 [0,76; 1,00]	0,88 [0,76; 1,00]
Утолщение комплекса интима–медиа, n (%)	38 (51,4)	35 (47,3)
АСА, n (%)	41 (55,4)	49 (66,2)*
Количество АТБ у пациентов с исходным АСА, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [2; 3]	3 [2; 4]*

*Примечание.* \* –  $p<0,05$ .



Динамика количества АТБ среди пациентов с прогрессированием АСА ( $n=19$ )

**Таблица 4** Результаты обследования пациентов с прогрессированием и без прогрессирования выявленного при включении в исследование АСА

Показатель	Пациенты без изменения количества АСА в динамике ( $n=22$ )	Пациенты с увеличившимся количеством АСА в динамике ( $n=19$ )
ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л, n (%)	10 (45,5)	5 (26,3)*
ОХСср, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,7 [5,2; 6,5]	5,3 [4,6; 5,7]*
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,45 [1,2; 2,1]	1,2 [0,9; 1,5]*
ХС ЛПВПср, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,7 [1,4; 2,0]	1,4 [1,1; 1,7]*
ОТ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	89,0 [82,0; 97,0]	99,0 [84,0; 109,0]*
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,8 [2,2; 23,3]	41,1 [18,3; 90,7]*
СРБср, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,5 [2,4; 13,4]	20,9 [10,4; 43,5]*

*Примечание.* ОХСср – среднее арифметическое уровня ОХС за 18 мес; ХС ЛПВПср – среднее арифметическое уровня ХС ЛПВП за 18 мес; СРБср – среднее арифметическое уровня СРБ за 18 мес. \* –  $p<0,05$ .



После 18 мес лечения значимой динамики ТИМ не отмечено, однако зарегистрированы новые случаи АСА, а также прогрессирование АСА с достоверным увеличением количества АТБ у пациентов с исходным АСА. Новые случаи АСА ассоциировались с исходными значениями ТИМ СА, АД и наличием АО. Наблюдалась обратная корреляция риска прогрессирования АСА с уровнем ХС ЛПВПср и прямая его корреляция с концентрацией СРБср.

Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и АТБ СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА [6, 18]. Частота случаев утолщения комплекса интима—медиа среди наших больных ранним РА сильно превышает таковую в российской популяции (51,4 и 5% соответственно) при сопоставимой частоте АСА (55,4 и 59% соответственно) [19]. Известно, что увеличение ТИМ не всегда связано с атеросклерозом [20]. Однако в нашем исследовании оно ассоциировалось с наличием АСА и ИБС. Это позволяет рассматривать случаи утолщения комплекса интима—медиа с большей вероятностью как начальные проявления атеросклеротического поражения.

Основной причиной раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных РА является сочетанное влияние ТФР ССЗ и системного воспаления. Поэтому контроль ТФР и снижение активности заболевания являются основными методами профилактики ССО при РА.

Ранее мы сообщали о высокой частоте АО, АГ, ДЛП при раннем РА [21]. Наличие АО, АГ, увеличение ОТ ассоциировались с АСА. Выявленная исходно связь ТИМ с липидными параметрами была слабой. На это мог повлиять ряд факторов. Известно, что концентрация липидов в крови обратно коррелирует с активностью воспаления [3]. В настоящей работе исходная активность РА была умеренной или высокой. Это могло привести к тому, что уровень липидов у пациентов, имевших ДЛП до дебюта РА, к моменту включения в исследование мог снизиться до популяционной нормы. Прогрессирование АСА у наших пациентов ассоциировалось с более низким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и более высокой активностью РА, чем при отсутствии увеличения количества АТБ в динамике. Это может объясняться эффектом «липидного парадокса» [3]. Применяемые нами дозы статинов были относительно небольшими (Ме дозы atorvastatina и roxustatina 10 мг/сут), и число больных РА с целевым уровнем ХС ЛПНП через 18 мес значимо не изменилось. Возможно, это обусловило отсутствие значимого влияния гиполипидемической терапии на развитие АСА. Так, в исследовании RORA-AS на фоне интенсивной терапии статинами в течение 18 мес у больных ревматическими заболеваниями было продемонстрировано обратное развитие АТБ СА. Стоит отметить, что в этой работе стартовая доза розувастатина для пациентов младше 70 лет составляла 20 мг/сут с последующим ее быстрым наращиванием вплоть до достижения целевого уровня ХС ЛПНП  $\leq 1,8$  ммоль/л или максимальной дозы 40 мг/сут [22]. Так как наша работа напрямую не связана с изучением проблемы низкой приверженности пациентов терапии статинами, детальный анализ данных по этому вопросу нами не проводился. Однако стоит отметить, что дозы статинов, которые

больные фактически принимали, часто были ниже рекомендованных. При этом за весь период наблюдения случаев развития неблагоприятных реакций, связанных с приемом статинов, не зарегистрировано.

Связи ТИМ СА и АСА с исходным уровнем активности нами не выявлено. Возможной причиной этого является включение пациентов только с умеренной и высокой активностью РА. Однако в работе I.A. Peregа и соавт. [23] также не выявлено связи между АСА и активностью РА при одномоментной оценке уровня СРБ, СОЭ и DAS28. У наших больных исходно высокий уровень СРБ ассоциировался с прогрессированием АСА в динамике. J.E. Pope и соавт. [24] показали, что исходный уровень СРБ является наиболее надежным предиктором прогрессирования АСА у больных РА. Проведенный нами регрессионный анализ позволил выделить уровни ХС ЛПВПср и СРБср как два независимых фактора риска прогрессирования АСА у больных ранним РА. Нами не выявлено влияния вида проводимой терапии (монотерапия МТ или МТ+ГИБП) на течение АСА. Достижение ремиссии РА по DAS28, а также ее сохранение в течение 6 мес в нашем исследовании не оказали значимого влияния на развитие АСА. В работе A. Arida и соавт. [25] было продемонстрировано, что на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА вне зависимости от вида проводимой противоревматической терапии скорость прогрессирования атеросклероза сосудов была сопоставима с контролем. Авторы пришли к выводу, что эффективный контроль активности заболевания подавляет связанные с РА механизмы развития. Имеются данные о влиянии стойкости ремиссии РА на развитие и прогрессирование ССЗ [26]. Для оценки воспалительной нагрузки в течение 18 мес мы проанализировали связь динамики АСА, СРБср и DAS28-СОЭср. У пациентов с прогрессированием АСА уровень СРБср был выше, чем среди пациентов с исходным АСА, но без увеличения количества АТБ через 18 мес. При этом значимого влияния DAS28-СОЭср на динамику АСА нами не выявлено. В связи с этим интересно привести результаты работы J.T. Giles и соавт. [27], которые показали, что больные РА с высоким уровнем системного воспаления имели более высокий риск развития и прогрессирования АТБ, даже при небольшом числе припухших суставов. СРБср и средний уровень интерлейкина 6 позволяли более достоверно прогнозировать прогрессирование АСА, чем исходный уровень этих показателей, в связи с чем авторы сделали вывод, что стратификация ССР у больных РА должна включать оценку уровня системного воспаления в динамике. При устойчивом повышении маркеров воспаления, даже в случаях достигнутого контроля суставных проявлений, требуется рассмотрение вопроса о модификации терапии. С нашей точки зрения, данный подход является рациональным.

### Заключение

У больных ранним РА на фоне накопленных ТФР ССЗ отмечается развитие и прогрессирование АСА, несмотря на противоревматическую терапию, проводимую по принципу «Лечение до достижения цели». Уровни ХС ЛПВПср и СРБср являются независимыми факторами риска прогрессирования АСА. Достижение ремиссии РА по DAS28-СОЭ, вид проводимой противоревматической терапии (монотерапия МТ или МТ+ГИБП) не оказывали существенного влияния на течение АСА. Стратификация

ССР у больных РА должна включать оценку уровня системного воспаления в динамике. Устойчивое повышение маркеров воспаления, даже в случаях достигнутого контроля суставных проявлений, целесообразно рассматривать как показание для модификации противоревматической терапии.

**Прозрачность исследования**

Оригинальная статья подготовлена в рамках выполнения научной темы № 370 (2015–2019) «Оптимизация методов диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии при ревматических заболеваниях» (0514-2014-0030). Оригинальная статья написана без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

суть полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде тезисов и устного доклада на Симпозиуме Международного общества по атеросклерозу «Дни Аничкова» (2–4 июня 2016 г., Санкт-Петербург).

**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 Guidelance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331 (In Russ.)].
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1219-23.
- 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(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
- Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1). pii: e002262. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002262
- Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, et al. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053
- Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921
- Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:137-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
- Kerola AM, Nieminen TV, Virta LJ, et al. No increased cardiovascular mortality among early rheumatoid arthritis patients: a nationwide register study in 2000–2008. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 May-Jun;33(3):391-8.
- Georgiadis A, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Aug;38(1):13-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.008
- Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027
- Raczkiwicz A, Juszkiwicz A, Kisiel B, et al. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1:e36-e43. doi: 10.5114/amsad.2016.60225
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. 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
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011;10(6):46 [National recommendations for cardiovascular prophylaxis. Committee of Experts RCS. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. Suppl. 2. 2011;10(6):46 (In Russ.)].
- Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014;7(111):7-79 [Working Group for the Treatment of Stable Coronary Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for the treatment of stable ischemic heart disease. ESC 2013. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;7(111):7-79 (In Russ.)].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ Эндокринологический научный центр. Дедов ИИ, Шестакова МВ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6. Москва; 2013 [Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Association of Endocrinologists; FGBU Endocrinology Research Center. Dedov II, Shestakova MV, editors. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Suppl. 6. Moscow; 2013 (In Russ.)].
- Олюнин ЮА. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. Москва: Издательская группа Ассоциации ревматологов России; 2007. С. 3-12 [Olyunin YuA. Evaluation of the activity and effectiveness of therapy for rheumatoid arthritis. International indices for assessing the activity, functional status and quality of life of patients with rheumatic diseases. Moscow: Publishing Group of the Association of Rheumatologists of Russia; 2007. P. 3-12 (In Russ.)].
- Российское кардиологическое общество. Национальное общество по изучению атеросклероза. Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Москва; 2012. Разд.3. Обследование пациентов и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Russian Cardiology Society. National Society for the Study of Atherosclerosis. Russian Society of

- Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (V revision). Moscow; 2012. Section 3. Patient examination and risk assessment of cardiovascular complications (In Russ.).
18. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R116. doi: 10.1186/ar2323
  19. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(3):82-6 [Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2012;11(3):82-6 (In Russ.)].
  20. Chironi G, Gariepу J, Denarie N, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Aug 1;23(8):1460-4. doi: 10.1161/01.ATV.0000083342.98342.22
  21. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;(4):381-76 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
  22. 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. *Arthritis Rheum.* 2015 Jul;67(7):1718-28. doi: 10.1002/art.39114
  23. Pereira IA, Laurindo IM, Zimmermann AF, et al. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *Acta Reumatol Port.* 2009 Jan-Mar;34(1):58-64.
  24. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G. Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Predictors of Plaque Occurrence and Progression Over 24 Weeks. *Open Rheumatol J.* 2016;10:49-59. doi: 10.2174/1874312901610010049
  25. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jun 1;56(6):934-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew506
  26. Södergren A, Karp K, Bengtsson C, et al. The Extent of Subclinical Atherosclerosis Is Partially Predicted by the Inflammatory Load: A Prospective Study over 5 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis and Matched Controls. *J Rheumatol.* 2015 Jun;42(6):935-42. doi: 10.3899/jrheum.140694
  27. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal Predictors of Progression of Carotid Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3216-25. doi: 10.1002/art.30542

# Острый суставной синдром. Концепция оказания неотложной помощи в ревматологии

Повзун А.С.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия  
<sup>1</sup>192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3А; <sup>2</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>1</sup>I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergence Care, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia  
<sup>1</sup>3A, Budapeshtskaya St., Saint Petersburg 192242; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

**Контакты:** Антон Сергеевич Повзун;  
[a.s.povzun@gmail.com](mailto:a.s.povzun@gmail.com)

**Contact:** Anton Povzun;  
[a.s.povzun@gmail.com](mailto:a.s.povzun@gmail.com)

Поступила 26.02.18

Отсутствие в настоящее время системы оказания неотложной помощи больным ревматологического профиля делает актуальным решение данной задачи.

**Цель** исследования — создание и апробирование системы оказания медицинской помощи больным с острым суставным синдромом (ОСС), анализ распределения пациентов в зависимости от профиля госпитализации.

**Материал и методы.** Практика оказания медицинской помощи пациентам с ОСС изучалась по материалам НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (НИИ СП) в период с 2008 по 2015 г. Анализировались причины госпитализации с учетом верифицированного нозологического диагноза.

**Результаты и обсуждение.** Проведен анализ встречаемости ОСС в общем потоке направленных на госпитализацию пациентов, определены наиболее частые причины возникновения ОСС. Отдельно осуществлен анализ динамики направления больных ревматологической когорты на стационарное и амбулаторное лечение. Снижение за время исследования доли ревматологических больных, нуждающихся в стационарном лечении, с 76,7 до 50,8% позволяет оптимизировать расходы системы здравоохранения.

**Заключение.** Представленная концепция оказания медицинской помощи больным с ОСС доказала свою эффективность в результате ее апробации на базе НИИ СП с 2008 г. по настоящее время. Данная концепция может быть рекомендована к внедрению в других субъектах Российской Федерации.

**Ключевые слова:** острый суставной синдром; неотложная помощь; ревматология; система медицинской помощи.

**Для ссылки:** Повзун АС, Мазуров В.И. Острый суставной синдром. Концепция оказания неотложной помощи в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):456-460.

## ACUTE ARTICULAR SYNDROME. THE CONCEPT OF EMERGENCY CARE IN RHEUMATOLOGY Povzun A.S.<sup>1</sup>, Mazurov V.I.<sup>2</sup>

The absence of a current emergency care system for rheumatic patients makes the solution of this problem relevant.

**Objective:** to create and test a health care system for patients with acute articular syndrome (AAS) and to analyze the distribution of patients according to the profile of hospitalization.

**Subjects and methods.** The practice of providing medical care to patients with AAS was studied using the materials of the I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care (RI of EC) in 2008 to 2015. The causes of hospital admissions were analyzed by taking into account the verified nosological diagnosis.

**Results and discussion.** The incidence of AAS in the general flow of patients referred for hospitalization was analyzed; the most frequent causes of AAS were determined. Trends in the referral of rheumatic patients to inpatient and outpatient treatment were analyzed separately. The decrease in the proportion of rheumatic patients in need of inpatient treatment from 76.7 to 50.8% during the study allows optimization of the costs of the health care system.

**Conclusion.** The presented concept of providing medical care to patients with AAS has proven its effectiveness as a result of its testing at the RI of EC from 2008 to the present time. This concept can be recommended for its introduction in other subjects of the Russian Federation.

**Keywords:** acute articular syndrome; emergency care; rheumatology; health care system.

**For reference:** Povzun AS, Mazurov VI. Acute articular syndrome. The concept of emergency care in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):456-460 (In Russ.).  
**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-456-460

В настоящее время в практической ревматологии решены вопросы маршрутизации пациентов при плановом стационарном лечении. Планирование госпитализации больного позволяет решать массу организационных вопросов: заранее известны дата поступления пациента, ориентировочная продолжительность его лечения, предварительный диагноз, примерный объем диагностических и лечебных мероприятий, а также приближенный перечень медикаментов, планируемых к использованию. Эта определенность позволяет прогнозировать работу койки, отделения и стационара в целом, планировать

использование трудовых ресурсов, определять ориентировочную потребность в медикаментах и методах лабораторной и инструментальной диагностики, что существенно облегчает работу по планированию деятельности учреждения.

В то же время в целом ряде случаев остается нерешенным вопрос об оказании неотложной помощи ревматологическим больным. Наиболее острой проблемой является отсутствие системы госпитализации пациентов с острым суставным синдромом (ОСС) по неотложным показаниям. Подавляющее большинство ревматологических

отделений и стационаров осуществляют госпитализацию исключительно в плановом порядке. При этом достаточно частой является ситуация наличия очереди на госпитализацию, период ожидания которой может достигать от нескольких недель до нескольких месяцев.

При существующей системе направление на госпитализацию пациентов с ОСС в подавляющем большинстве регионов Российской Федерации не регламентировано. Это приводит к целому ряду проблем: пациенты госпитализируются по принципу «куда возьмут», в отделение любого профиля (терапевтического, неврологического, травматологического, хирургического и т. п.), имеют место случаи «подгона» диагноза направления под профиль отделения, дежурящего по скорой медицинской помощи. Эти аспекты, наряду с отсутствием профильных специалистов, отработанной маршрутизации больных в регионе и внутри стационара, дефицитом диагностических и лечебных возможностей, существенно затрудняют возможность верификации нозологического диагноза, удлиняют сроки стационарного лечения больных и приводят к большому числу диагностических ошибок [1, 2].

Таким образом, создание системы маршрутизации пациентов с ОСС представляется актуальной и системной проблемой, решение которой позволит добиться улучшения оказания медицинской помощи и повышения его качества не только в отдельно взятом городе или регионе, но и в России в целом.

#### Материал и методы

Создание системы госпитализации пациентов с ОСС в Санкт-Петербурге являлось стратегической целью, обеспечивающей решение имеющейся проблемы. В 2008 г. авторами было принято решение о создании системы оказания медицинской помощи пациентам с ОСС в Санкт-Петербурге [3]. Начало реализации программы положило согласование главным ревматологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, руководителем Городской станции скорой медицинской помощи и директором Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (НИИ СП) порядка взаимодействия при организации госпитализации больных с ОСС.

Выбор НИИ СП в качестве головного лечебного учреждения для оказания медицинской помощи больным с ОСС был обоснован целым рядом особенностей. НИИ СП является одним из ведущих многопрофильных стационаров скорой медицинской помощи в Санкт-Петербурге и занимает лидирующие позиции по оказанию специализированной медицинской помощи по целому ряду направлений. Сочетание мощнейшей клинической базы и научного потенциала Института скорой помощи позволило приступить к реализации новаторской в России системы организации медицинской помощи больным с ОСС. Возможность приема пациентов по неотложным показаниям в круглосуточном режиме семь дней в неделю позволяет избегать неизбежных перерывов в работе, характерных для стационаров, работающих в плановом порядке. Наличие большой дежурной смены, пула врачей-консультантов, лабораторной службы, доступность большинства диагностических исследований в круглосуточном режиме предоставляют оптималь-

ную возможность для организации круглосуточного приема больных 365 дней в году.

Для организации мероприятий по дифференциальной диагностике и лечению больных ревматологического профиля в 2007–2008 гг. было запланировано и проведено лицензирование данного вида деятельности в НИИ СП. Получение лицензии по специальности «Ревматология» позволило организовать круглосуточный прием больных с ОСС, так как ранее НИИ СП не имел возможности организации лечения больных ревматологического профиля, составляющих значительную долю во входящем потоке таких пациентов. Выделение «профильных» коек в составе терапевтического отделения позволило осуществлять оказание стационарной медицинской помощи пациентам в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), обеспечивая возможность проведения беспрепятственного приема, обследования и лечения бесплатно для больных. Наличие сертифицированных специалистов по специальности «Ревматология» позволило организовать верификацию диагноза пациентам с ОСС в кратчайшие сроки, поскольку специалисты других наиболее часто встречающихся профилей в НИИ СП на момент запуска системы уже имелись.

Наиболее сложной организационной проблемой являлась концентрация пациентов в одном учреждении, способном проводить все необходимые лечебные и диагностические мероприятия. Для этого впервые в России было проведено согласование и внедрение в клиническую практику скорой помощи в Санкт-Петербурге возможности использования термина «острый суставной синдром» в качестве не только клинического понятия, но и диагноза направления пациента [3]. Согласование с Городским бюро скорой медицинской помощи возможности госпитализации больных с предварительным диагнозом ОСС решило несколько проблем. Во-первых, отпала необходимость определения профиля госпитализации больного, поскольку на догоспитальном этапе возможности дифференциальной диагностики при данном состоянии существенно ограничены. Во-вторых, выбор стационарного учреждения был предопределен, и направление больных в НИИ СП было согласовано в круглосуточном режиме. В-третьих, отпала необходимость «придумывания» диагноза направления в случае наличия диагностических затруднений на амбулаторном этапе. В-четвертых, даже при ранее верифицированном диагнозе наличие выраженного обострения суставного процесса позволило направлять таких пациентов в НИИ СП без длительного ожидания времени плановой госпитализации.

Дополнительно, поскольку НИИ СП расположен в южной части Санкт-Петербурга, по согласованию с районными отделами здравоохранения Московского и Фрунзенского районов в каждой из поликлиник были проведены серии из 7 лекций для врачей по наиболее часто встречающимся нозологическим формам ревматических заболеваний. Получение дополнительной информации, уточнение современных алгоритмов диагностики и лечения пациентов ревматологического профиля, в сочетании с информацией о появившейся возможности маршрутизации таких пациентов по неотложным показаниям, позволило в кратчайшие сроки организовать направление таких пациентов в НИИ СП. Врачи поликлиник и их администрация получили решение проблемы направления больных

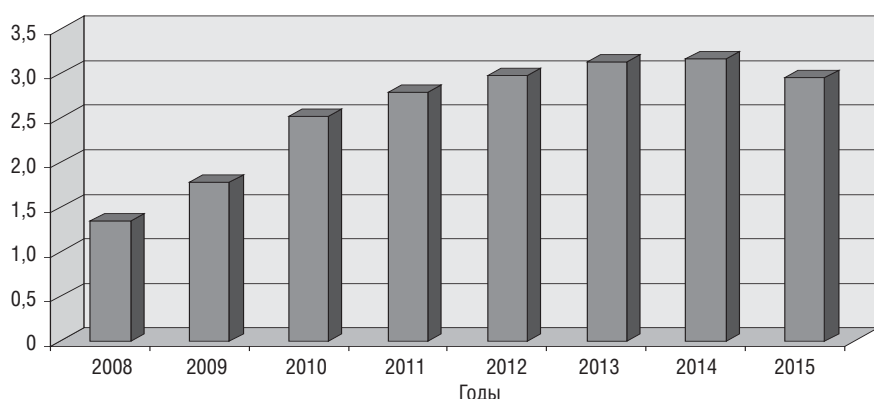
с ОСС на стационарное лечение, в том числе в нерабочее время, в выходные и праздничные дни, бригадами неотложной помощи, дежурящими в составе отделений скорой помощи поликлиник.

Реализация концепции формирования стационарных отделений скорой медицинской помощи (СОСМП) стационара взамен приемных отделений дала синергетический эффект при внедрении системы оказания медицинской помощи больным с ОСС. Врачи СОСМП в рамках реализации данной концепции получили дополнительную специализацию по скорой медицинской помощи, что позволило не только проводить мероприятия, направленные на диагностику причины заболевания и определение профиля госпитализации [4], но и получить возможность начала симптоматической терапии на этапе поступления пациента в стационар [5]. Это является принципиально важным, поскольку прием больных в нерабочее время возложен именно на врачей отделения СОСМП, осуществляющих мероприятия по первичной диагностике и назначению симптоматической терапии, направленной в первую очередь на купирование болевого синдрома. Проведение ряда лекционных и инструкторско-методических занятий с руководством и персоналом СОСМП НИИ СП позволило в сжатые сроки наладить функционирование финального этапа внедряемой системы – прием пациентов, проведение мероприятий первичной дифференциальной диагностики, осуществление консультаций привлеченных дежурных врачей-специалистов стационара, выбор профиля и подбор отделения госпитализации пациента в НИИ СП.

Таким образом, проведенные методические и организационные мероприятия позволили запустить функционирование системы оказания скорой медицинской помощи больным с ОСС в Санкт-Петербурге.

**Таблица 1** Число больных ОСС, направленных на госпитализацию в НИИ СП

Показатель	Годы							
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Общее число направленных	58 231	65 389	59 410	65 536	61 354	65 535	60 770	66 078
Число больных с ОСС	781	1165	1502	1829	1829	2053	1919	1948
Процент больных с ОСС	1,34	1,78	2,52	2,79	2,98	3,13	3,16	2,95



**Рис. 1.** Динамика доли пациентов в процентах от числа направленных на госпитализацию в НИИ СП больных

**Таблица 2** Основные причины возникновения суставного синдрома

Профиль госпитализации	Причина ОСС
Травматология	Внутрисуставной перелом Гнойный артрит Посттравматический артроз Ушибы суставов Растяжения сухожилий
Инфекционные болезни	Гепатиты ВИЧ-инфекция Мононуклеоз Токсоплазмоз Сифилис
Неврология	Остеохондроз Грыжи позвоночника Радикулопатии Полинейропатии
Онкология	Опухоли и их метастазы Паранеопластический синдром
Ревматология	Остеоартрит Ревматоидный артрит Подагрический артрит Псориатический артрит Реактивный и постинфекционный артрит СКВ Недифференцированный артрит

**Примечание.** ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СКВ – системная красная волчанка.

### Результаты

Создание впервые в России системы оказания скорой помощи больным с ОСС было осуществлено в 2008 г. В рамках созданной системы госпитализации больных направляли в НИИ СП как с имеющимися диагнозами, верифицированными на предыдущих этапах, так и с диагнозом ОСС в качестве диагноза направления. При втором варианте пациентам осуществлялся полный комплекс диагностических мероприятий, направленных на первичную верификацию нозологической формы заболевания.

Общее число пациентов с ОСС, направленных на госпитализацию в НИИ СП в 2008–2015 гг., представлено в табл. 1.

Динамика доли пациентов с ОСС от входящего потока направленных больных представлена на рис. 1.

Отмечается, что после периода роста в 2008–2011 гг. как числа, так и процента больных с ОСС от общего числа пациентов, в 2012–2015 гг. выявлена стабилизация как числа больных, так и их доли в общем потоке. Доля пациентов с ОСС стабилизировалась на уровне 3% от общего числа направленных на госпитализацию.

Основными профилями госпитализации пациентов являлись травматология, неврология, инфекционные заболевания, онкология и ревматология.

Перечень наиболее часто встречающихся причин возникновения ОСС представлен в табл. 2.

Распределение входящего потока пациентов по основным профилям госпитализации в период 2008–2015 гг. представлено в табл. 3.

### Обсуждение

Таким образом, на первом месте среди профилей госпитализации оказались неврологические заболевания, среди которых подавляющее число больных имели диагноз направления «остеохондроз». Анализу данной причины было посвящено отдельное исследование [6], при этом нужно отметить, что поражение позвоночного столба может рассматриваться как одна из наиболее часто встречающихся локализаций остеоартрита. Отличие клинической картины от остеоартрита с поражением периферических суставов в случае остеохондроза заключается в присоединении корешкового синдрома, модифицирующего болевой синдром и влияющего на особенности комплексной лекарственной терапии.

Ревматические заболевания являются одной из наиболее частых причин развития [7] и второй по частоте причиной возникновения суставного синдрома в нашей когорте. Анализ ревматологической когорты пациентов будет посвящено отдельное исследование.

На третьем месте по встречаемости суставного синдрома оказались травматологические заболевания, среди которых имелись не только травматические повреждения структур сустава, но и посттравматический остеоартрит, являющийся наиболее частым вариантом вторичного остеоартрита.

Инфекционные и онкологические заболевания, при которых возможно возникновение суставного синдрома как одного из ведущих клинических проявлений, встречались реже.

Группа больных, у которых в результате обследования была исключена суставная патология, имела другие причины возникновения суставного синдрома (поражение сосудов и нервов), а боли в области плечевого или тазобедренного суставов в ряде случаев носили отраженный характер и были связаны с заболеваниями внутренних органов.

Распределение пациентов ревматологического профиля в зависимости от их направления на амбулаторное или стационарное лечение после обследования в СОСМП представлено в табл. 4.

Динамика распределения пациентов в ревматологической группе представлена на рис. 2.

Доля пациентов, направленных на стационарное лечение в НИИ СП после обследования в СОСМП, за время исследования уменьшилась с 76,7 до 50,8%, что указывает на совершенствование алгоритмов диагностики и оказания симптоматической помощи. Снижение процента направляемых на стационарное лечение позволяет снизить на соответствующую величину расходы, непосредственно связанные с организацией круглосуточного пребывания пациентов [8].

### Заключение

Апробация на базе НИИ СП уникальной для России системы госпитализации больных с ОСС позволила решить задачу организации оказания неотложной помощи ревматологическим больным. Организация обследования пациентов на базе многопрофильного стационара, постоянно дежурящего по скорой помощи, позволяет оказывать медицинскую помощь в режиме 24/7, проводя мероприятия дифференциальной диагностики и инициализируя симптоматическую

Таблица 3 Распределение больных в зависимости от профиля госпитализации

Профиль госпитализации	Годы							
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Всего	781	1165	1502	1829	1829	2053	1919	1948
Травматология	132	56	69	58	62	65	80	35
Инфекционные болезни	3	9	3	9	12	18	18	10
Неврология	488	845	985	1229	1225	1478	1237	1460
Онкология	12	8	4	10	6	19	11	4
Ревматология	73	198	385	437	401	392	487	370
Поражение суставов исключено	73	49	56	86	123	81	86	69

Таблица 4 Распределение пациентов в «ревматологической» группе больных

Показатель	Годы							
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ревматология, п	73	198	385	437	401	392	487	370
Стационарно, п	56	153	269	244	202	258	253	188
%	76,7	77,3	69,9	55,8	50,4	65,8	51,9	50,8
Амбулаторно, п	17	45	116	193	199	134	234	182
%	23,3	22,7	30,1	44,2	49,6	34,2	48,1	49,2

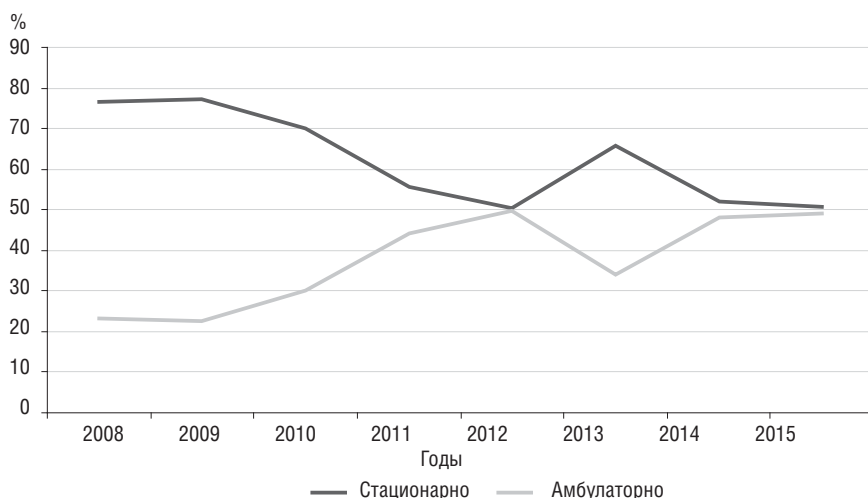


Рис. 2. Динамика соотношения групп пациентов ревматологического профиля, направленных на стационарное и амбулаторное лечение

терапию в рамках концепции СОСМП. Стабилизация потока больных на уровне 3% от общего числа направленных на госпитализацию позволяет прогнозировать объем поступления пациентов, требующиеся диагностические, консультативные и медикаментозные ресурсы в рамках стационара. Снижение доли ревматологических больных, нуждающихся в стационарном лечении, после дообследования в СОСМП с 76,7 до 50,8% позволяет добиваться существенной экономии финансовых ресурсов, высвобождая дорогостоящие стационарные койки для пациентов другого профиля.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барт БЯ, Касатикова ЛА. Суставной синдром в практике участкового терапевта. Терапевтический архив. 2002;74(1):28-32 [Bart BYa, Kasatikova LA. Articular syndrome in the practice of the local therapist. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2002;74(1):28-32 (In Russ.)].
2. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43-8 [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415
3. Мазуров ВИ, Повзун АС. Острый суставной синдром. Скорая медицинская помощь. 2009;10(4):33-8 [Mazurov VI, Povzun AS. Acute articular syndrome. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2009;10(4):33-8 (In Russ.)].
4. Мазуров ВИ, Лила АМ, Повзун АС. Дифференциальная диагностика при остром суставном синдроме. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012;4(3):87-98 [Mazurov VI, Lila AM, Povzun AS. Differential diagnosis in acute articular syndrome. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2012;4(3):87-98 (In Russ.)].
5. Повзун АС, Лила АМ, Мазуров ВИ. Принципы лечения при остром суставном синдроме. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013;5(1):101-7 [Povzun AS, Lila AM, Mazurov VI. Principles of treatment for acute articular syndrome. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2013;5(1):101-7 (In Russ.)].
6. Повзун АС, Киссельгоф ОГ, Повзун КА и др. Остеохондроз: анализ госпитализации пациентов с острым болевым синдромом. Скорая медицинская помощь. 2014;15(4):61-4 [Povzun AS, Kisse'gof OG, Povzun KA, et al. Osteochondrosis: Analysis of hospitalization of patients with acute pain syndrome. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2014;15(4):61-4 (In Russ.)].
7. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив. 2009;81(6):5-10 [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation at the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2009;81(6):5-10 (In Russ.)].
8. Повзун АС, Стожаров ВИ, Багненко СФ. Методы фармакоэкономических исследований в ревматологии. Скорая медицинская помощь. 2013;14(1):64-8 [Povzun AS, Stozharov VI, Bagnenko SF. Methods of pharmacoeconomic research in rheumatology. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2013;14(1):64-8 (In Russ.)].

### 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.



# Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита

Эрдес Ш.Ф., Румянцева Д.Г., Смирнов А.В.

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

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

**Контакты:** Дарья Гаврильевна Румянцева; [rumyantseva01@gmail.com](mailto:rumyantseva01@gmail.com)

**Contact:** Daria Rumyantseva; [rumyantseva01@gmail.com](mailto:rumyantseva01@gmail.com)

Поступила 12.04.18

На ранних стадиях аксиального спондилоартрита (аксСпА) используемые в настоящее время методы оценки прогрессирования структурных повреждений для реальной практики мало пригодны, так как они требуют специально обученных рентгенологов и увеличивают лучевую нагрузку на пациента из-за необходимости проведения рентгенографии трех областей аксиального скелета. Кроме того, в начале заболевания первые рентгенологически выявляемые изменения костей появляются в крестцово-подвздошных суставах (КПС), и только через много лет в патологический процесс вовлекаются вышележащие отделы позвоночника.

**Целью** нашего исследования была разработка метода оценки рентгенологического прогрессирования сакроилиита на ранних стадиях аксСпА, пригодного для реальной клинической практики.

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты из когорты КоРСаР (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой. В настоящее время в КоРСаР включено 164 пациента, в анализ вошли 68, наблюдавшихся не менее 2 лет и имевших обзорные снимки костей таза во время включения в когорту и через 2 года после начала наблюдения. Для оценки прогрессирования болезни использовалась сумма рентгенологических стадий сакроилиита в левом и правом КПС (суммарная стадия рентгенологического сакроилиита – ссрСИ), которая рассчитывалась исходно и через 2 года. Разработана формула для определения скорости рентгенологического прогрессирования.

**Результаты и обсуждение.** Медиана разности ссрСИ в начале исследования и через 2 года ( $\Delta$ ссрСИ) у 68 пациентов составила 0 [0; 1,0]. За исследуемый период практически у 60% больных не наблюдалось прогрессирования ссрСИ, т. е.  $\Delta$ ссрСИ у них составила 0, у 12 (18%) и 13 (19%) человек – 1 и 2 балла соответственно, и было по одному больному, у которых данный показатель был равен 3, 4 и 7 баллам. Среднее значение ссрСИ в исходно составило  $3,5 \pm 1,6$ , а через 2 года увеличилось на 0,8 – до  $4,3 \pm 1,5$  ( $p=0,006$ ). До включения пациентов в исследование скорость прогрессирования составляла 1,75 балла за 1 год и в период активного наблюдения уменьшилась до 0,4 балла в год. На момент включения в исследование 40 (58,8%) из 68 пациентов имели анкилозирующий спондилит (АС), а через 2 года их число увеличилось до 51 (75,0%), т. е. у 11 (39%) больных отмечалось прогрессирование нерентгенологического аксСпА до АС.

**Заключение.** Предложенная методика подсчета ссрСИ легко выполнима в реальной практике, не приводит к дополнительной лучевой нагрузке, экономически целесообразна и позволяет следить за скоростью прогрессирования аксСпА на ранней стадии болезни.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; прогрессирование аксиального спондилоартрита; скорость прогрессирования.

**Для ссылки:** Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-465.

## EVALUATION OF THE PROGRESSION OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN THE EARLY STAGES OF THE DISEASE IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE POSSIBILITIES OF USING THE SUMMARY SCORE OF RADIOGRAPHIC SACROILIITIS

Erdes Sh.F., Rumyantseva D.G., Smirnov A.V.

The currently used methods for evaluating the progression of structural damages in early axial spondyloarthritis (axSpA) are little suitable to real practice since they require specially trained radiologists and increase a patient's exposure to radiation due to the need for radiography of three regions of the axial skeleton. In addition, the first radiological bone changes in the sacroiliac joints (SIJ) appear only many years after the onset of the disease, the overlying spine areas are involved in the pathological process.

**Objective:** to develop a method for evaluating the radiographic progression of sacroiliitis (SI) in early axSpA for real clinical practice.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled patients from the early spondyloarthritis cohort (ESAC) formed at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The current ESAC comprised 164 patients; the analysis included 68 patients who had been followed up for at least 2 years and had plain pelvic bone films at the inclusion in the cohort and at 2-year follow-up. To evaluate disease progression, the investigators used the sum of radiographic SI stages in the left and right SIJs (the summary stage of radiographic SI (ssrSI), which was calculated at baseline and at 2-year follow-up. A formula for determining the rate of radiographic progression was derived.

**Results and discussion.** At baseline and at 2-year follow-up, the median srrSI difference ( $\Delta$ srrSI) in 68 patients was 0 [0; 1.0]. During the study period, almost 60% of the patients had no progression of srrSI, i.e.  $\Delta$ srrSI was 0 in these patients, 1 and 2 scores in 12 (18%) and 13 (19%) patients, respectively, and there were singly cases, in which this figure was equal to 3, 4 and 7. The mean value of srrSI was  $3.5 \pm 1.6$  at baseline and increased by 0.8, reaching  $4.3 \pm 1.5$  at 2 years ( $p = 0.006$ ). Before included into the investigation, the patients had a progression rate of 1.75 during 1 year, which decreased to 0.4 per year in the active follow-up period. At the time of inclusion in the study, 40 (58.8%) of the 68 patients had ankylosing spondylitis (AS), and at 2 years their number increased to 51 (75.0%); i.e. 11 (39%) patients were observed to have progression of non-radiographic axSpA to AS.

**Conclusion.** The proposed procedure to calculate srrSI is easily feasible in real practice; it fails to lead to additional radiation exposure, is economically feasible, and allows one to monitor the rate of progression of axSpA in the early stage of the disease

**Keywords:** axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; progression of axial spondyloarthritis; progression rate.

**For reference:** Erdes ShF, Romyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-465 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465

В основе прогрессирования аксиального спондилоартрита (аксСпА) лежат процессы костной пролиферации, которые рентгенологически обычно характеризуются развитием остеосклероза, синдесмофитов, а также анкилозированием суставов.

К настоящему времени для выявления и определения тяжести повреждения позвоночника и его динамики при аксСпА разработано немало методов оценки [1–6]. По рекомендации группы OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology – Оценка исходов в ревматологии), с этой целью следует использовать mSASSS (the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score – модифицированный Стокский позвоночный счет при анкилозирующем спондилите – АС) [7]. Однако на ранних стадиях болезни ранее разработанные для оценки прогрессирования индексы, и в первую очередь mSASSS, по нашему мнению, малопригодны. Это связано в первую очередь с тем, что имеется определенная последовательность развития во времени структурных изменений позвоночника при аксСпА. Обычно первые рентгенологически выявляемые изменения костной ткани при этом заболевании появляются в крестцово-подвздошных суставах (КПС), и только затем вовлекаются вышележащие отделы позвоночника. И эта последовательность нарушается очень редко. Также следует отметить, что у части больных поражение шейного или поясничного отдела позвоночника (анализ которых обязателен при расчете mSASSS) возникает значительно позднее первых изменений КПС.

Кроме того, подсчет mSASSS – трудоемкий процесс, который невозможно будет внедрить в реальную клиническую практику, его использование требует дополнительного обучения рентгенологов и финансовых затрат, увеличения времени на описание снимков и подсчета структурных изменений одновременно трех областей аксиального скелета (костей таза, поясничного и шейного отделов позвоночника).

В связи с этим в настоящее время имеется большая потребность в такой системе оценки прогрессирования аксСпА для реальной клинической практики, которая будет, с одной стороны, удобна для выявления и оценки рентгенологических изменений на ранних стадиях заболевания, а с другой – малозатратна. В определенной мере этому требованию удовлетворяют системы счета, предложенные L.J. Kennedy и соавт. [2], и разработанный на его основе BASRI-spine (The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index – Батский рент-

генологический индекс АС; spine – спина) [3]. Однако эти методы разрабатывались в те годы, когда основное внимание уделялось диагностике АС и оценке его динамики, в том числе на поздних стадиях болезни, поэтому для их расчета требовались рентгенограммы таза, поясничного и шейного отделов позвоночника. В настоящее время, когда основной задачей является ранняя диагностика болезни, такой подход не совсем уместен. К тому же он требует дополнительных знаний и умений от рентгенологов, которые в реальной практике оценивают снимки. Также для рутинной практики такой объем исследований нежелателен с этической и финансовой точки зрения.

Поскольку при рентгенографии наиболее ранние изменения у больных аксСпА могут быть обнаружены в области КПС, мы сконцентрировали свое внимание на использовании обзорного снимка таза для оценки прогрессирования болезни на ранних ее стадиях. Кроме того, в первые годы заболевания изменения костных структур позвоночника либо совсем отсутствуют, либо выражены столь слабо, что для краткосрочного динамического анализа могут быть не пригодны.

**Целью** нашего исследования была разработка метода оценки рентгенологического прогрессирования сакроилита (СИ) на ранних стадиях аксСпА.

#### Материал и методы

В исследование были включены пациенты из когорты **КоРСаР** (Когорта Раннего Спондилоартрита), сформированной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Набор клинического материала и методы обследования пациентов были описаны нами ранее [8]. Исследование включено в план фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с поддержкой ФАНО под номером 0514-2016-0022 и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

В настоящее время в КоРСаР включено 164 пациента. В анализ вошли 68, наблюдавшиеся не менее 2 лет и имевшие обзорные снимки костей таза во время включения в когорту, а также через 1 и 2 года после начала наблюдения. Средний возраст 68 больных на момент включения в когорту составил  $28,5 \pm 5,8$  года при средней длительности болезни  $24,1 \pm 15,4$  мес. Пациенты по полу распределялись практически поровну: мужчины составляли 51,5%, женщины – 48,5%. Позитивными по HLA-B27 были 92,6% больных. Некоторые клинические парамет-

ры пациентов на момент включения и через 2 года после начала наблюдения представлены в таблице.

Можно видеть, что медиана острофазовых показателей воспаления – СОЭ и уровня С-реактивного белка – исходно не была высокой (10,0 мм/ч и 5,1 мг/л соответственно), а спустя 2 года еще больше снизилась (до 6,0 мм/ч и 2,07 мг/л соответственно;  $p < 0,05$ ). Медиана значений индекса BASDAI за этот период снизилась с 3,5 до 2,1 ( $p < 0,05$ ). В момент включения в исследование из 68 больных периферический артрит имели 27,9% (в виде моно- и олигоартрита), а через 2 года – лишь около 6% ( $p < 0,05$ ). Медиана числа воспаленных энтезисов (MASSES) также снизилась с 1,0 до 0,0 ( $p < 0,05$ ). Отмечалось улучшение функционального статуса (снижение BASFI с 1,0 до 0,35;  $p < 0,05$ ).

Обзорная рентгенография костей таза и ее оценка проводились согласно рекомендациям, описанным нами ранее [9]. Рентгенограммы оценивали два независимых эксперта, которые не знали клиническую картину и длительность болезни. При расхождении в оценке стадии СИ снимки пересматривались и выносилось согласованное решение.

Для оценки прогрессирования болезни нами был разработан новый показатель – суммарная стадия рентгенологического СИ (срСИ), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента путем определения суммы стадий СИ в левом и правом КПС. В свою очередь, для расчета скорости прогрессирования рентгенологических изменений КПС за год применялась следующая формула:

$$\text{Скорость прогрессирования } pСИ = \frac{(\text{срСИ}^2 - \text{срСИ}^1) \times 12}{\text{Период интереса}},$$

где срСИ<sup>1</sup> – исходное значение срСИ, срСИ<sup>2</sup> – значение срСИ в динамике периода интереса.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания данных и их вариабельности при нормальном распределении признака использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение, а при ненормальном распределении признака или малой выборке – медиану (Me), минимальное и максимальное значения, а также межквартильный диапазон [25-й;

75-й перцентили]. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерий Манна–Уитни при ненормальном распределении. Для проверки гипотезы о различии частот признаков в группах использовался  $\chi^2$ .

### Результаты

Как упоминалось выше, в анализ рентгенологического прогрессирования СИ вошли 68 больных с ранним аксСпА. Рис. 1 показывает распределение пациентов по срСИ исходно (рис. 1, а) и через 2 года наблюдения (рис. 1, б).

В начале исследования более 40% пациентов имели срСИ < 4, что указывает на отсутствие определенного СИ (двустороннего СИ II стадии и выше или одностороннего СИ III стадии), а у нескольких больных срСИ были минимальны – 0 или 1. Через 2 года картина значительно изменилась. Пациентов с срСИ, равным 0 или 1, не было, зато значительно чаще встречались более продвинутые стадии СИ.

Медиана разности срСИ в начале исследования и через 2 года ( $\Delta$ срСИ) составила 0 [0; 1,0]. За исследуемый период практически у 60% больных не наблюдалось прогрессирования срСИ, т. е.  $\Delta$ срСИ у них составила 0, у 12 (18%) и 13 (19%) человек – 1 и 2 балла соответственно, и по одному больному имели срСИ 3, 4 и 7 баллов (рис. 2).

Во время исходного визита пациенты с  $\Delta$ срСИ=0 и с  $\Delta$ срСИ > 0 не различались по возрасту, полу, длительности заболевания, частоте носительства HLA-B27 и основным клиническим параметрам (боли в суставах, артрит, энтезит и др.).

### Клиническая характеристика больных

Клинические параметры	Исходно (n=68)	После 2 лет наблюдения (n=68)	P
СОЭ, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5,0; 24,0]	6,0 [4,0; 15,0]	0,036
СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [1,2; 21,3]	2,07 [0,75; 8,3]	<0,0001
ASDAS-СРБ, M±σ [25-й; 75-й перцентили]	2,4±1,1 [0,5; 5,2]	1,7±1,0 [0,4; 5,8]	<0,0001
BASDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,75; 5,05]	2,1 [1,05; 3,1]	<0,0001
Число пациентов с периферическим артритом, n (%)	19 (27,9)	4 (5,8)	<0,0001
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0,002
MASSES, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 0]	0,025
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,3; 2,5]	0,35 [0; 1,2]	<0,0001

Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

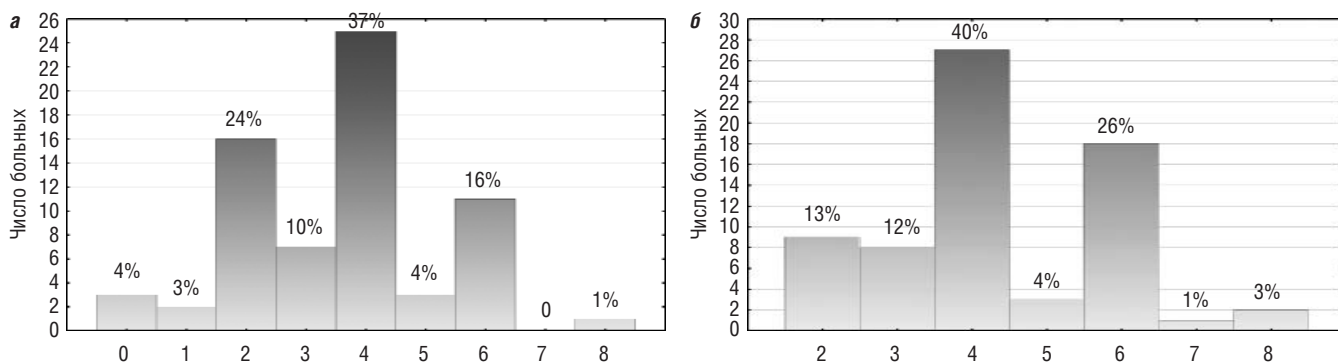


Рис. 1. Распределение срСИ у пациентов когорты КОРСаР исходно (а) и через 2 года наблюдения (б)

Среднее значение ссрСИ исходно составило  $3,5 \pm 1,6$ , а спустя 2 года увеличилось на 0,8 – до  $4,3 \pm 1,5$  ( $p=0,006$ ; рис. 3), показывая тенденцию постепенного нарастания от года к году, т. е. указывает на медленное, но постоянное прогрессирование этого признака.

Скорость прогрессирования при включении пациентов в исследование в общей группе составила в среднем 1,75 за год (условно было принято, что в начале заболевания у пациентов не было СИ, т. е. ссрСИ тогда равнялась 0)

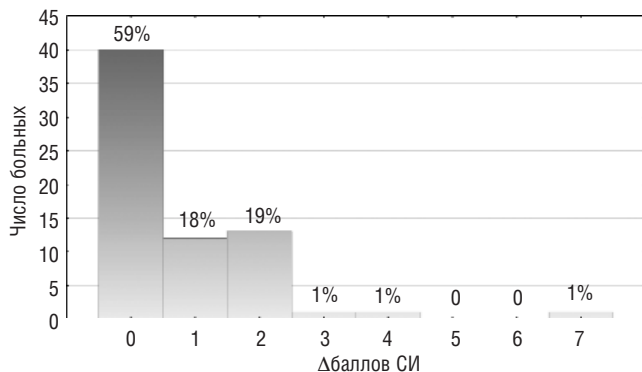


Рис. 2. Распределение ΔсрСИ после 2 лет наблюдения

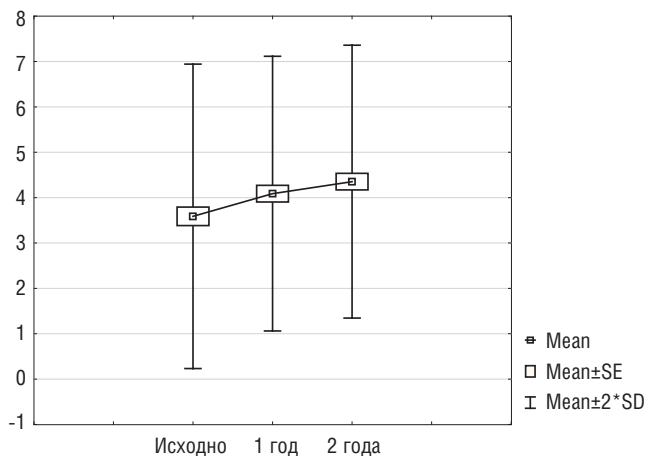


Рис. 3. Динамика ссрСИ в течение 2 лет наблюдения

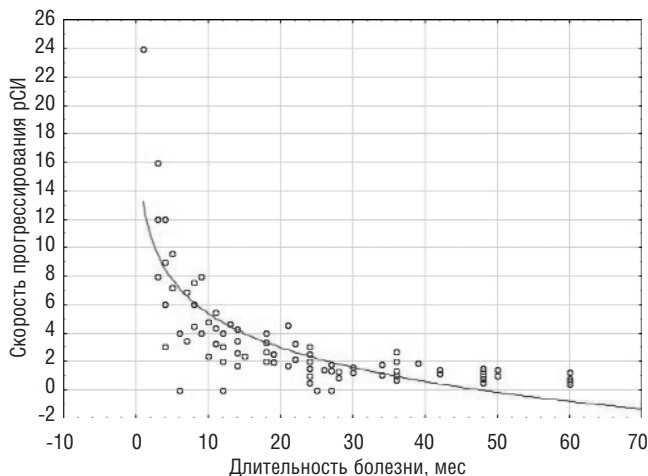


Рис. 4. Зависимость скорости прогрессирования СИ от длительности болезни

и замедлилась до 0,4 за год в период активного наблюдения за больными.

При корреляционном анализе скорости прогрессирования СИ и основных клинических и лабораторных показателей аксСпА была выявлена сильная обратная связь только с длительностью воспалительной боли в спине ( $r=-0,86$ ). На основании этих данных построен график распределения скорости прогрессирования СИ в зависимости от длительности болезни (рис. 4).

Представленная на рис. 4 обратная логарифмическая зависимость показывает, что чем больше длительность заболевания, тем медленнее прогрессирует рентгенологический СИ при аксСпА.

Следует также отметить, что из 68 пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет критериям диагноза АС на момент включения в исследование соответствовали 40 (58,8%), а через 2 года – 51 (75,0%;  $p=0,047$ ), т. е. у 11 (39,3%) больных нерентгенологическим аксСпА развился АС.

**Обсуждение**

В первые годы заболевания прогрессирование аксСпА слабо выражено в позвоночнике и в первую очередь связано с нарастанием стадии СИ, выявляемого при рентгенографическом исследовании костей таза, причем при первичном диагностическом поиске, когда заподозрен диагноз аксСпА, пациенту необходимо делать только обзорный снимок таза, а снимки поясничного отдела позвоночника и, особенно, шейного отдела проводить не обязательно. В первую очередь это связано с тем, что в критерии как аксСпА, так и самого АС рентгенологические признаки поражения разных отделов позвоночника не входят.

Наши результаты показали, что у больных аксСпА СИ прогрессирует по-разному. У большинства (60%) за 2 года наблюдения прогрессирования заболевания не было выявлено. В то же время имеется небольшая группа больных с быстрым прогрессированием, и у них за указанный период времени стадия СИ может увеличиться на 2–3 пункта с обеих сторон. Прогрессирование СИ у наших пациентов в начале болезни было более быстрым, а затем замедлялось. Причину этого явления в настоящее время объяснить мы не можем, хотя возможно, что своевременно начатая терапия и постоянный контроль за активностью болезни, которые проводились больным нашей когорты, сыграли здесь не последнюю роль.

В когорте КоРСаР на момент включения в исследование 40 (58,8%) пациентов соответствовали диагнозу АС, т. е. имели двусторонний рентгенологический СИ II стадии и выше, а за 2 года наблюдения он был диагностирован еще в 11 случаях. Таким образом, за анализируемый период у 39% больных нерентгенологический аксСпА прогрессировал до развернутой стадии АС.

**Заключение**

Предложенная нами методика определения ссрСИ легко выполнима в реальной клинической практике, не приводит к дополнительной лучевой нагрузке пациента и экономически более целесообразна, так как для диагностики аксСпА в любой ситуации необходимо делать обзорный снимок костей таза и повторять его в динамике. Она позволяет следить за прогрессированием заболевания на ранних стадиях, когда у пациентов еще не появились рентгенологические признаки поражения позвоночника, такие как синдесмофиты.

**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. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1991;30:330-5. doi: 10.1093/rheumatology/30.5.330
2. Kennedy LG, Jenkinson TR, Mallorie PA, et al. Ankylosing spondylitis: the correlation between a new metrology score and radiology. *Br J Rheumatol.* 1995;34:767-70. doi: 10.1093/rheumatology/34.8.767
3. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I
4. Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol.* 1999;26:988-92.
5. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503
6. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum.* 2009;61:764-71. doi: 10.1002/art.24425
7. Van der Heijde D, Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J Rheumatol.* 2005;32:2048-9.
8. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив.* 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiological axial spondylitis: two stages of one disease? *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(5):33-7 (In Russ.)].
9. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(2):175-81 [Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: Importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):175-81 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-175-181

# Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования

Чичасова Н.В.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова;  
kafedrarheum@yandex.ru

**Contact:** Natalia Chichasova;  
kafedrarheum@yandex.ru

Поступила 18.06.18

В соответствии с международными и национальными рекомендациями по ведению больных ревматоидным артритом (РА) после установления диагноза назначается синтетический базисный противовоспалительный препарат (сБПВП), среди которых якорным является метотрексат (МТ), а в случаях невозможности его применения наиболее часто используется лефлуномид. Настоящее исследование оценивало эффективность и безопасность генерика лефлуномида (элафры) в условиях многоцентрового наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование включены 347 больных с достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 г. РА, наблюдавшиеся в 29 центрах России, в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие и с длительностью РА менее и более 2 лет. Элафра назначалась с использованием насыщающей дозы 100 мг в течение первых 3 дней, затем по 20 мг/сут. Допускалось временное уменьшение дозы вдвое при развитии нежелательных явлений (НЯ). Больные обследовались до начала приема лефлуномида, через 4, 12 и 24 нед лечения. Эффективность лечения оценивали по динамике составных индексов DAS28 и CDAI, общей оценке врача.

**Результаты и обсуждение.** Больные были разделены на две группы: 125 пациентов с длительностью РА до 2 лет (1-я группа) и 222 пациента с длительностью РА более 2 лет (2-я группа). Средний возраст больных 1-й группы составил  $48,7 \pm 12,9$  года, 2-й группы –  $52,5 \pm 11,95$  года; средняя продолжительность заболевания –  $11,9 \pm 7,8$  и  $90,99 \pm 54,28$  мес соответственно. На фоне лечения за 24 нед отмечено высоко достоверное снижение всех оцениваемых клинических, лабораторных параметров и составных индексов активности РА в обеих группах. Через 4 нед лечения развитие эффекта отмечено у 91,8% больных 1-й группы и у 84,6% больных 2-й группы, а к 12 нед эффект отмечался практически у всех больных (99,1% в 1-й группе и 96,9% во 2-й группе). Максимальная частота НЯ на фоне терапии элафрой регистрировалась в ранние сроки: через 4 нед НЯ отмечены у 6,5% больных 1-й группы и у 9,9% больных 2-й группы без необходимости отмены препарата. При продолжении лечения частота НЯ снижалась. Отмена элафры из-за непереносимости в 1-й группе больных была в одном случае из-за диареи (через 24 нед лечения), во 2-й группе отмена из-за НЯ произведена в 6 случаях (через 12 и 24 нед лечения).

**Заключение.** Лечение лефлуномидом (элафрой) приводит к быстрому развитию эффекта при раннем и позднем РА у большинства больных и характеризуется хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; лефлуномид; эффективность; нежелательные явления.

**Для ссылки:** Чичасова НВ. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):466–473.

## EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF LEFLUNOMIDE (ELAFRA) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ACCORDING TO THE DATA OF AN OPEN-LABEL MULTICENTER STUDY Chichasova N.V.<sup>1,2</sup>

In accordance with international and Russian guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA), after its diagnosis, a synthetic disease-modifying antirheumatic drug is prescribed, among these drugs, methotrexate is anchor and, when the latter is impossible to use, leflunomide is commonly administered.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of a leflunomide generic (Elafra) during a multicenter follow-up.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 347 patients aged over 18 years who met the 2010 ACR/EULAR criteria for RA, had its duration of less and more than 2 years, signed informed consent, and followed up in 29 centers of Russia. Elafra was prescribed at a saturating dose of 100 mg for the first 3 days, then 20 mg/day. There might be a temporary two-fold reduction in the dose when adverse events (AE) occurred. The patients were examined before and 4, 12 and 24 weeks after beginning leflunomide treatment. The treatment efficiency was evaluated with DAS28 and CDAI and by the physician global assessment.

**Results and discussion.** The patients were divided into two groups: 1) 125 patients with RA of less than 2 years' duration and 2) 222 patients with RA of more than 2 years' duration. The mean age of patients in Group 1 was  $48.7 \pm 12.9$  years; that in Group 2 was  $52.5 \pm 11.95$  years; the mean disease duration was  $11.9 \pm 7.8$  and  $90.99 \pm 54.28$  months, respectively. During 24-week treatment, there was a highly significant decrease in all assessed clinical, laboratory parameters and indices of RA activity in both groups. At 4 weeks of treatment, the effect was observed in 91.8% of the patients in Group 1 and in 84.6% in Group 2, whereas at 12 weeks the effect was noted in almost all patients (99.1% and 96.9% in Groups 1 and 2, respectively). The highest rate of AE during Elafra therapy was recorded in the early periods: at 4 weeks, AE were noted in 6.5% of the patients in Group 1 and in 9.9% in Group 2, without needing to discontinue the drug. Treatment continuation decreased the rate of AE. Because of its intolerance, Elafra was discontinued due to in one case in Group 1 (diarrhea at 24 weeks of treatment) and in 6 cases in Group 2 (at 12 and 24 weeks of treatment).

**Conclusion.** Treatment with leflunomide (Elafra) leads to the rapid development of its effect in early and late RA in

most patients and is characterized by a good tolerability.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; leflunomide; efficacy; adverse reactions.

**For reference:** Chichasova NV. Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (Elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to the data of an open-label multicenter study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):466–473 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-466-473

Успехи противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА) за последние десятилетия очевидны. Оптимизация лечения основывается на концепции раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), строгого контроля за эффективностью и переносимостью терапии (стратегия «Treat to Target»), использования оптимальных доз БПВП (в частности, метотрексата – МТ), внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП тофацитиниба [1, 2]. Из классических синтетических БПВП в клинической практике наиболее часто используются два препарата: МТ и лефлуномид (ЛЕФ). МТ является препаратом, который наиболее часто используется как препарат первой линии у лиц, заболевших РА. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Ассоциации ревматологов России (АРА) именно МТ предлагается в качестве первого БПВП у больных ранним РА [1, 2]. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) и МТ, и ЛЕФ могут быть использованы в качестве препаратов первой линии при РА [3].

ЛЕФ – последний из синтетических БПВП, созданный специально для лечения РА. По своей химической структуре он является низкомолекулярным дериватом изоксазола [4]. Его противовоспалительная активность была впервые показана на экспериментальных моделях [5]. Главным механизмом лечебного действия считается торможение дигидрооротат-дегидрогеназы, являющейся основным ферментом при синтезе пиримидинов. Угнетение синтеза этого фермента приводит к торможению синтеза ДНК и РНК в фазе G1 клеточного цикла [5, 6] и, тем самым, к цитостатическому эффекту в активно делящихся клетках. Для пролиферации активированных Т-лимфоцитов синтез пиримидинов особенно важен, поэтому подавление пролиферации этих клеток является одним из главных направлений иммунодепрессивного действия ЛЕФ. В экспериментальных и клинических условиях был продемонстрирован ряд других важных биологических эффектов этого препарата – торможение миграции и хемотаксиса нейтрофилов, уменьшение продукции токсичных кислородных радикалов, угнетение тканевых металлопротеиназ и некоторых эффектов фактора некроза опухоли (ФНО).

При пероральном приеме ЛЕФ в стенке кишечника, плазме и печени почти полностью превращается в активный метаболит [7], связывающийся с белками плазмы крови. Для ЛЕФ характерна длительная элиминация с достижением равновесной концентрации ко второму месяцу приема препарата и длительный период полувыведения (14–16 дней) в связи с вторичным прохождением через печень. Выведение препарата происходит через желудочно-кишечный тракт и почки. Существует корреляция клинического эффекта препарата с его дозой и достижением равновесной плазменной концентрации [8].

J.M. Dayer и M. Cutolo [9] в своем обзоре, посвященном эффективности ЛЕФ при раннем РА, подчеркнули, что при использовании этого препарата его действие реализуется на разных уровнях воспалительного каскада (включая как антипролиферативный, так и собственно противовоспалительный эффекты) наряду с прямым ингибирующим воздействием на дифференцировку остеокластов. Авторы считают, что ЛЕФ – это относительно безопасный препарат, положительно влияющий на клинические проявления РА, функциональный статус, качество жизни больного и рентгенологическое прогрессирование заболевания. Этот эффект, по их мнению, на фоне продолжающегося назначения препарата сохраняется в течение длительного периода времени (>5 лет) без нарастания токсичности.

К настоящему времени опубликован ряд работ, демонстрирующих эффективность ЛЕФ (оригинальный препарат Арава®) в лечении РА в сравнении как с плацебо [10], так и с другими базисными препаратами [11–15], что обобщено в метаанализе [16].

Обобщенные результаты этих исследований следующие:

- Доказана эффективность монотерапии ЛЕФ при РА.
- Эффективность лечения РА ЛЕФ сопоставима с таковой МТ (в дозах до 15 мг/нед) и сульфасалазина.
- ЛЕФ отличается быстрым развитием (в течение первых 4 нед) клинического эффекта, длительным сохранением эффекта (нарастание эффективности лечения и стойкое сохранение улучшения в течение 2–5 лет) и равной эффективностью при ранних и поздних стадиях РА [17, 18].
- ЛЕФ подавляет прогрессирование деструкции в мелких суставах кистей и стоп [19–21].
- Показана эффективность комбинированного лечения РА ЛЕФ и МТ без увеличения непереносимости терапии [22–24].

К настоящему времени в России зарегистрирован ряд генериков ЛЕФ, в том числе препарат элафра (Германия; рег. № ЛП-000804 от 03.10.11). Элафра представляет собой ЛЕФ в аналогичной араве форме выпуска, но отличающийся от оригинального препарата большей стабильностью. В европейском патенте на араву сообщается, что при хранении таблеток, содержащих ЛЕФ, более 2 лет образуется 6–9% продуктов разложения. В свете современных требований к чистоте и стабильности такие препараты не соответствуют действующим правилам допуска лекарственных средств на рынок и должны быть запрещены к обращению (рекомендации ЕМЕА от 2003 г. – содержание посторонних примесей >1% является достаточным основанием для отказа в допуске препарата на рынок) [25]. Стабильность препарата должна сохраняться в течение всего срока хранения, заявленного производителем. Состав элафры запатентован в Европейском патентном бюро как изобретение, обеспечивающее улучшенную стабильность при хранении. Стаби-

лизатор – винная кислота. Проведенные исследования показали биоэквивалентность элафры оригинальному препарату (рис. 1).

Настоящее сообщение посвящено результатам открытого постмаркетингового многоцентрового исследования эффективности и переносимости препарата элафра у больных РА с длительностью заболевания менее и более 2 лет. Исследование проводилось на базе клинических больниц в условиях реальной клинической практики в течение 6 мес.

**Цель** исследования – оценить при 6-месячном проспективном наблюдении динамику показателей активности, функции больных и переносимость элафры у больных РА с длительностью заболевания менее и более 2 лет, ранее не получавших оригинальный ЛЕФ (араву).

**Материал и методы**

В исследование включались больные с достоверным (по критериям EULAR/ACR 2010 г.) диагнозом РА в возрасте  $\geq 18$  и  $\leq 75$  лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, не получавшие ГИБП. Пациенты с детородным потенциалом должны были применять адекватные меры по контролю рождаемости в период лечения. Критериями исключения были пациенты в период беременности и лактации, имеющие противопоказания к назначению ЛЕФ (активные инфекции, тяжелые нарушения функции внутренних органов – почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др., гематологические нарушения – гемоглобин  $< 90$  г/л, лейкоциты  $< 3 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $< 100 \cdot 10^9$ /л; любые имеющиеся злокачественные новообразования или предраковые состояния либо злокачественные новообразования

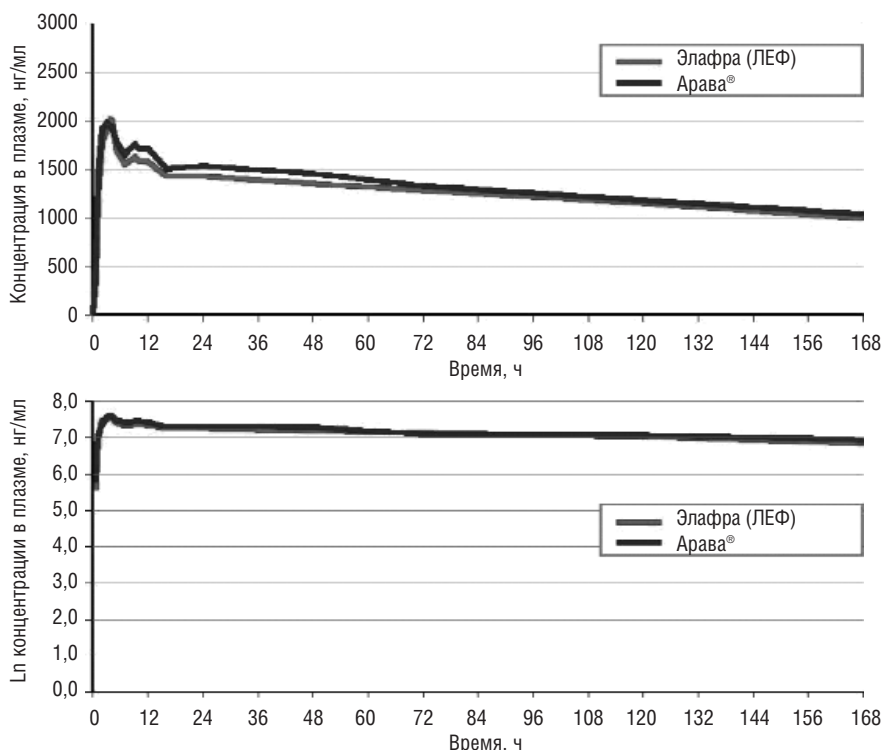
в анамнезе за 5 последних лет; алкогольная и наркотическая зависимость).

В исследовании участвовали 347 пациентов: 125 пациентов с длительностью РА  $\leq 2$  лет (группа 1) и 222 – с длительностью РА  $> 2$  лет (группа 2). Элафру назначали по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При развитии нежелательных явлений (НЯ) рекомендовалось временно уменьшить дозу до 10 мг/сут.

В 1-й группе 88 пациентов получали элафру в качестве первого БПВП, 4 пациента на ранних сроках РА получали плаквенил (6–9 мес) в дозе 200–400 мг/сут с отменой из-за неэффективности, 6 пациентов получали сульфасалазин в суточной дозе 2 г (2–16 мес) с отменой из-за неэффективности в 4 случаях и из-за НЯ – в двух, 27 пациентов получали МТ в дозе 7,5–20 мг/нед (однократный прием – 24 мес) с отменой из-за НЯ в 20 случаях, из-за неэффективности – в 6 случаях, и в одном случае МТ был отменен по организационным причинам. Преднизолон получали двое больных в дозе 10 мг/сут. Во 2-й группе ранее больные получали: плаквенил в дозе 200–400 мг/сут (1–39 мес; n=40) с отменой из-за неэффективности у 22, из-за НЯ – у 9 и по экономическим причинам – в двух случаях; сульфасалазин в суточной дозе 1,5–2 г (0,5–68 мес; n=79) с отменой из-за неэффективности в 55 случаях, из-за НЯ – в 19 и в 5 случаях – вследствие отказа пациента; два пациента получали циклоспорин А в дозе 150 мг/сут (48–72 мес) с отменой по экономическим причинам; двое – азатиоприн в дозе 50–150 мг/сут с отменой из-за отсутствия эффекта; 168 пациентов получали МТ в дозе 7,5–25 мг/нед с отменой из-за НЯ у 107 пациентов, из-за отсутствия эффекта – у 50 пациентов и в 11 случаях – вследствие отказа пациента. Глюкокортикоиды получали 58 больных преимущественно в дозе 5–10 мг/сут в пересчете на преднизолон,

единичные большие дозы коротко получали высокие дозы (20–60 мг/сут), но к моменту назначения элафры и у этих больных суточная доза не превышала 10 мг/сут. Все пациенты обеих групп получали и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в общепринятых терапевтических дозах.

Клинико-лабораторные показатели, отражающие активность РА: число болезненных суставов (ЧБС), припухших суставов (ЧПС), боль, общее состояние здоровья (ОСЗ) по оценке пациентом и врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), СОЭ, С-реактивный белок (СРБ) и составные индексы активности (DAS28 и CDAI) регистрировались до назначения элафры и через 6 мес. Через 4, 12 и 24 нед оценивалась переносимость препарата клинически и по лабораторным данным: клинический анализ крови, общий анализ мочи, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), а также эффективность терапии по оценке врача: выраженный



**Рис. 1.** Биоэквивалентность элафры оригинальному препарату, составляющая 94,8% (исследование проведено в исследовательской организации ANAPHARM, Канада)



**Таблица 1** Клинико-демографическая характеристика больных, получавших лечение элафрой

Параметры	Пациенты с длительностью РА <2 года (n=125)	Пациенты с длительностью РА >2 лет (n=222)
Мужской пол, n (%)	29 (23,2%)	32 (14,4)
Средний возраст, годы, M±SD	48,7±12,9 (min – 24; max – 74)	52,51±11,95 (min – 22; max – 70)
Средняя длительность РА, мес, M±SD	11,9±7,8 (min – 2; max – 24)	90,990±54,279 (min – 36; max – 288)
РФ+, n (%)	94 (75,2)	174 (78,4)
АЦЦП+, n (%)	102 (81,6)	159 (71,6)
Активность, n (%):		
низкая	1 (0,8)	4 (1,8)
умеренная	44 (35,2)	109 (49,1)
высокая	80 (64)	109 (49,1)
Средний DAS28, M±SD	5,567±1,068 (min – 3,12; max – 7,8)	5,89±1,12 (min – 3,5; max – 7,84)
Средний CDAI, M±SD	31,93±12,2 (min – 12,0; max – 56,0)	32,90±13,71 (min – 9,0; max – 61,0)
Стадия, n (%):		
I	51 (40,8)	15 (6,8)
II	57 (45,6)	127 (57,2)
III	17 (13,6)	72 (34,4)
IV	–	8 (3,6)
ФК, n (%):		
I	12 (9,6)	11 (4,9)
II	64 (51,2)	123 (55,4)
III	49 (39,2)	86 (38,3)
IV	–	2 (0,9)

*Примечание.* ФК – функциональный класс, DAS28 – индекс активности болезни, CDAI – клинический индекс активности.

эффект, сомнительный эффект и отсутствие эффекта. СОЭ оценивалось двумя методами (по Панченкову и по Вестергрону), уровень СРБ оценивался методом радиальной иммунодиффузии (норма <5 мг/л), ревматоидный фактор (РФ) оценивался иммуноферментным методом (норма <25 МЕ/мл) до назначения элафры и через 24 нед, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом цитофлуориметрии (норма <20 ед/мл) определялась однократно. Статистический анализ осуществляли с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Характеристика больных представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины среднего возраста, преимущественно серопозитивные по РФ и АЦЦП. Средняя длительность РА в первой группе составила 11,9±7,8 мес, во второй – 91,0±54,3 мес. В обеих группах отмечалась преимущественно умеренная и высокая активность РА, так что средние значения и DAS28, и CDAI были высокими – 5,567±1,068; 5,89±1,12 и 31,93±12,2; 32,90±13,71 соответственно. При длительности РА до 2 лет в 86,4% случаев определялись I–II стадии РА и у 17 (13,6%) больных – III. Во 2-й группе I–II стадии определены

у 64% больных, III – у 34,4% и IV – у 3,6%. Независимо от длительности РА в обеих группах преимущественно регистрировался I–II ФК (60,8 и 60,3% больных соответственно), около 40% больных к началу терапии элафрой имели III ФК и только двое больных 2-й группы имели IV ФК. Лабораторные показатели к началу терапии представлены в табл. 2.

### Результаты и обсуждение

Эффективность элафры в группе больных с длительностью РА <2 лет: 6-месячный курс лечения завершили 123 из 125 пациентов (98,4%), динамика показателей активности к началу терапии элафрой и через 6 мес представлена в табл. 3. Как видно из данных таблицы, все показатели снижались с высокой степенью достоверности различий. Среднее улучшение показателей в основном было >50%, за исключением ЧБС (48,5%) и РФ (39,9%). Через 6 мес DAS28 был оценен у 123 пациентов: у 41 пациента (34,3%) значения DAS28 соответствовали ремиссии, у 13 (10,7%) – низкой активности РА, у 58 (47,5%) – умеренной активности и у 11 (8,9%) значения DAS28 были выше 5,1. Индекс CDAI к окончанию 6-месячного лечения элафрой был оценен у 102 пациентов: ремиссия регистрировалась у 10 (9,8%) больных, низкая активность у 35 (34,2%), умерен-

**Таблица 2** Лабораторные показатели к началу терапии элафрой, M±SD

Параметры	Пациенты с длительностью РА <2 года (n=125)	Пациенты с длительностью РА >2 лет (n=222)
СОЭ, мм/ч (по Панченкову/по Вестергрону)	32,43±11,54 / 46,25±21,39	34,86±13,80 / 37,74±17,01
Hb, г/л	122,88±13,5	123,85±12,65
СРБ, мг/л	46,25±21,39	25,37±23,65
РФ, Ме/мл	97,53±88,90	126,80±165,46

ная — у 45 (44,2%) и высокая — у 12 (11,8%). Отмечается более высокий процент случаев регистрации ремиссии по индексу DAS28, чем по индексу CDAI (что отмечается и другими авторами), хотя суммарная частота регистрации ремиссии и низкой активности РА по DAS28 и CDAI составила 45 и 44% соответственно. Отмечено, что через 4 нед терапии отсутствие эффекта зарегистрировано только у 8,9% больных, а у 54,1% больных врачом эффект оценен как выраженный.

**Таблица 3** Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии элафрой в 1-й группе (длительность РА ≤ 2 лет), M±SD

Параметр	Исходно (n=125)	6 мес (n=123)	p	Процент уменьшения
ЧПС	9,8±5,3	4,27±2,78	<0,0001	52,4
ЧБС	10,9±5,2	5,62±3,82	<0,0001	48,5
Утренняя скованность, мин	130,9±101,9	46,48±32,18	<0,0001	64,5
Боль, ВАШ, мм	59,2±19,1	26,05±14,50	<0,0001	56
ОСЗ пациентом, ВАШ, мм	58,6±19,7	21,01±16,24	<0,0001	64,2
ОСЗ врачом, ВАШ, мм	55,0±17,8	18,27±15,9	<0,0001	66,8
DAS28	5,567±1,068	3,25±1,42	<0,0001	—
CDAI	31,93±12,2	12,614±7,702	<0,0001	—
СОЭ (по Панченкову), мм/ч	32,43±11,54	13,88±7,90	<0,0001	57,2
СОЭ (по Вестергрелю), мм/ч	46,25±21,39	22,60±12,30	0,0041	51,2
СРБ, мг/л	27,01±21,30	8,401±6,55	<0,0001	69
РФ, Ме/л	97,53±88,90	59,624±82,995	<0,0001	39,9

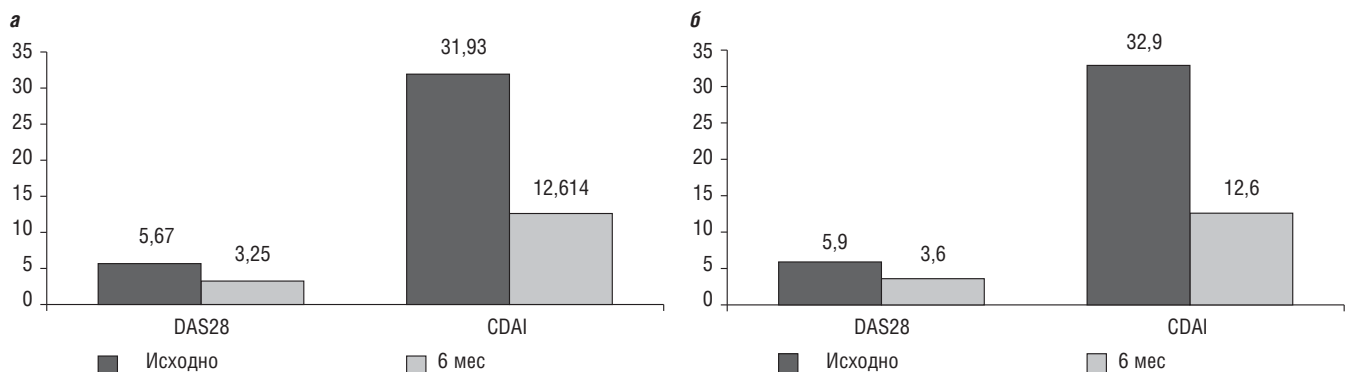
**Таблица 4** Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии элафрой во 2-й группе (длительность РА > 2 лет), M±SD

Параметр	Исходно (n=222)	6 мес (n=217)	p	Процент улучшения
ЧПС	9,81±6,55	2,0±2,7	<0,0001	79,6
ЧБС	11,29±6,33	4,6±4,9	<0,0001	51,3
Утренняя скованность, мин	116,61±109,90	51,2±61,7	<0,0001	56,1
Боль, ВАШ, мм	63,39±17,87	31,56±16,14	<0,0001	50,2
ОСЗ пациентом, ВАШ, мм	61,52±18,22	30,83±16,1	<0,0001	49,9
ОСЗ врачом, ВАШ, мм	58,09±18,19	28,4±15,1	<0,0001	51,1
DAS28	5,87±1,12	3,60±1,273	<0,0001	—
CDAI	32,90±13,71	12,593±8,46	<0,0001	—
СОЭ (по Панченкову), мм/ч	34,86±13,8	17,95±9,65	<0,0001	48,5
СОЭ (по Вестергрелю), мм/ч	37,745±17,062	21,56±12,06	<0,0001	42,9
СРБ, мг/л	25,37±23,65	10,0±11,16	<0,0001	60,6
РФ, Ме/л	126,80±165,46	65,368±101,733	<0,0001	50

Эффективность элафры в группе больных с длительностью РА > 2 лет: 6 мес терапии элафрой закончили 217 из 222 больных (97,7%), динамика показателей активности РА в этой группе приведена в табл. 4. И у больных с большей длительностью РА все показатели снизились с высокой степенью достоверности, доля улучшения по большинству показателей была 50% и более, за исключением СОЭ по Панченкову и Вестергрелю (48,5 и 42,9% соответственно). Индекс DAS28 через 6 мес терапии был оценен у 105 пациентов: ремиссия зарегистрирована у 42 (40%) больных, низкая активность — у 21 (20%), умеренная — у 38 (36,2%) и высокая — у 4 (3,8%). Индекс CDAI через 6 мес терапии был оценен у 96 пациентов: у 17 (18%) зарегистрирована ремиссия, у 46 (48,4%) — низкая активность, у 27 (28,4%) — умеренная активность и у 5 (5,3%) — высокая активность РА. Так же, как и в 1-й группе, отмечен более высокий процент регистрации ремиссии по индексу DAS28, чем по индексу CDAI, а суммарная частота регистрации ремиссии и низкой активности РА по DAS28 и CDAI составила 60 и 66,4% соответственно.

Динамика композитных индексов активности за 6 мес лечения элафрой представлена на рис. 2, а распределение степени активности РА к концу исследования в обеих группах больных, определяемой разными индексами, представлена на рис. 3.

По скорости развития эффекта элафра не отличается от оригинального аппарата. По оценке врачами общей эффективности элафры (табл. 5) можно отметить, что независимо от длительности заболевания эффект терапии регистрировался уже через 4 нед у большинства больных: у 91,8% (1-я группа) и 88,6% (2-я группа), эффект через 4 нед терапии отсутствовал у 8,2% больных 1-й группы и у 15,4% — 2-й



**Рис. 2.** Динамика DAS28 и CDAI в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных

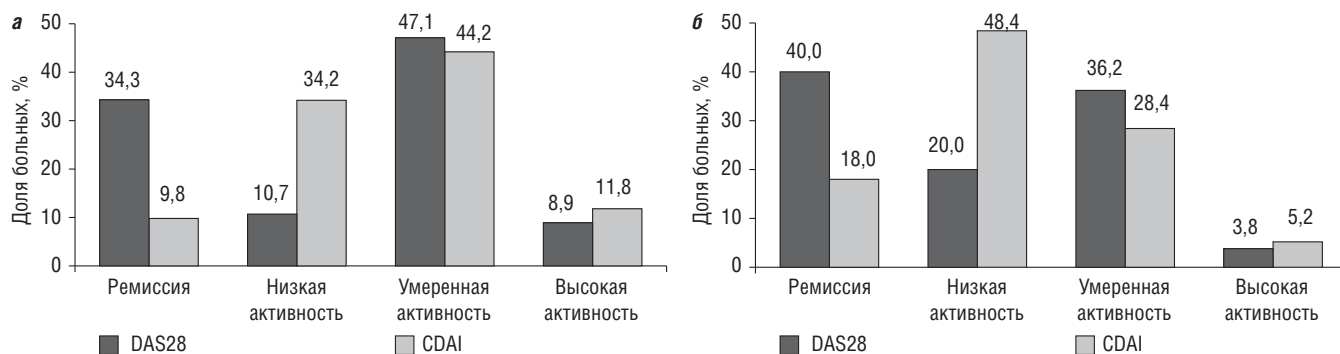


Рис. 3. Степень активности РА через 6 мес по индексам DAS28 и CDAI в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных

группы. Быстрое развитие эффекта отмечалось и на фоне оригинального препарата – аравы [26, 27]. Через 12 нед выраженный эффект чаще был зарегистрирован у больных 1-й группы – в 96,7% случаев по сравнению с больными 2-й группы – в 75,6% случаев, отсутствие эффекта на этом сроке терапии отмечалось у единичных больных – у одного больного 1-й группы и 7 больных 2-й группы. К концу исследования у большинства больных врачи отметили выраженный эффект терапии – у 96,7% больных 1-й группы и у 98,2% больных 2-й группы, а отсутствовал эффект только у одного больного 1-й группы.

Следует отметить хорошую переносимость элафры (табл. 6). Спектр НЯ не отличается от такового, описанного при применении оригинального ЛЕФ (аравы). Как видно из табл. 6, НЯ отмечались у единичных больных, чаще не приводили к отмене препарата. Максимальная частота НЯ на фоне терапии элафрой регистрировалась в ранние сроки: через 4 нед НЯ отмечены у 6,5% больных 1-й группы и у 9,9% больных 2-й группы без необходимости отмены препарата. Примерно такая же частота НЯ отмечалась в отечественных исследованиях аравы [20, 28, 29]. При продолжении лечения элафрой частота НЯ снижалась. Отмена элафры из-за непереносимости в 1-й группе больных была в одном случае из-за диареи (через 6 мес терапии), во 2-й группе отмена элафры произведена в двух случаях в связи с развитием сыпи типа крапивницы (через 12 и 24 нед лечения) и через 24 нед – еще в трех случаях: в одном случае – в связи со стойким повышением АД (до 160/110 мм рт. ст.), в одном – из-за повышенного выпадения волос и в одном – из-за тошноты в сочетании с жидким стулом до 4 раз в сутки.

В данном исследовании все больные получали насыщающую дозу ЛЕФ, что не привело к развитию НЯ, хотя в литературе есть сообщения о частом развитии симптомов непереносимости с необходимостью отмены препарата у 1/3 больных после приема 100 мг ЛЕФ в сутки [30, 31]. По данным Н. Kellner и соавт. [32] и Р.М. Балабановой и соавт. [28], как и в нашем исследовании, применение насыщающей дозы не приводило к увеличению числа НЯ.

Данное исследование, выполненное ревматологами лечебных учреждений в условиях реальной клинической практики, показало, что генерик ЛЕФ препарат элафры приводит к развитию эффекта у подавляющего числа больных независимо от длительности заболевания, хотя у больных с длительностью болезни до 2 лет выраженный

эффект терапии проявляется несколько раньше – через 12 нед, но через 24 нед частота выраженного эффекта в обеих группах больных примерно одинакова. Равнозначную эффективность оригинального ЛЕФ при различной длительности РА показывали и в РКИ [18]. Следует отметить, что при практически отсутствии пациентов, у которых врачи регистрировали через 6 мес терапии

Таблица 5 Общая эффективность терапии элафрой, n (%)

Эффект терапии	Группа 1		
	4 нед (n=122)	12 нед (n=123)	24 нед (n=123)
Выраженный	66 (54,1)	111 (90,2)	119 (96,7)
Сомнительный	46 (37,7)	11 (8,9)	3 (2,4)
Отсутствие эффекта	10 (8,2)	1 (0,9)	1 (0,9)
	Группа 2		
	4 нед (n=222)	12 нед (n=221)	24 нед (n=217)
Выраженный	89 (40)	167 (75,6)	213 (98,2)
Сомнительный	99 (44,6)	47 (21,3)	4 (1,8)
Отсутствие эффекта	34 (15,4)	7 (3,1)	–

Таблица 1 НЯ на фоне терапии элафрой

НЯ	1-я группа		
	4 нед (n=122)	12 нед (n=123)	24 нед (n=123)
Выпадение волос	3	4	1
Сыпь	1	–	–
Тошнота	2	–	1
Повышение АЛТ/АСТ	2	1	–
Диарея	–	–	1 (отмена)
Herpes labialis	–	–	1
	2-я группа		
	4 нед (n=222)	12 нед (n=221)	24 нед (n=217)
Зуд кожи	2	3	–
Повышение АД	4	7	1 (отмена)
Выпадение волос	7	4	1 (отмена)
Повышение АЛТ/АСТ	2	–	–
Тошнота	4	–	1 + жидкий стул (отмена)
Мочевая инфекция	1	–	–
Сыпь (крапивница)	2	1 (отмена)	1 (отмена)

Примечание. АД – артериальное давление.

отсутствие эффекта, по индексам DAS28 и CDAI высокая степени активность регистрировалась в 1-й группе у 8,9 и 11,8% больных (соответственно) и во 2-й группе — у 3,8 и 5,3% соответственно. По анализу индивидуальных карт больных отмечено, что при минимальных ЧПС и ЧБС в сочетании с нормальными или слабо повышенными СОЭ и уровнем СРБ (что можно расценить как относительно низкую активность болезни) некоторые больные отмечают общее состояние здоровья по ВАШ в диапазоне 40–60 мм, что и отражается на величине композитного индекса.

Переносимость элафры вполне удовлетворительная, отмена терапии из-за непереносимости произведена у одного больного 1-й группы (из 123 больных, закончивших исследование) и у 5 больных 2-й группы: у одного из 221 (0,45%) через 12 нед и у 4 из 217 (1,8%) через 24 нед.

Таким образом, можно заключить, что по скорости развития и выраженности эффекта, а также переносимости элафра не уступает оригинальному ЛЕФ по данным рандомизированных контролируемых и открытых исследований, проведенных в России.

**Автор благодарит всех участников исследования:**

1. Аношенкова О.Н. ОГАУЗ МСЧ «Строитель», Томск
2. Антонова Е.А. ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (КБ №83), Москва
3. Дегула Н.Р. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
4. Будашова Т. М. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
5. Балаева М.Н. ГП №6, Томск
6. Никитина Н.В. НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград
7. Полякова Ю.В. НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград
8. Иризеян Г.А. СКАЛ, Краснодар

9. Яковлева В.Г. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
10. Галаянт Л.В. Поликлиника №6, Владивосток
11. Иванова Л.В. Республиканский клинко-диагностический центр, Ижевск
12. Зиновьева Т.П. Консультативная поликлиника при ККБ №1, Хабаровск
13. Хохрина Т.П. ГБ №4, Киров
14. Родина М.Ю. ЛДЦ «Садко», Нижний Новгород
15. Юматова В.Н. Областная консультативно-диагностическая поликлиника, Ростов-на-Дону
16. Семагина О.В. Самарская ОКБ им. В.Д. Середякина, Самара
17. Просвириков Е.Ю. Клиника неврологии и остеопатии, Самара
18. Русак И.Э. Поликлиника №6, Самара
19. Бондаренко О.П. Поликлиника №6, Ставрополь
20. Махрова А.А. ГКБ №11, Челябинск
21. Комендантова Н.С. Консультативная поликлиника при ККБ №1, Владивосток
22. Протопопов М.С. Клиника «Будь Здоров», Казань
23. Леушина Е.А. Больница №6 «Лепсе», Киров
24. Богданович О.В. ЛДЦ «Садко», Нижний Новгород
25. Алмакаева Н.И. КДЦ «Эскулап», Пенза
26. Нам И.Ф. Саратовская ОКБ, Саратов
27. Лохова А.В. ГКБ №1, Чебоксары
28. Кунст М.А. ГБ №7, Казань
29. Ильевский И.-Д.Ю. ГБУЗ ГП №64, Москва

**Прозрачность исследования**

Исследование выполнялось при спонсорской поддержке *Rotpharm Company*. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

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

**ЛИТЕРАТУРА**

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
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
3. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:625-39. doi: 10.1002/acr.21641
4. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide — a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999;58:1137-50. doi: 10.2165/00003495-199958060-00010
5. Silva HT Jr, Morris RE. Leflunomide and malononitroamides. *Exp Opin Invest Drugs*. 1997;6(1):51-64. doi: 10.1517/13543784.6.1.51
6. Cuoto M, Sulli A, Ghiorzo P, et al. Antiinflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:297-302. doi: 10.1136/ard.62.4.297
7. Roussel H.M. Arava (leflunomide) prescribing information. Hoechst Marion Roussel Incorporated, Kansas City, USA; 1998.
8. Weber W, Harnisch L. Use of a population approach to the development of leflunomide: a new disease-modifying drug in the treatment of rheumatoid arthritis. Conference of the European Commission on European cooperation in the field of scientific and technical research; 1997 Feb 12-14; Geneva, Switzerland.
9. Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):404-12.
10. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1595-630. doi: 10.1002/art.1780381111
11. Cohen S, Weaver A, Schiff M, Strand V. Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1999;159:2542-50.
12. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353:259-66. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09403-3

13. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655-65. doi: 10.1093/rheumatology/39.6.655
14. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542-50. doi: 10.1001/archinte.159.21.2542
15. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:913-23. doi: 10.1136/ard.60.10.913
16. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of RA: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2003;30:6.
17. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1513-20. doi: 10.1002/art.11015
18. Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. Москва: МегаПро; 2010. 112 с. [Chichasova NV, Nasonov EL. *Leflunomid v lechenii revmaticheskikh zabolevaniy* [Leflunomide in the treatment of rheumatic diseases]. Moscow: MegaPro; 2010. 112 p. (In Russ.)].
19. Sharp J, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43:495-505. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<495::AID-ANR4>3.0.CO;2-U
20. Чичасова НВ, Чижова КА, Иголкина ЕВ и др. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения. Русский медицинский журнал. 2004;12(2):124-8 [Chichasova NV, Chizhova KA, Igolkina EV, et al. A new basic preparation for the treatment of rheumatoid arthritis – Arava (leflunomide): experience of many months of use. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004;12(2):124-8 (In Russ.)].
21. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology*. 2003;42:6-13. doi: 10.1093/rheumatology/keg036
22. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheum*. 2004;31:1521-31.
23. Chung C, Mallan C, Spady B, et al. Survival analysis of treatment with leflunomide, combination leflunomide/methotrexate, and infliximab for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. Pres. at 68<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Rheumatology, 2003: ABSTR. 793.
24. Та КТ, Cartwright V, Michaud K, Wolfe F. Safety data comparing combination therapy of leflunomide plus methotrexate to leflunomide alone: a five-year prospective study. Pres. at 69<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Rheumatology, 2004: Poster 288.
25. EMEA Inspections, London 17 December 2003; CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products.
26. Чичасова НВ, Бродецкая КА, Иголкина ЕВ и др. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):518-24 [Chichasova NV, Brodetskaya KA, Igolkina EV, et al. The long-term use of leflunomide (Arava preparation) in patients with active rheumatoid arthritis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;13(8):518-24 (In Russ.)].
27. Schiff HM, Strand V, Oed C, Loew-Ftied-Rich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today*. 2005;36:383-94. doi: 10.1358/dot.2000.36.6.584259
28. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):13-8 [Balabanova RM, Olyunin YuA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):13-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-703
29. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Чижова КА. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2004;20:1147-51 [Nasonov EL, Chichasova NV, Chizhova KA. Prospects for the use of leflunomide in rheumatology. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004;20:1147-51 (In Russ.)].
30. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:80-4.
31. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45. doi: 10.1136/ard.2005.044354
32. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis – results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol*. 2010;29:913-20. doi: 10.1007/s10067-010-1425-3

# Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы

Волков А.В.<sup>1</sup>, Мартынюк Т.В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а;  
<sup>3</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>15a, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552;  
<sup>3</sup>1, Ostrovitianov St., Moscow, 117997

**Контакты:** Александр Витальевич Волков;  
[sandyvik@yahoo.com](mailto:sandyvik@yahoo.com)

**Contact:** Aleksandr Volkov;  
[sandyvik@yahoo.com](mailto:sandyvik@yahoo.com)

Поступила 06.06.2018



**А.В. Волков** – зав. лабораторией инструментальной и УЗ-диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, канд. мед. наук



**Т.В. Мартынюк** – руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ кардиологии, профессор кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, докт. мед. наук

## Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Общие сведения о легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).
2. Определение и классификация легочной гипертензии (ЛГ) и ЛАГ.
3. Клиническая картина ЛАГ при системных заболеваниях соединительной ткани (ЛАГ-СтЗСТ).
4. Диагностика и дифференциальная диагностика ЛАГ-СтЗСТ.
5. Оценка риска неблагоприятного исхода ЛАГ.
6. Лечение ЛАГ-СтЗСТ.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – комплексная, мультидисциплинарная проблема современной медицины. В основе заболевания лежит поражение сосудов микроциркуляторного русла, приводящее к снижению в них кровотока, повышению легочного сосудистого сопротивления и, как исход, правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. ЛАГ также может ассоциироваться с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в частности с системной склеродермией (ССД), выступая в качестве одного из проявлений заболевания. Так же как идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-СтЗСТ является орфанным заболеванием: по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, встречаемость ЛАГ при ССД составляет 5,2%, при системной красной волчанке – 0,3%, а при смешанном заболевании соединительной ткани – 7,4%. Низкая распространенность обуславливает позднюю диагностику, что всегда ассоциируется с плохим ответом на терапию и неблагоприятным прогнозом. Цель лекции – ознакомить ревматологов с возможностями диагностики и лечения этого редкого, но прогностически неблагоприятного проявления СтЗСТ.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия; системные заболевания соединительной ткани; системная склеродермия.

**Для ссылки:** Волков АВ, Мартынюк ТВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):474-485.

## PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM Volkov A.V.<sup>1</sup>, Martynuk T.V.<sup>2,3</sup>

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complex, multidisciplinary problem of modern medicine. The basis for the disease is a microcirculatory lesion in the vessels, which leads to a decrease in their blood flow, to increased pulmonary vascular resistance and, as an outcome, right ventricular failure, and death. PAH may also be associated with systemic connective tissue diseases (SCTDs), in particular with systemic sclerosis (SS), as one of the manifestations of the disease. As well as idiopathic pulmonary hypertension, PAH-SCTDs is an orphan disease: according to the data of

the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, the incidence of PAH is 5.2% in SS, 0.3% in systemic lupus erythematosus, and 7.4% in mixed connective tissue disease. Low prevalence is responsible for late diagnosis, which is always associated with a poor therapy response and poor prognosis. The purpose of the lecture is to acquaint rheumatologists with the possibilities of diagnosis and treatment of this rare, but prognostic severe manifestation of SCTDs.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension; systemic connective tissue diseases; systemic sclerosis.

**For reference:** Volkov AV, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–485 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-474-485

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которых является повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА)  $\geq 25$  мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $> 3$  единиц Вуда, при давлении заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии. Обязательным критерием диагноза является отсутствие поражения левых отделов сердца, интерстициальных или обструктивных заболеваний легких и тромбоэмболий [1].

ЛАГ относится к орфанным болезням. Превалирует идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ), которую традиционно относят к сердечно-сосудистым заболеваниям. По эпидемиологическим данным, распространенность всей группы ЛАГ составляет 15–50 случаев заболевания на 1 млн населения. Распространенность ИЛГ составляет не более 6 человек на 1 млн, а заболеваемость — 1–2 новых случая на 1 млн населения в год [1, 2]. ЛАГ также может ассоциироваться с системными заболеваниями соединительной ткани (СтЗСТ), в частности с системной склеродермией (ССД), будучи одним из ее проявлений.

Прогноз пациентов с ЛАГ-ССД существенно хуже как при естественном течении, так и при использовании современных методов терапии [3]. Годичная выживаемость при ЛАГ-ССД составляет 82%, в то время как при ИЛГ — 93% [4], причины этих различий до сих пор остаются предметом дискуссий, что требует более пристального и тщательного изучения данной проблемы.

В основе объединения столь разнородных по этиологии заболеваний в одну группу ЛАГ лежит общность патогенеза, несмотря на имеющиеся различия в клинической картине и прогнозе.

**Определение и классификация.** Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение СрДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. при инвазивной оценке и является распространенным синдромом в клинической практике внутренних болезней [2].

В патогенезе ЛГ выделяют четыре патофизиологических феномена:

- 1) вазоконстрикция;
- 2) редукция легочного сосудистого русла;
- 3) снижение эластичности легочных сосудов;
- 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток) [5, 6].

Дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами играет ключевую роль в развитии ЛГ любого генеза [7, 8]. Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секретия вазоактивных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием также способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя легочное сосудистое русло из обычного антикоагулянтного состояния в прокоагулянтное за счет продукции про-

стакилина и ингибитора тканевого активатора плазминогена. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [5, 6]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток — фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [5, 6].

Согласно современной классификации ЛГ включает себя пять основных групп с общими клиническими и патофизиологическими особенностями: группа 1 — ЛАГ; группа 2 — ЛГ, связанная с поражением левых отделов сердца; группа 3 — ЛГ, обусловленная заболеваниями легких; группа 4 — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ); группа 5 — различные варианты ЛГ с неясными механизмами [2].

#### Классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013)

##### 1. ЛАГ

- 1.1. Идиопатическая
- 1.2. Семейная
  - 1.2.1. Мутация *BMPT2*
  - 1.2.2. Другие мутации
- 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами
- 1.4. Ассоциированная с:
  - 1.4.1. СтЗСТ
  - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
  - 1.4.3. Портальной гипертензией
  - 1.4.4. Врожденными пороками сердца
  - 1.4.5. Шистосомозом

##### 1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз:

- 1'.1. Идиопатическая
- 1'.2. Семейная
  - 1'.2.1. Мутация *EIF2AK4*
  - 1'.2.2. Другие мутации
- 1'.3. Индуцированная лекарственными препаратами, токсинами и радиацией
- 1'.4. Ассоциированная с:
  - 1'.4.1. СтЗСТ
  - 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией

##### 1''. Персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
3. ЛГ вследствие поражения легких и/или гипоксии
4. ХТЭЛГ и другие обструкции легочной артерии
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами.

В зависимости от уровня ДЗЛА ЛГ подразделяется на прекапиллярный (ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст.) или посткапиллярный варианты (ДЗЛА  $> 15$  мм рт. ст.) [2]. Прекапиллярная ЛГ развивается при поражении сосудистого русла легких, когда патофизиологические процессы приводят к повыше-

нию ЛСС. В отличие от этого, посткапиллярная ЛГ развивается из-за пассивной передачи повышенного ДЗЛА без обязательного увеличения ЛСС. В зависимости от механизмов развития клинические группы из классификации ЛГ могут быть отнесены к различным гемодинамическим субтипам (табл. 1).

Для клинической оценки выраженности заболевания используется классификация ЛАГ по функциональным классам (ФК), являющаяся адаптированной классификацией сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

**Клиническая картина.** Необходимо отметить, что симптомы ЛАГ неспецифичны и могут имитировать различные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Среди первых симптомов ЛАГ-СтЗСТ наиболее частым является одышка: она возникает в подавляющем большинстве случаев (94%) при ЛАГ-ССД и в 73% случаев при ИЛГ. Обмороки в дебюте заболевания встречаются преимущественно у пациентов с ИЛГ (13%). Реже у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ заболевание начинается с кровохарканья, болей в грудной клетке, общей слабости, кашля и головокружения [9]. Внедрение в широкую практику диагностических алгоритмов у пациентов с СтЗСТ позволяет диагностировать ЛАГ на доклиническом этапе, когда симптомов ЛГ еще нет.

Проявления развернутой стадии заболевания, как и признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), такие как одышка, отеки, боль в грудной клетке, сердцебиение, гепатомегалия, прекардиальная пульсация, пульсация яремных вен и др., наблюдаются с такой же частотой, как и при других формах ЛАГ. Чаще у пациентов с ЛАГ-ССД обнаруживалось снижение массы тела по сравнению с исходным. Анасарка, так же как и выраженная гипотензия, встречается на финальных стадиях заболевания и при IV ФК [9].

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** Золотым стандартом диагностики ЛАГ является катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии. Эхокардиография (ЭхоКГ) и другие неинвазивные методы являются скрининговыми и не могут использоваться при постановке диагноза.

При исследовании центральной гемодинамики обнаружен ряд особенностей у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ.

Показатели систолического давления в правом желудочке и легочной артерии в большинстве случаев значительно ниже, а диастолического – выше, чем при ИЛГ. Этот феномен, при сходных анатомических изменениях правых отделов сердца, позволяет заключить, что у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ снижена способность к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении ЛСС. Эта дезадаптация, механизмы которой пока не объяснены, может отчасти быть результатом воспаления и фиброза, на что указывают результаты эндомикардиальных биопсий у пациентов с ССД [10], значительно различающихся при ИЛГ и субклиническом атеросклерозе. При терминальной ЛАГ СрДЛА может уменьшиться вследствие снижения СВ [11]. Это позволяет предположить, что более низкое СрДЛА у пациентов с ЛАГ-ССД связано с более тяжелой правожелудочковой дисфункцией по сравнению с пациентами с ИЛГ, что оказывает влияние на выживаемость.

Уровень гемоглобина при ЛАГ-СтЗСТ обычно ниже, чем у пациентов с ИЛГ и с ЛАГ на фоне врожденных пороков. Необходимо помнить, что полицитемия при ЛГ является компенсаторной и снижение гемоглобина <120 г/л может оказывать существенное влияние на развитие симптомов и выраженность дыхательной недостаточности. Истинный железодефицит сложно определить у больных хроническими заболеваниями, такими как ЛАГ, с использованием стандартных лабораторных технологий из-за наличия персистирующего воспаления. Обсуждается влияние уровня железа на выживаемость пациентов с ЛАГ, однако результаты этого исследования не следует без наличия дополнительных данных экстраполировать на нашу когорту больных ЛАГ [12].

Сердечная недостаточность с перегрузкой малого и большого кругов кровообращения и снижением перфузии лежит в основе печеночной дисфункции, наблюдаемой у пациентов с ЛАГ [13]. У пациентов с ИЛГ повышенный уровень билирубина ассоциирован с увеличением уровня щелочной фосфатазы и общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Гипербилирубинемия – это мощный, доступный, легко воспроизводимый маркер тяжелой правожелудочковой недостаточности и неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛАГ. Повышение уровня  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП) у пациентов с ЛАГ-ССД может быть связано и с сопутствующим билиарным поражением. Белок-синтезирующая функция печени (уровень альбумина) также может быть снижена [14].

Имеются определенные особенности метаболизма биомаркеров при ЛАГ-СтЗСТ, что, по-видимому, отражает патогенетические особенности, не изученные до настоящего времени. Ишемия легочной ткани вносит ключевой вклад в повышение уровня мочевой кислоты (МК), увеличиваясь пропорционально тяжести гипоксии у пациентов с ЛАГ, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и обструктивным апноэ [15]. Тканевая ишемия вызывает достоверное снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ)

**Таблица 1** Гемодинамическая классификация ЛГ

Определение	Характеристики	Клиническая группа
ЛГ	СрДЛА $\geq 25$ мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	СрДЛА $\geq 25$ мм рт. ст. ДЗЛА $\leq 15$ мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами возникновения
Посткапиллярная ЛГ	СрДЛА $\geq 25$ мм рт. ст. ДЗЛА $> 15$ мм рт. ст. СВ в норме или снижен	2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца 5. ЛГ с неясными или многофакторными механизмами возникновения
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД $< 7$ мм рт. ст. ЛСС $< 3$ единиц Вуда	
Сочетанная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДГД $\geq 7$ мм рт. ст. ЛСС $> 3$ единиц Вуда	

**Примечание.** СВ – сердечный выброс, ДГД – диастолический градиент давления.



и активирует деградацию пуриновых нуклеотидов до МК, приводя к гиперпродукции уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре. Уровень МК прямо коррелирует с ЛСС и обратно с СВ и уменьшается при назначении простаноидов. Среди неинвазивных маркеров прогноза сывороточный уровень МК независимо связан со смертностью пациентов с ИЛГ [15]. У пациентов с ХСН сывороточный уровень МК коррелирует с концентрацией интерлейкина 6, растворимых рецепторов фактора некроза опухоли, растворимых молекул межклеточной адгезии, E-селектина. Уровень МК при ХСН не зависит от дозы применяемых диуретиков, возраста, индекса массы тела (ИМТ), употребления алкоголя, сывороточного уровня креатинина, плазменного уровня инсулина и глюкозы, инсулинорезистентности [16].

Обращает на себя внимание более высокий уровень МК у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ, зависящий от стадии заболевания. Повышение концентрации МК, как наиболее ранний лабораторный признак ЛАГ-ССД, используют в диагностических скрининговых алгоритмах [17].

Концентрация NT-proBNP — основного маркера ХСН, широко используемого в кардиологии, при ИЛГ и ЛАГ при врожденных пороках сердца имеет тенденцию к более высоким значениям, чем при ЛАГ-СтЗСТ [18].

СОЭ у большинства обследованных пациентов находится в пределах нормы, ее повышение может быть связано с наличием сопутствующих заболеваний. Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ЛАГ-ССД достоверно выше, чем при ИЛГ, однако превышение нормальных значений не характерно [9].

Выявление особенностей клинической картины и течения ЛАГ — лишь часть решения проблемы улучшения выживаемости пациентов. Второй важной составляющей являются особенности самого СтЗСТ, ассоциирующегося с ССД, что дало возможность выделить «склеродермический фенотип» ЛАГ, или тот набор симптомов и синдромов, возможно, связанных между собой иммуногенетически, патогенез которых приводит к развитию ЛАГ, являющейся финалом заболевания.

Результаты исследований, проведенных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показали, что длительность заболевания свыше 12 лет, наличие телеангиэктазий, наличие в сыворотке крови антицентромерных антител (АЦА), повышение уровня МК в сыворотке крови >340 мкмоль/л и отсутствие антител Scl-70 увеличивает риск развития ЛАГ в 6,8 раза [19].

Этот факт необходимо использовать для выделения группы пациентов с ССД, у которых применение неинвазивных инструментальных методов диагностики должно быть регулярным, в то время как у других пациентов с ССД такое обследование проводится лишь при наличии показаний.

Подавляющее большинство пациентов имеют минимальные кожные изменения, ограничивающиеся пальцами кистей (лимитированная ССД), или не имеют их вовсе. Изменения кожи по типу отека или атрофии в большей степени ассоциируются с ЛАГ, чем диффузное поражение. Тем не менее в части работ среди пациентов с ЛАГ имеется весома доля больных с диффузной клинической формой [20]. Вероятно, причиной подобного несоответствия является включение в исследование пациентов с интерстициальным поражением легких

(ИПЛ), так как известно, что это висцеральное проявление ССД более характерно для диффузной клинической формы [21]. Широко распространенное заблуждение, сохраняющее по сей день свою актуальность, состоит в ложной уверенности в том, что наличие легочного фиброза минимальной и средней выраженности не исключает диагноз ЛАГ. Это утверждение, помимо классификационной путаницы, приводит к курьезным результатам, взаимоисключающим друг друга. Так, в двух работах [20, 22] фактором, ассоциированным с выявлением ЛАГ у пациентов с ССД, явилось ИЗЛ, что категорически противоречит определению заболевания.

Особым вариантом ССД, ассоциирующимся с ЛАГ, является висцеральная форма ССД. Еще в середине прошлого века основатели отечественной ревматологии Е.М. Тарев, В.А. Насонова и Н.Г. Гусева описали этот вариант ССД в книге Е.М. Тареева «Коллагенозы» [23], в которой уже тогда было высказано предположение о возможности выделения так называемых «моноорганных склеродермических висцеритов», в то время по большей части — ИЗЛ. Этот клинический вариант ССД «как бы подчеркивает известный антагонизм или, во всяком случае, отсутствие параллелизма между выраженностью висцеральных и “периферических” проявлений болезни» [23], что можно экстраполировать и на субтип ЛАГ-ССД в целом.

Другое клиническое проявление ССД, очень часто выявляемое у больных ЛАГ, — телеангиэктазии [24]. Клинический симптом, которому ранее уделялось достаточно мало внимания, в последние годы показал свою значимость в диагностике и оценке прогноза. Телеангиэктазии являются высокочувствительным фактором, ассоциирующимся с ССД при ЛАГ, а некоторые авторы признают их прогностическую значимость [25]. В 2013 г. телеангиэктазии включены в классификационные критерии ССД [26], что существенным образом способствовало увеличению ее выявляемости у некоторых больных ЛАГ.

Антинуклеарные антитела (АНА) также вносят свой вклад в формирование фенотипов ССД. Как известно, «ЛАГ-специфичностью» обладают АЦА, и, как показало большинство исследований, их выявляемость приближается к 90%. Такая иммунологическая специфичность ставит вопрос о возможности существования не только «фенотипа», но и ЛАГ-специфического генотипа, что вызывает интерес исследователей к этой проблеме [27, 28], однако этот вопрос в настоящее время остается открытым.

АЦА, относящиеся к склеродермоспецифическим АНА, входят в набор классификационных критериев ССД [26], что оказывает существенное подспорье в диагностике этого заболевания.

Необходимо отметить, что классификационные критерии ССД 2013 г. явились существенным прорывом в ее диагностике [26]. Первое и самое главное их преимущество заключается в возможности верификации диагноза у пациентов с ранней ССД и в отсутствии изменений кожи, что актуально для когорты больных ЛАГ. Второй особенностью этих критериев является включение в них ЛАГ как диагностического признака ССД, что послужило формальным признанием его как второй по частоте причины летального исхода среди пациентов с ССД в общей когорте [29].

Таким образом, ЛАГ-ССД – уникальный фенотип, сочетающий проявления ССД и ЛАГ, патогенетические механизмы которого модифицируют течение этих состояний.

В основе ЛАГ-ассоциированного фенотипа ССД лежит особенность аутоиммунитета с превалированием синтеза АЦА и низкой выявляемостью Scl-70 антител. Отсутствие кожных изменений и скудность «склеродермической» симптоматики в ряде случаев позволяют говорить о ЛАГ-ССД как о «моноорганном склеродермическом висцерите». Высокая ассоциация АЦА и ЛАГ диктует целесообразность их использования кардиологами для улучшения выявляемости ССД, в том числе без классических кожных проявлений.

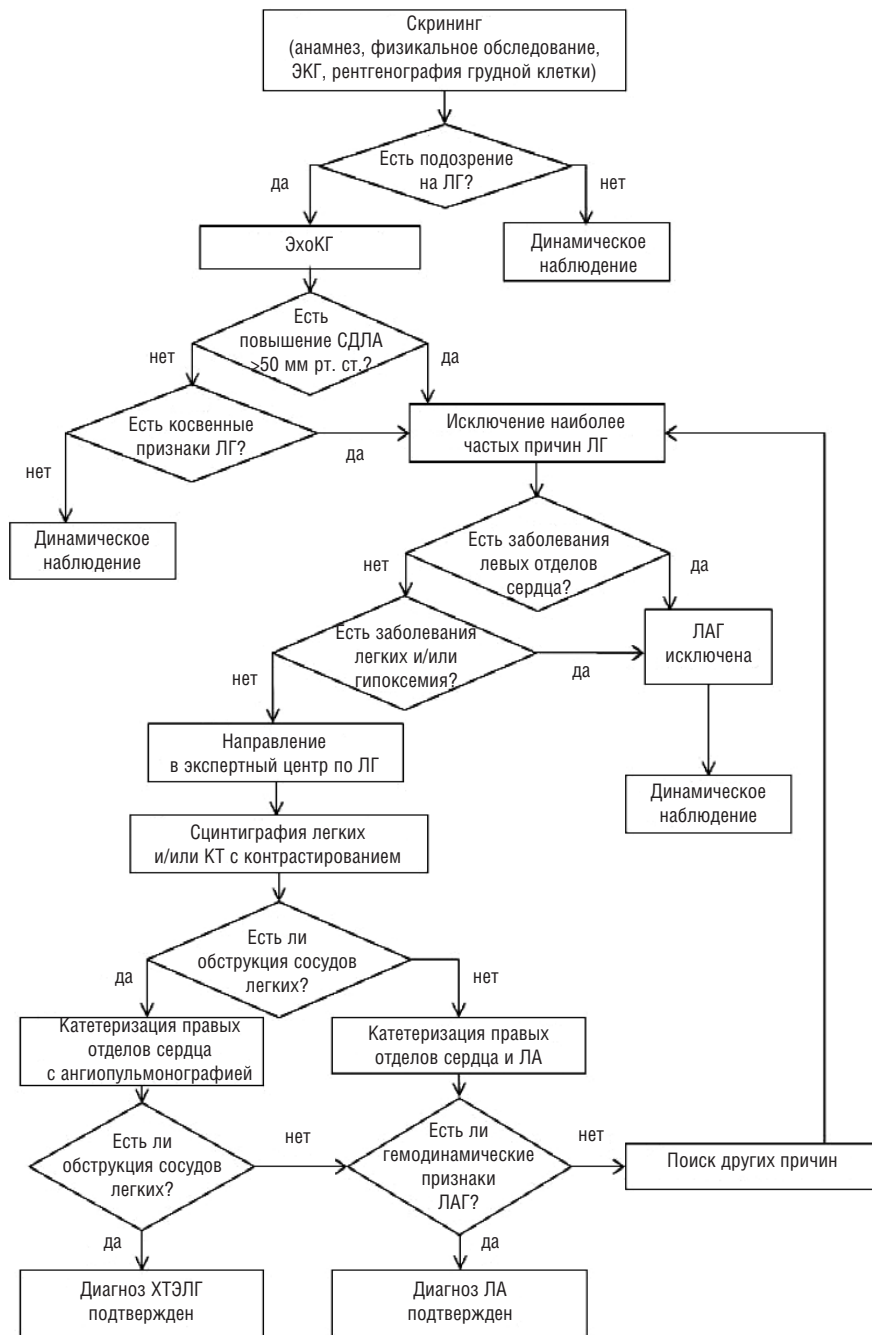
Небольшая распространенность ЛАГ при других СтЗСТ не позволила сформулировать особенности ассоциированных форм заболевания. Известно, что, несмотря на идентичность клинических, лабораторных и гемодинамических изменений, выживаемость при ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой (ЛАГ-СКВ) и смешанным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ) существенно превышает таковую при ЛАГ-ССД. Так, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с ЛАГ-ССД составила 92,4; 80,9; 77,2 и 61,9%, с ЛАГ-СЗСТ – 100; 83,3; 83,3 и 83,3% соответственно. Среди пациентов с ЛАГ-СКВ за время наблюдения летальных исходов не было.

У пациентов с клинической симптоматикой и/или наличием факторов риска необходимо проводить дифференциально-диагностический поиск, как и при других вариантах ЛАГ (рис. 1). Необходимо помнить, что ЛАГ является диагнозом-исключением и подтверждается катетеризацией правых отделов сердца и легочной артерии [30].

**Оценка риска неблагоприятного исхода.** К факторам, влияющим на прогноз пациентов с ЛАГ, относятся ФК, наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, толерантность к физическим нагрузкам, дистанция в 6-минутном тесте ходьбы (6МТХ), уровень пикового потребления кислорода ( $VO_2$ ), некоторые эхокардиографические (наличие перикардального выпота, площадь правого предсердия – ПП) и гемодинамические параметры (давление в ПП, СВ, смешанная венозная сатурация –  $SvO_2$ ), а также уровни биомаркеров (МК, уровень натрийуретического пептида – BNP, тропонина, норадреналина, эндотелина-1) [2, 30]. Все они были стратифицированы в зависимости от уровня риска и представлены в табл. 2.

**Лечение ЛАГ-СтЗСТ.** ЛГ является серьезным хроническим заболеванием, имеющим неблагоприятный прогноз; целесообразно рекомендовать пациентам рациональную ежедневную активность. Для всех больных важны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения заболевания. Современная концепция терапии представлена на рис. 2.

**Общие меры.** Рекомендовано избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, обмороки, боли в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после



**Рис. 1.** Диагностический алгоритм ЛАГ-СтЗСТ. ЭКГ – электрокардиография, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии по данным ЭхоКГ, ЛА – легочная артерия, КТ – компьютерная томография

еды, при неблагоприятном температурном режиме. Рекомендована эпидуральная анестезия в качестве метода выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛАГ. Пациенткам с ЛАГ необходимо применять методы контрацепции, поскольку наступление беременности противопоказано в связи с возможной декомпенсацией и развитием летального исхода. Для профилактики респираторных инфекций необходимо проведение вакцинации.

**Медикаментозное лечение.** Выделяют два компонента лекарственной терапии у больных ЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ5) [2, 30].

**Поддерживающая терапия.** Рекомендовано назначение мочегонных препаратов во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка у больных ЛГ. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого уменьшения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сут, этакриновая кислота 50–100 мг/сут, торасемид 5–20 мг/сут. Целесообразно их сочетание с антагонистами альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 20 мг. Во всех случаях назначения диуретиков рекомендовано тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [2, 30, 31].

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне заболевания легких (ХОБЛ, ИПЛ и др.) на протяжении не менее 15 ч в сутки для достижения парциального давления кислорода в артериальной крови >8 кПа. Важно постоянно поддерживать сатурацию кислорода на уровне 90% и выше. В амбулаторных условиях оксигенотерапия рекомендуется для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке. Назначение оксигенотерапии пациентам с ЛАГ оправданно лишь в случаях развития дыхательной недостаточности и гипоксемии [2, 30].

Таблица 2 Оценка риска ЛАГ

Факторы, определяющие прогноз*	Низкий риск (<5%)	Средний риск (5–10%)	Высокий риск (>10%)
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Эпизодически <sup>б</sup>	Повторные <sup>б</sup>
ФК по классификации ВОЗ	I, II	III	IV
Т6МХ	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой	Пиковое VO <sub>2</sub> >15 мл/мин/кг (>65% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> угол <36	Пиковое VO <sub>2</sub> 11–15 мл/мин/кг (35–65% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> угол 36–44,9	Пиковое VO <sub>2</sub> <11 мл/мин/кг (< 35% пред.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥45
Уровень NT-proBNP в плазме	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
Результаты инструментальных исследований (ЭхоКГ)	Площадь ПП <18 см <sup>2</sup> Отсутствие перикардального выпота	Площадь ПП 18–26 см <sup>2</sup> Отсутствие или минимальный перикардальный выпот	Площадь ПП >26 см <sup>2</sup> Перикардальный выпот
Гемодинамические параметры	ДПП <8 мм рт. ст. СИ ≥2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	ДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

**Примечания.** \*Расчетная 1-летняя смертность; <sup>б</sup>эпизодические обмороки во время активной или тяжелой физической нагрузки, или эпизод ортостатического обморока у стабильного в остальном пациента; <sup>в</sup>повторные эпизоды обмороков, даже при небольшой или регулярной физической нагрузке. ДПП – давление в ПП, СИ – сердечный индекс, SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови кислородом, VO<sub>2</sub> – потребление кислорода, VE – минутная вентиляция, VCO<sub>2</sub> – продукция углекислого газа.

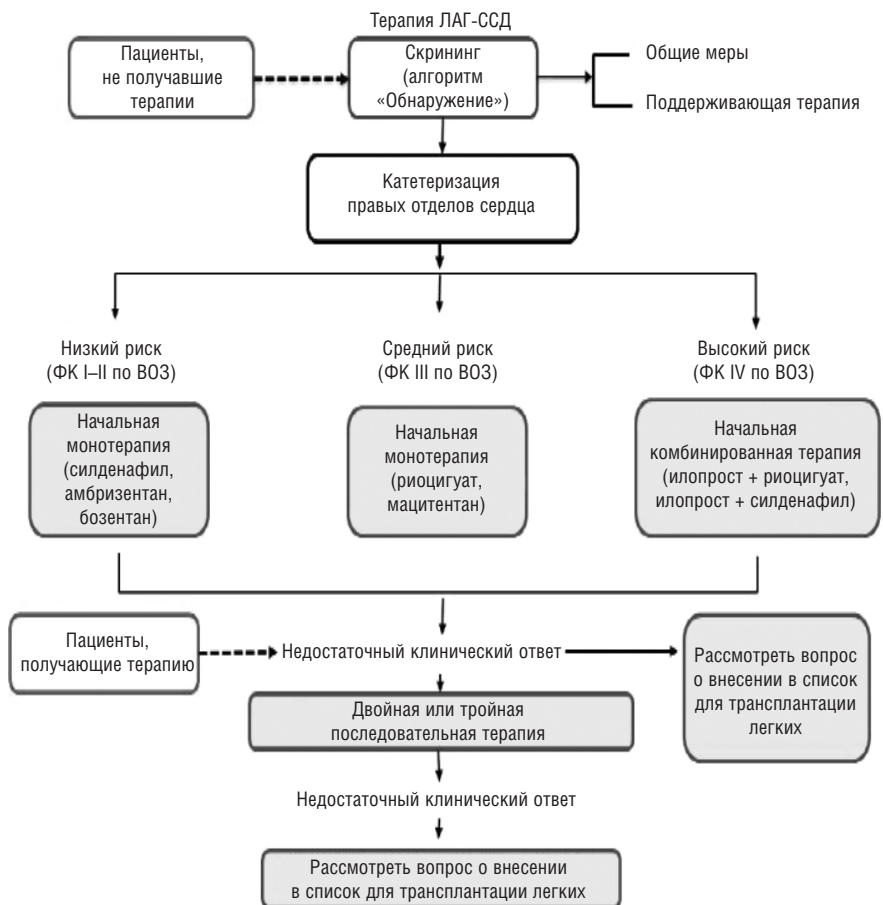


Рис. 2. Терапия ЛАГ-СтЗСТ

Назначение сердечных гликозидов (дигоксина 0,25 мг/сут) рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях у больных ЛГ. В остальных случаях их применение не оправдано.

Также не оправдано при ЛАГ-СтЗСТ применение антикоагулянтов. Их назначение осуществляется только при наличии основных показаний (тромбозы) [32].

Добутамин, как и другие инотропные препараты, у больных с ЛГ рекомендован при IV ФК и в терминальной стадии заболевания в качестве инотропной поддержки [2, 30, 31].

Рекомендовано лечение анемии / дефицита железа у больных ЛГ [2, 30].

Не целесообразно назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина,  $\beta$ -адреноблокаторов, ивабрадина больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии [2, 30].

**Специфическая терапия.** Антагонисты кальция не назначаются пациентам с ЛАГ-СтЗСТ в качестве специфического лечения, поскольку отсутствуют доказательства их влияния на легочную циркуляцию у данной группы пациентов [2].

**Простаноиды** – это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты.

Простаглицин (простагландин I<sub>2</sub>) – мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов: антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, – которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [33]. Из класса аналогов простаноидов, обладающих подобными фармакокинетическими характеристиками и фармакодинамическими эффектами, в нашей стране зарегистрирован единственный препарат – ингаляционный илопрост.

Илопрост – химически стабильный аналог простаглицина в аэрозольной форме для проведения ингаляций – применяется у больных ЛГ в виде моно- и комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ различной этиологии и неоперабельными формами ХТЭЛГ с III–IV ФК (NYHA) [34]. Ингаляции илопроста/плацебо проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию в течение дня (в среднем 30 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, влиял на ЛСС, частоту клинических событий [34].

Илопрост в ингаляционной форме рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛГ: ИЛГ, наследу-

емой ЛАГ, ЛАГ вследствие СтЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ (табл. 3) [2, 30, 34].

**Антагонисты рецепторов эндотелина.** Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Активация системы эндотелина у больных ЛАГ, реализующаяся через два типа его рецепторов: А (ЭТА) и В (ЭТВ), – показана при оценке его плазменных и тканевых концентраций. Это является обоснованием для применения APЭ, блокирующих ЭТА или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [35]. Показано, что, несмотря на различия в активности к различным рецепторам, эффективность двойных и селективных APЭ у больных с ЛАГ сопоставима.

Амбризентан – несульфонамидный APЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат изучался в пилотном и двух плацебоконтролируемых исследованиях. В двух 12-недельных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) оценивалась эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5 или 5 мг в ARIES-1; 5 или 10 мг в ARIES-2 [36, 37]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СтЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей лиц с ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корректированный прирост в 6MTX к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил соответственно +31 м (p=0,008) и +51 м (p=0,001) в группах лечения 5 и 10 мг; в ARIES-2 +32 м (p=0,02) и +59 м (p=0,001) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана. У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение в 6MTX составило +39 м по сравнению с исходной. В трех группах различных дозовых режимов терапии прирост в 6MTX варьировал от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В РКИ ARIES-1/2 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо [36, 37]. Субанализ в группе пациентов с ЛАГ-СтЗСТ в исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 не проводился.

Амбризентан рекомендован для лечения больных ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов (см. табл. 3) [2, 30].

Бозентан – APЭ, блокирующий оба типа рецепторов, – оценивался при ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ, синдром Эйзенменгера) в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2). Он продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам

Таблица 3 Начальная монотерапия ЛАГ

Группа препаратов	Препарат	Класс и уровень доказательности					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C
иФДЭ5	Силденафил	I	A	I	A	II	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C
Аналоги простаглицина	Ингаляционный илопрост	-	-	I	B	IIb	C

и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ II ФК в сравнении с плацебо [38–41].

Бозентан рекомендован больным ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ, синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физических нагрузок и замедления прогрессирования заболевания (см. табл. 3) [2, 30, 38].

Бозентан был первым препаратом для лечения ЛАГ, зарегистрированным для пациентов с ССД. При оценке долгосрочного прогноза на фоне терапии бозентаном было показано существенное улучшение выживаемости и увеличение времени до клинического ухудшения по сравнению с больными, не получавшими специфическую терапию. Пероральная форма бозентана имела существенное преимущество в способе введения по сравнению с внутривенными вариантами лечения и подтвержденную эффективность в монотерапии, однако она различалась в зависимости от этиологии ЛАГ [42]. Именно при использовании бозентана была обнаружена тенденция к достоверно более низкой выживаемости у пациентов с ССД. Несмотря на кажущиеся оптимистичными данные о выживаемости, в том числе и на нашем опыте, при средней длительности наблюдения  $45,4 \pm 26,3$  мес, 25% пациентов умерли. В первую очередь, это были тяжелые пациенты, преимущественно IV ФК со значительно меньшей исходной дистанцией 6МТХ и более худшими гемодинамическими показателями. Ответ на 16-недельную терапию у них был менее адекватным, о чем свидетельствовала близкая к достоверной разница в снижении ЛСС в процессе лечения. Также обращает на себя внимание то, что, помимо гендерного диморфизма (из 18 пациентов с ССД только двое были мужчинами), мужской пол пациентов, так же как и при ССД [43], является фактором риска неблагоприятного прогноза – оба пациента-мужчины умерли [44].

Мацитентан – двойной АРЭ, который изучался в длительном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании SERAPHIN для оценки влияния терапии на прогрессирование заболевания и смертность больных ЛАГ. 742 больных, имеющих ИЛГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СтЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС, системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг ( $n=250$ ), или 10 мг ( $n=242$ ), или плацебо ( $n=250$ ) один раз в сутки в течение примерно 100 нед [45]. Комбинированной первичной конечной точкой явился период до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия) или наступления летального исхода. Прогрессирование ЛАГ регистрировалось при наличии трех критериев – снижения 6МТХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в двух тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшения клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации ПЖ без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребности в дополнительной терапии.

Применение мацитентана в дозах 3 мг [относительный риск (ОР) 0,70; 97,5% доверительный интервал (ДИ) 0,52–0,96;  $p=0,01$ ] и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76;  $p=0,001$ ) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [45]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию иФДЭ5, пероральными или ингаляционными простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо 6МТХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг (эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо; 97,5% ДИ 2,7–3,4;  $p=0,01$ ) и +12,5 м при назначении 10 мг (эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо; 97,5% ДИ 3,2–40,8;  $p=0,008$ ). ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ( $p=0,04$ ) и 22% – в группе 10 мг ( $p=0,006$ ). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение СИ.

Необходимо отметить, что в исследовании SERAPHIN впервые было обнаружено практически равнозначное снижение рисков наступления неблагоприятного исхода у пациентов с ИЛГ и ЛАС-ССД [45].

Мацитентан рекомендован для применения у больных ЛАГ различной этиологии с целью предотвращения прогрессирования болезни и улучшения выживаемости (см. табл. 3) [2, 30, 45].

*Ингибиторы фосфодиестеразы типа 5.* ИФДЭ5 предотвращают деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO/цГМФ и вызывает снижение ЛСС и перегрузки правого желудочка [1, 7, 8].

Силденафил – селективный иФДЭ5 для перорального назначения. В 4 РКИ у больных ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/или гемодинамики [46].

Силденафил рекомендован при ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок (см. табл. 2) [2, 30]. Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. В РКИ SUPER-1 у 278 больных ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, к 12-й неделе отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [46]. Разницы в результатах лечения при сравнительной оценке разнородных групп лечения от 20 до 80 мг 3 раза в сутки не отмечалось. При гемодинамическом исследовании к 12-й неделе терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение СрДЛА и ЛСС. Доля больных с улучшением ФК как минимум на один класс была выше в каждой группе лечения силденафилом по сравнению с плацебо [46]. Не было различий между группами силденафила и по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ. Побочные эффекты выражены незначительно и вызваны вазодилатацией (головная боль, приливы, кровохарканье).

Статистический анализ подгруппы пациентов с ЛАГ-СтЗСТ также показал существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, ФК, гемодинамических показателей, а также хорошую переносимость

[47]. Сопоставление выживаемости двух разных по этиологии вариантов ЛАГ проводился и в исследовании SUPER-2 [48]. Анализ 3-летней выживаемости в субгруппах ЛАГ-СтЗСТ и ИЛГ показал ее снижение в первой группе по сравнению со второй (72% vs. 81%). Также было отмечено, что на выживаемость влияла исходная дистанция 6МТХ: пациенты, прошедшие >325 м до начала терапии, имели лучшую 3-летнюю выживаемость, чем прошедшие <325 м (84 и 70% соответственно). Однако экстраполяция результатов этого исследования на реальную действительность сложна, поскольку пациенты на этапе открытого исследования принимали максимальную дозу силденафила, примененную в исследованиях SUPER, – 240 мг/сут.

**Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы.** Риоцигуат и ФДЭ5 оказывают влияние на путь NO – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, в то время как стимуляторы рГЦ повышают продукцию цГМФ [1, 7, 8, 49]. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO–рГЦ–цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [2, 49].

В 12-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ PATENT-1 была показана эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных с ЛАГ (ИЛГ, семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, ВПС, портальной гипертензией с циррозом печени, приемом аноректиков или амфетамина). Препарат в дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки улучшал клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК, увеличивал время до развития клинического ухудшения. К 12-й неделе 6МТХ увеличился на 30 м от исходных значений в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и снизился в среднем на 6 м в группе плацебо (p<0,001). Улучшение 6МТХ к 12-й неделе лечения достигалось и у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию [49, 50]. Величина ЛСС в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг снизилась на 223 дин/с/см<sup>5</sup>, а в группе плацебо снизилась на 9 дин/с/см<sup>5</sup> (p<0,001). Статистически значимы при назначении риоцигуата в сравнении с плацебо

были изменения гемодинамических показателей – СрДЛА и СВ, а также NT-проBNP, ФК, степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ [49]. По данным исследования PATENT-2, риоцигуат позволил достичь 93% выживаемости через 2 года исследования, при этом у 79% пациентов не наблюдалось клинического ухудшения. Нужно отметить, что эти показатели были схожими в группах ИЛГ, ЛАГ-СтЗСТ и ЛАГ-ССД [50].

Риоцигуат рекомендован для улучшения переносимости физических нагрузок (Д6МХ), улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ (см. табл. 3) [2, 30]. Не рекомендуется комбинация риоцигуата и иФДЭ5 из-за риска развития гипотензии и других побочных эффектов.

**Комбинированная терапия ЛАГ** – это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств [2, 30, 51]. Этот подход является привлекательным для контроля заболвания, поскольку в клиническую практику внедрены различные классы препаратов, воздействующих на три сигнальных пути патогенеза: простагландины/ простаноиды, АРЭ (ЭТ-1), иФДЭ5 и стимуляторы рГЦ. В экспертных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения. В последние годы опыт применения комбинированной терапии значительно возрастает. Недавний метаанализ 6 РКИ по применению комбинированной терапии у 858 пациентов показал, что в группе комбинации препаратов по сравнению с контролем отмечается значительное снижение риска клинического ухудшения (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,91; p=0,023), достоверный прирост 6МТХ на 22 м и уменьшение ДЛАСр., ЛСС, ДПП. Частота серьезных неблагоприятных реакций между группами не различалась (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42; p=0,77) [52]. Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее уровень смертности больных ЛАГ, участвующих в РКИ является относительно низким, что не позволяет выявить статистическую достоверность. Ведь размер выборки должен достигать нескольких тысяч пациентов [2, 53].

Последовательная лекарственная комбинированная терапия используется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную монотерапию. Как видно из табл. 4, наиболее оптимальными последовательными комбинациями являются мацитентан, добавленный к силденафилу, и риоцигуат, добавленный к бозентану. Необходимо помнить и о последовательных комбинациях, не влияющих на отдаленный прогноз (см. табл. 4) [2, 30]. Начальная комбинированная терапия, включающая ингаляционный илопрост, рекомендуется при высоком риске летальности (>10% в год; см. рис. 2).

**Трансплантация легких.** Широкое использование современных специфических препаратов существенно уменьшило применение трансплантации легких у пациентов с ЛАГ. Тем не менее существует определенная

Таблица 4 Комбинированная терапия ЛАГ

Группы препаратов	Класс/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацицентан → + силденафил	I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан	I	B	I	B	IIa	C
Илопрост инг. → + бозентан	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил + эпопростенол	–	–	I	B	IIa	B
Амбризентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат + силденафил	III	B	III	B	III	B

группа пациентов, для которых трансплантация является шансом на продление жизни. Показания для проведения трансплантации легких общие, как и при других тяжелых жизнеугрожающих заболеваниях, при этом нужно учитывать ресурсы тройной комбинированной терапии [54].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении, существуют нерешенные проблемы, однако использование накопленных знаний и их практическое применение существенным образом улучшают прогноз пациентов с ЛАГ-СтЗСТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 Suppl 25:34-41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Волков АВ, Мартынюк ТВ, Юдкина НН и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;(5):24-8 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;(5):24-8 (In Russ.)].
4. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1383-94. doi: 10.1378/chest.10-0260
5. Авдеев СН, Акчурин РС, Амбатьелло ЛГ и др. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ, редакторы. Легочная гипертензия. Москва: Практика; 2015 [Avdeev SN, Akchurin RS, Ambat'ello LG, et al; Chazova IE, Martynyuk TV, editors. *Legochnaya gipertenziya [Pulmonary hypertension]*. Moscow: Praktika; 2015 (In Russ.)].
6. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):69-77 [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
7. Волков АВ, Мач ЭС, Гусева НГ. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии – клинико-патогенетические корреляции. *Терапевтический архив*. 2008;80(10):68-71 [Volkov AV, Mach ES, Guseva NG. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis – clinical and pathogenetic correlations. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2008;80(10):68-71 (In Russ.)].
8. Мартынюк ТВ, Масенко ВП, Чазова ИЕ, Беленков ЮН. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией. *Кардиология*. 1997;(10):25 [Martynyuk TV, Masenko VP, Chazova IE, Belenkov YuN. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 1997;(10):25 (In Russ.)].
9. Юдкина НН, Валеева ЭГ, Таран ИН и др. Легочная артериальная гипертензия и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65-72 [Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, et al. Pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary hypertension: a comparative analysis of clinical and demographic features and survival according to the data of the Russian National Registry. *Sistemnye Gipertenzii*. 2016;13(2):65-72 (In Russ.)].
10. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail*. 2003;9:311-7. doi: 10.1054/jcaf.2003.51
11. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16:13-8. doi: 10.1097/00019501-200502000-00003
12. Ruitter G, Lanser IJ, De Man FS, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):285-92. doi: 10.1093/rheumatology/ket331
13. Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, et al. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1986;73:396-400. doi: 10.1161/01.CIR.73.3.396
14. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2010;10:22. doi: 10.1186/1471-2466-10-22
15. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:487-92. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078
16. Leyva F, Anker SD, Godtsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19:1814-22. doi: 10.1053/euhj.1998.1188
17. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R193. doi: 10.1186/ar4383
18. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2003;97:1230-6. doi: 10.1016/S0954-6111(03)00254-3
19. Юдкина НН, Николаева ЕВ, Мартынюк ТВ, Волков АВ. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированной с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2017;(4):66-75 [Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, Volkov AV. The clinical subtype of systemic sclerosis associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik*. 2017;(4):66-75 (In Russ.)].
20. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al, and the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:134. doi: 10.1186/s12890-016-0296-z
21. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2437-44. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2437::AID-ANR10>3.0.CO;2-U
22. Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):244-50. doi: 10.1183/09059180.00006111

## Прозрачность исследования

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

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

23. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Насонова ВА, Гусева НГ. Коллагенозы. Москва: Медицина; 1965. С. 249-50 [Tareev EM, Vinogradova OM, Nasonova VA, Guseva NG. *Kollagenozy* [Collagenoses]. Moscow: Meditsina; 1965. P. 249-50 (In Russ.)].
24. Mould TL, Roberts-Thomson PJ. Pathogenesis of telangiectasia in scleroderma. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2000;18:195-200.
25. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2010 Jan;37(1):98-104. doi: 10.3899/jrheum.090697
26. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098
27. Grigoryev DN, Mathai SC, Fisher MR, et al. Identification of candidate genes in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Transl Res.* 2008 Apr;151(4):197-207. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.010
28. Bull TM, Coldren CD, Moore M, et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):911-9. doi: 10.1164/rccm.200312-1686OC
29. Lefevre G, Dauchet L, Nachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2412-23. doi: 10.1002/art.38029
30. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;8(9):4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;8(9):4-23 (In Russ.)].
31. Николаева ЕВ, Юдкина НН, Курмуков ИА и др. Клинико-гемодинамическая характеристика и возможности терапии у больных тяжелой легочной артериальной гипертензией IV функционального класса, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. *Терапевтический архив.* 2015;(5):24-32 [Nikolaeva EV, Yudkina NN, Kurmukov IA, et al. Clinico-hemodynamic characteristics and treatment options in patients with severe pulmonary arterial hypertension IV functional class associated with systemic connective tissue diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2015;(5):24-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587524-32
32. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014 Jan 7;129(1):57-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526
33. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2(2):123-37. doi: 10.1007/BF03256644
34. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9. doi: 10.1056/NEJMoa020204
35. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004 Feb 1;61(2):227-37. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.026
36. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008 Jun 10;117(23):3010-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510
37. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Aug 2;46(3):529-35. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.050
38. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X
39. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903. doi: 10.1056/NEJMoa012212
40. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:2093-100. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8
41. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715
42. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoid or sildenafil. *Rheumatology.* 2010;49(3):490-500. doi: 10.1093/rheumatology/kep398
43. Волков АВ, Старовойтова МН, Гусева НГ. Особенности клинических проявлений системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. *Терапевтический архив.* 2004;76(5):7-11 [Volkov AV, Starovoytova MN, Guseva NG. Features of clinical manifestations of systemic scleroderma, depending on the sex and age of onset of the disease. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2004;76(5):7-11 (In Russ.)].
44. Волков АВ, Юдкина НН, Николаева ЕВ и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):32-9 [Volkov AV, Yudkina NN, Nikolaeva EV, et al. Bozeman: significant increase in the life expectancy of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic rheumatic diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(5):32-9 (In Russ.)].
45. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2013;369:809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917
46. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2005;353:2148-57. doi: 10.1056/NEJMoa050010
47. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol.* 2007;34:2417-22.
48. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al; SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest.* 2011 Nov;140(5):1274-83. doi: 10.1378/chest.10-0969
49. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655
50. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):422-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209087
51. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014 Aug;146(2):449-75. doi: 10.1378/chest.14-0793
52. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(3):157-65. doi: 10.1159/000334431
53. Lajoie AC, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulm Circ.* 2017 Apr-Jun;7(2):312-25. doi: 10.1177/2045893217710639
54. Quezada-Loaiza CA, de Pablo Gafas A, Perez V, et al. Lung Transplantation in Pulmonary Hypertension: A Multidisciplinary Unit's Management Experience. *Transplant Proc.* 2018 Jun;50(5):1496-503. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.073



Вопросы для самоконтроля

1. Назовите системное заболевание соединительной ткани при котором ЛАГ встречается наиболее часто
  - А. Системная склеродермия
  - Б. Системная красная волчанка
  - В. Ревматоидный артрит
  - Г. Рецидивирующий полихондрит
2. Какое клиническое проявление ЛАГ характерно для больных с СтЗСТ?
  - А. Одышка.
  - Б. Кровохарканье
  - В. Генерализованный цианоз
  - Г. Формирование «барабанных палочек» и «часовых стекол»
3. Какие два метода инструментальной диагностики используются для скрининга ЛАГ при СтЗСТ?
  - А. ЭхоКГ
  - Б. Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов
  - В. Исследование диффузионной способности легких
  - Г. Холтеровское ЭКГ-мониторирование
4. Каким методом верифицируют диагноз ЛАГ?
  - А. ЭхоКГ
  - Б. Катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии
  - В. КТ легких
  - Г. Бодиплетизмография
5. Что из нижеперечисленного позволит заподозрить наличие ЛАГ у пациента с ССД?
  - А. Изолированное снижение диффузионной способности легких
  - Б. Обнаружение интерстициальных изменений при КТ легких
  - В. Выявление антител в ДНК
  - Г. Наличие сигнала выраженной митральной регургитации
6. Для установления диагноза ЛАГ нужно исключить
  - А. ИПЛ
  - Б. Поражение левых отделов сердца
  - В. Легочную эмболию
  - Г. Все вышеперечисленное
7. Для оценки толерантности к физической нагрузке у пациентов с ЛАГ проводится
  - А. Тест 6-минутной ходьбы
  - Б. ЭхоКГ
  - В. Бодиплетизмография
  - Г. Суточное мониторирование артериального давления
8. Выберите, какие препараты используют в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ЛАГ-ССД
  - А. Блокаторы кальциевых каналов
  - Б. Мочегонные
  - В. Антикоагулянты
  - Г. Сердечные гликозиды
9. Для лечения пациентов с ЛАГ-СтЗСТ II–III ФК используются
  - А. Антагонисты рецепторов эндотелина
  - Б. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5.
  - В. Простаноиды
  - Г. Все вышеперечисленное
10. Какой метод лечения используют в качестве стартовой терапии для пациентов ЛАГ-ССД IV ФК:
  - А. Монотерапия бозентаном
  - Б. Монотерапия силденафилом
  - В. Комбинированная стартовая терапия силденафилом и риоцигуатом
  - Г. Комбинированная стартовая терапия силденафилом и ингаляционным илопростом

Ответы – на с. 534

# Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе

Герасимова Е.В., 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:** Елена Владимировна Герасимова;  
[gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)

**Contact:** Elena Gerasimova;  
[gerasimovaev@list.ru](mailto:gerasimovaev@list.ru)

Поступила 25.06.18



**Т.В. Попкова** – зав. лабораторией системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**Е.В. Герасимова** – научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Одна из актуальных и развивающихся проблем современной медицинской науки – поражение сердечно-сосудистой системы, обусловленное атеросклеротическим поражением сосудов, у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ). Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с известным высоким кардиоваскулярным риском. Установлено, что основная причина высокой преждевременной смертности при РА связана с сердечно-сосудистыми осложнениями, обусловленными ускоренным прогрессированием атеросклероза. Распространенность субклинических и клинических проявлений атеросклероза при РА составляет 35–59%. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни. Привлекает внимание схожесть механизмов иммунопатогенеза классических РЗ и хронического low-grade воспаления при атеросклерозе. По современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях аутоиммунных РЗ и атеросклеротического процесса. Среди многочисленных «иммунных» клеток и медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как РА, так и атеросклероза, важное место занимают моноциты-макрофаги и цитокины, продуцируемые ими. Дисбаланс между M1- и M2-фенотипами макрофагов рассматривается в качестве одной из причин развития РА. Определена важная роль M1-макрофагов, продуцирующих два основных «провоспалительных» цитокина – интерлейкин 6 (ИЛ6) и ИЛ23, – в поддержании ревматоидного воспаления. Проводятся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции M1/M2-макрофагов при воспалении. Изучение ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления – активированных моноцитов-макрофагов – не только углубит знания о патогенезе хронического воспаления, но и позволит расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения при РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; атеросклероз; моноциты-макрофаги; дисрегуляция.

**Для ссылки:** Герасимова ЕВ, Попкова ТВ. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):486-493.

## MACROPHAGE FUNCTIONAL DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND ATHEROSCLEROSIS Gerasimova E.V., Popkova T.V.

One of the relevant and developing problems of modern medical science is cardiovascular system damage caused by atherosclerotic vascular lesions in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (RDs). Rheumatoid arthritis (RA) is a disease with a known high cardiovascular risk. The main cause of high premature mortality in RA has been established to be associated with cardiovascular events (CVEs) due to the accelerated progression of atherosclerosis. The prevalence of subclinical and clinical manifestations of atherosclerosis in RA is 35–59%. CVEs most commonly develop in RA patients with a low or moderate cardiovascular risk, but with the high clinical and immunological activity of the disease. Attention is attracted by the similarity of the immunopathogenetic mechanisms of classical RDs and chronic low-grade inflammation in atherosclerosis. According to current concepts, chronic inflammation, the development of which is associated with uncontrolled activation of both innate and acquired immunity, plays a fundamental role at all stages of autoimmune RDs and an atherosclerotic process. An important place is occupied by monocytes/macrophages and their produced cytokines among the numerous immune cells and mediators involved in the immunopathogenesis of both RA and atherosclerosis. The imbalance between M1 and M2 macrophages is considered as one of the causes of RA.

M1 macrophages producing two main proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6 and IL-23, were determined to play an important role in the maintenance of rheumatoid inflammation. There are searches for the possible mechanisms of M1/M2-macrophage dysregulation in inflammation. To study the key pathogenetic factor in the development of autoimmune and atherosclerotic inflammation, such as activated monocytes/macrophages, will not only deepen our knowledge of the pathogenesis of chronic inflammation, but will also expand the understanding of the pathogenetic and predictive value of cell markers and transfer the early diagnosis of atherosclerotic lesions in RA to a qualitatively new level.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; atherosclerosis; monocytes/macrophages; dysregulation.

**For reference:** Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486–493 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-486-493

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни пациентов [1]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2, 3]. Несмотря на успехи в диагностике и терапии заболеваний и положительные тенденции к снижению кардиоваскулярного риска у больных РА и в популяции за последние десятилетия [4, 5], относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РА остается по-прежнему высоким, а кардиоваскулярная летальность на 48–54% превышает таковую в общей популяции [6–8].

ССЗ могут предшествовать развитию РА [8], протекать бессимптомно и субклинически [9], с ростом ССО, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть, после дебюта заболевания [4, 6, 10, 11]. При РА ССЗ нередко остаются недиагностированными до развития фатальных осложнений [10, 12, 13]. Выявленные в исследовании Н. Maradit-Kremers и соавт. [8] высокий риск неуставленных ИМ и низкая вероятность симптомов стенокардии у больных РА позволяют предположить, что первым признаком ССЗ при РА может быть внезапная коронарная смерть. Кроме того, ССО при РА чаще приводят к летальному исходу [14]. В исследовании S. van Doornum и соавт. [15] обнаружено, что 30-дневная смертность была выше у пациентов с аутоиммунными РЗ по сравнению с больными без РЗ. Исследования фракционного резерва кровотока (ФРК) коронарных артерий, являющегося «золотым стандартом» оценки функциональной степени тяжести их стеноза, выявили более низкие показатели у больных РЗ по сравнению с пациентами без РЗ [16].

Результаты крупномасштабного скрининга генома у пациентов с РА свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию ССО при данном заболевании. Важными представляются генетические полиморфизмы (rs1746048 вариант CXCL12 гена 10-й хромосомы 10q11.21, гена параоксоназы 2, -2518 A/G гена моноцитарного хемотаксического белка 1-го типа — MCP-1), ассоциирующиеся с преждевременными ССО и смертностью, но не с клиническими проявлениями ССЗ при РА [17–19]. Недавно группа шведских исследователей выявила новый полиморфизм в гене интерлейкина 19 (ИЛ19) [rs17581834 (T)], связанный с трехкратным риском возникновения ССО при РА [20].

По современным представлениям, хроническое воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях аутоиммунных РЗ и атеросклеротического процесса и может обуславливать особые механизмы развития кардио-

васкулярных осложнений и более высокий уровень летальности от ССО [21, 22]. Предполагаемые иммунопатологические процессы, лежащие в их основе, суммированы в обзорной статье Р. Meyer и соавт. [22]. К ним относятся:

- системное влияние «провоспалительных» цитокинов — ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ );
- усиление адгезии активированных нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию под влиянием хемокина нейтрофилов (CXCL8) или ИЛ8 и хемокина моноцитов (CCL2);
- дальнейшая активация тромбоцитов нейтрофилами/моноцитами крови посредством протеаза-активированных рецепторов (proteinase-activated receptors — PARs) 1 и 4, а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП);
- активация сосудистого эндотелия PAR-1 адгезивными нейтрофилами/макрофагами, усугубляющая системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию;
- хроническое low-grade воспаление, способствующее образованию проатерогенного окисленного липопротеида низкой плотности (оЛПНП);
- влияние нейтрофилов на активированные тромбоциты с внутрисосудистым формированием внеклеточной ловушки нейтрофилов (Neutrophil Extracellular Trap — NET), поддерживающей, в свою очередь, внутрисосудистый провоспалительный потенциал путем экспрессии тканевого фактора, эндотелий-активирующих протеаз и гистонов.

Изучение клеточных и молекулярных маркеров воспалительных и противовоспалительных процессов, объединяющих РА и атеросклероз, в частности, функциональные нарушения макрофагов, позволит уточнить патогенез этих заболеваний и определить клиническое значение их у пациентов с РА.

Макрофаги (от др.-греч. *μακροϕ* — большой и *φαγοϕ* — пожиратель) — клетки в организме животных и человека, способные к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц. Макрофаги присутствуют практически в каждом органе и ткани, где они выступают в качестве первой линии иммунной защиты от патогенов и играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза. В 70-х годах прошлого века была сформулирована гипотеза о системе мононуклеарных фагоцитов, в соответствии с которой макрофаги представляют собой конечную стадию дифференцировки моноцитов крови, которые, в свою очередь, происходят из мультипотентных стволовых клеток крови в костном мозге. Однако исследования, проведенные позже, показали, что макрофаги тканей представлены двумя популяциями, которые различаются по своему происхождению, механиз-

му поддержания численности и функций. Первая популяция – это тканевые, или резидентные, макрофаги. Они происходят из эритромиелоидных предшественников (не имеющих отношения к стволовым клеткам крови) желточного мешка и эмбриональной печени и заселяют ткани на различных этапах эмбриогенеза. Резидентные макрофаги приобретают тканеспецифичные характеристики и поддерживают свою численность за счет пролиферации *in situ* без какого-либо участия моноцитов. К долгоживущим тканевым макрофагам относят купферовские клетки печени, микроглию центральной нервной системы, альвеолярные макрофаги легких, перитонеальные макрофаги брюшной полости, клетки Лангерганса, макрофаги красной пульпы селезенки.

Вторая популяция представлена относительно короткоживущими макрофагами моноцитарного (костномозгового) происхождения. Относительное содержание таких клеток в ткани зависит от ее типа и возраста организма. Так, макрофаги костномозгового происхождения составляют менее 5% всех макрофагов головного мозга, печени и эпидермиса, небольшую долю макрофагов легких, сердца и большую часть макрофагов собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Количество макрофагов моноцитарного происхождения резко увеличивается при воспалении.

Миграцию макрофагов регулируют хемокины CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL15, CCL19, CXCL10, CXCL12; факторы роста VEGF, PDGF, TGF- $\beta$ ; гистамин; белки гранул полиморфно-ядерных лейкоцитов; компоненты системы комплемента; фосфолипиды и их производные. На начальных этапах воспалительной реакции полиморфно-ядерные лейкоциты организуют и модифицируют сеть хемокинов [с помощью секреции CCL3, CCL4 и CCL19 и выброса преформированных в гранулы азуросидина, белка LL37, катепсина G, дефензинов (HNP 1-3) и протеиназы 3], которые способны обеспечить адгезию моноцитов к клеткам эндотелия, тем самым проявляя свойства хемоаттрактантов. Есть предположение, что апоптозные нейтрофилы привлекают моноциты путем сигналов, опосредованных лизофосфатидилхолином [23].

Активация макрофагов осуществляется под воздействием эндо- и экзогенных стимулов и сопровождается существенным изменением профиля экспрессии генов и формированием клеточного фенотипа, специфичного для каждого типа стимулов. Исторически первыми были открыты два во многом противоположных типа активированных макрофагов, которые по аналогии с Th(helper)1/Th2-клетками назвали M1 и M2. В зависимости от пути активации макрофагов эти клетки делятся на два типа: классически активированные макрофаги I типа («провоспалительный» фенотип) и альтернативно активированные макрофаги II типа (иммуномодуляторный и тканевый ремодулирующий фенотип) [24, 25]. Основными функциями M1-макрофагов являются элиминация патогенных агентов и индукция воспалительной реакции путем секреции провоспалительных медиаторов; они экспрессируют рецепторы к ИЛ1, Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR) и костимулирующие молекулы, что обеспечивает индукцию воспалительного ответа [26]. Для макрофагов M1-фенотипа характерна активная выработка «провоспалительных» цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ13), цитотоксичных молекул (активных

форм кислорода и метаболитов азота); кроме того, они участвуют в реализации T-хелперных иммунных реакций I-го типа (Th1) [27, 28]. Исследования последних лет показали, что M1-макрофаги синтезируют не только ключевой цитокин клеточно-опосредованного иммунного ответа – ИЛ12, но и противовоспалительный цитокин – ИЛ10 [29]. Для данного фенотипа макрофагов характерно высокое соотношение ИЛ12/ИЛ10 [30]. Кроме того, описаны репаративные свойства M1-макрофагов, связанные с секрецией сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), стимулирующего ангиогенез и образование грануляционной ткани при повреждении [31].

Путь альтернативной активации макрофагов – M2 – осуществляется с помощью стимуляции их ИЛ, глюкокортикоидами, иммунными комплексами, агонистами TLR и др. У M2-макрофагов отмечена более выраженная, по сравнению с M1-макрофагами, способность к фагоцитозу, а также они экспрессируют большее количество связанных с ним рецепторов, таких как CD36 – рецептор скавенджер апоптозных клеток; CD206 – маннозный рецептор; CD301 – рецептор остатков галактозы и N-ацетилглюкозамина; CD163 – рецептор к гемоглобин-гаптоглобиновому комплексу [29].

Макрофаги M2-фенотипа индуцируют Th2-цитокины – ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13, хемокин CCL18, а также стимулируют процессы пролиферации и ангиогенеза [27]. M2-макрофаги характеризуются низким соотношением ИЛ12/ИЛ10 [29].

Отличительные особенности классически активированных (M1) и альтернативно активированных (M2) поляризованных макрофагов представлены в таблице.

Среди альтернативно активированных макрофагов выделяют подтипы: M2a, M2b и M2c.

M2a-фенотип – это клетки, отвечающие за антипаразитарный ответ за счет индукции Th2, который сопровождается продукцией ИЛ4 и ИЛ13 [32]. M2a-макрофаги способны подавлять воспалительную реакцию, блокируя формирование M1-популяции либо с помощью цитокинов и рекрутированных ими Th2-лимфоцитов, либо за счет вырабатываемого хемокина CCL17, который совместно с ИЛ10 ингибирует дифференцировку макрофагов в M1 [29]. Клетки M2a-фенотипа считаются типичными репаративными макрофагами.

Активация в M2b-подтип возможна путем стимуляции рецептора к Fc $\gamma$  совместно с агонистами TLR и лигандами к рецептору ИЛ1. По своей функции они схожи с M1-макрофагами: продуцируют провоспалительные медиаторы и монооксид азота (NO), усиливают продукцию антител, но также у них отмечается высокий уровень синтеза ИЛ10 [30].

Характеристикой M2c-подтипа являются их супрессивные свойства – способность тормозить активацию и пролиферацию CD4 $^{+}$ -лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, и последующая элиминация активированных T-клеток [33]. M2c-макрофаги не обладают бактерицидной активностью, продуцируют незначительное количество цитокинов, факторов роста и хемокинов [34].

Долгое время M1 и M2 были единственными известными типами активированных макрофагов, что позволило сформулировать гипотезу об их поляризации. Однако дальнейшие исследования выявили несостоятельность такого деления. К 2014 г. накопились сведения, указываю-

щие на существование спектра активированных состояний макрофагов, которые не соответствуют ни типу M1, ни типу M2. Кроме того, существует возможность трансформации M1- в M2-фенотип при изменении спектра стимулирующих цитокинов, а трансформация M2-фенотипа в M1 предполагается при развитии ожирения [35]. При повреждениях кожи, наряду с типичными для M1-макрофагов цитокинами ФНО $\alpha$  и ИЛ12, они способны синтезировать маркеры M2-макрофагов: ИЛ10, CD206, CD163, CD36 и рецепторы к ИЛ4 [36, 37].

Известна роль макрофагов фенотипов M1 и M2 при различных патологиях: в процессах опухолевого роста, развитии ожирения, инсулинорезистентности, аутоиммунных нарушений [38]. Наиболее известной и изученной остается роль макрофагов в прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Макрофаги, предположительно M1-фенотипа, способны вызывать рекрутирование и активацию дополнительных макрофагов и других иммунных клеток, тем самым поддерживая воспаление и прогрессирование атеросклеротической бляшки. С другой стороны, M2-макрофаги являются источником противовоспалительных медиаторов и могут ограничивать воспаление, т. е. тормозит прогрессирование атеросклероза [39]. К регрессии атеросклероза на ранних стадиях приводит усиленный апоптоз макрофагов, насыщенных холестерином, с последующим поглощением этих клеток соседними макрофагами [40]. Недавно был обнаружен активаторный белок (фактор транскрипции MafB), способствующий противовоспалительной поляризации M2-макрофагов и обратному оттоку холестерина в макрофагах [41]. Гиперэкспрессия STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription) *in vitro* также может активировать поляризацию макрофагов по M2-типу [42]. Есть данные, свидетельствующие о том, что STAT6-зависимая поляризация в состоянии M2 приводит к подавлению атеросклеротического воспаления и регрессии бляшек [43]. Было показано, что M1- и M2-макрофаги оказывают различное влияние на звенья атерогенеза: так, M2-макрофаги оказывают большее влияние на окисление жирных кислот, тогда как M1-макрофаги способствуют увеличению гликолиза [44]. Кроме того, M1-макрофаги преобладают в ранних бляшках, в то время как M2 доминируют в богатой коллагеном волокнистой части бляшки, и это указывает на то, что нестабильность атеросклеротической бляшки может быть вызвана дисбалансом между M1- и M2-макрофагами [45].

В настоящее время убедительно доказано, что макрофаги играют важную роль в патогенезе РА (см. рисунок). Они продуцируют цитокины, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов. Активированные фибробласты секретируют рецептор активатора ядерного фактора  $\kappa$ B-лиганд (RANKL) и макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (M-КСФ), индуцируют дифференцировку остеокластов, которая усиливается ФНО и другими

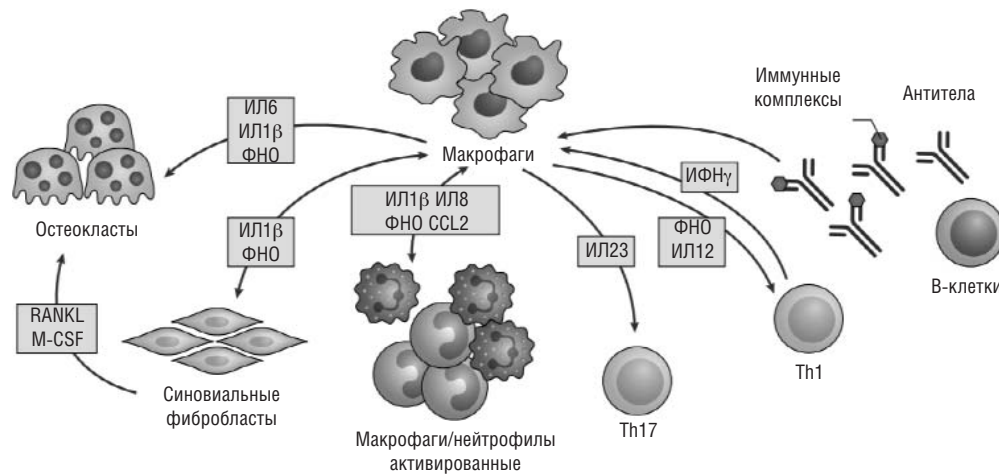
цитокинами. Образованные иммунные комплексы в свою очередь активируют макрофаги. Также на макрофаги влияют цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и «врожденными» иммунными клетками [46]. Вначале было показано, что моноциты при РА могут проникать в синовию и активироваться для высвобождения цитокинов, аутоантител и матриксной металлопротеиназы, ведущих к разрушению кости и хряща [47]. Позже дисбаланс между M1- и M2-фенотипами макрофагов стал рассматриваться в качестве одной из причин развития РА [48]. У больных РА в синовиальной мембране суставной капсулы было обнаружено большее количество M1-макрофагов, а ингибирование специфическими антителами предотвращало их появление в паннусе и ослабляло воспаление [49, 50]. Синовиальные макрофаги могут стимулировать ангиогенез, инфильтрацию синовиальной лейкоцитами, увеличивать пролиферацию фибробластов и секрецию протеаз, приводящих к деструкции сустава [51, 52]. Кроме того, M1-макрофаги могут дифференцироваться в остеокласты и участвовать в образовании костных эрозий при РА [53]. Важная роль в поддержании хронического ревматоидного воспаления отводится M1-макрофагам, продуцирующим основные «провоспалительные» цитокины (ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ23) [54]. Установлено, что у больных РА уровни активности и экспрессии ИЛ23 сыворотки и сиртуина 1 (sirtuins, или Silent Information Regulator 1 proteins – SIR1) нарушались параллельно увеличению апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови [55]. Кроме того, участие M1- и M2-макрофагов в патогенезе РА связывают с их регуляцией специфических сигнальных путей (c-Jun N-terminal kinase – JNK, I $\kappa$ B kinase alpha – IKK $\alpha$ , Notch signaling pathway) [56], а также с активацией NF- $\kappa$ B [56].

Проводятся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции M1/M2-макрофагов при воспалении. По данным ряда авторов, классически активированные M1-макрофаги индуцируются ИФН $\gamma$ , липополисахаридами, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором человека (ГМ-КСФ) и ФНО $\alpha$ , тогда как альтернативно активированные M2-макрофаги индуцируются ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, M-КСФ, иммунными комплексами и глюкокортикоидами [29]. Известно, что уровни

Различия классически активированных (M1) и альтернативно активированных (M2) поляризованных макрофагов ([46], в сокращении)

Факторы, влияющие на дифференцировку макрофагов	M1-макрофаги	M2-макрофаги
Факторы транскрипции и сигнальные медиаторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STAT 1</li> <li>• ИФН-регулирующий фактор 5</li> <li>• SOCS 1</li> <li>• ядерный фактор <math>\kappa</math>B (NF-<math>\kappa</math>B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• STAT6</li> <li>• ИФН-регулирующий фактор 4</li> <li>• SOCS 3</li> <li>• Кругерпел-подобный фактор 4 (KLF4)</li> <li>• PPAR<math>\gamma</math></li> <li>• Проонкогенный белок Мус</li> </ul>
Цитокины	ИЛ12, ИЛ23, ФНО $\alpha$ , ИЛ1	ИЛ10, антагонист рецептора ИЛ1, ИЛ1-рецептор 2-го типа
Хемокины	CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5	CCL17, CCL22
Поверхностные рецепторы	MHCII high	CD206, MGL, Стабилин-1 (STAB1), CD163

**Примечание.** STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription); SOCS – супрессор цитокинового сигнала (suppressor of cytokine signaling); PPAR $\gamma$  – рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ ); MGL – макрофагальный лектин галактозного типа (macrophage galactose-type lectin).



Участие макрофагов в развитии РА [46]. Макрофаги продуцируют цитокины, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление путем вовлечения новых иммунных клеток (моноцитов, нейтрофилов), поляризации Т-клеток и активации фибробластов. Активированные фибробласты секретируют RANKL и М-КСФ, индуцирующие дифференцировку остеокластов, которая усиливается ФНО и другими цитокинами. Образованные аутоиммунные комплексы в свою очередь активируют макрофаги. Также на макрофаги влияют цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и врожденными иммунными клетками. CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

цитокинов и их рецепторов (антагониста рецептора ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ1, ФНОα, ИФНγ, эотаксина, ГМ-КСФ, М-КСФ), хемокинов (моноцитарного хемотаксического белка 1 и макрофагального воспалительного белка 1α) повышались в крови больных РА еще до развития заболевания в отличие от здоровых лиц и были наиболее высокими у пациентов, позитивных по АЦЦП и ревматоидному фактору (РФ) [57].

Было выявлено протективное влияние АЦЦП на образование «провоспалительных» М1-макрофагов путем активации ИФН-регулирующего фактора 5 [58]. Напротив, индукция гена *CD163* в макрофагах человека при воспалении может обуславливать перевес в пользу «противовоспалительного» М2-фенотипа [59]. Предполагают, что активированные макрофаги могут влиять на поляризацию Т-хелперных клеток CD4 в сторону Th1/Th17 и, наоборот, CD4+ Т-эффекторные клетки могут активировать моноциты, а CD4+ Т-регуляторные лейкоциты – оказывать иммуномодулирующее действие на эти клетки, тем самым индуцируя их противовоспалительные свойства [60].

Есть данные о влиянии менее известных белков на дифференцировку макрофагов. В частности, было показано, что семафорин 3А (Sema3A), белок, способный стимулировать остеобласты, *in vitro* может способствовать ИЛ4-индуцированной поляризации макрофагов по М2-типу [61]. Исследования *in vivo* на мышинной модели продемонстрировали, что введение Sema3A снижает повреждение суставной ткани и тяжесть экспериментального артрита [62]. В другом экспериментальном исследовании пептидпролил изомераза циклофилина А (СурА) способствовала поляризации макрофагов в «провоспалительный» М1-фенотип посредством транскрипции, активирующей NF-κB, что приводило к обострению коллаген-индуцированного артрита [63].

Понимание роли макрофагов в развитии субклинического воспаления стало стимулом к проведению исследований по изучению влияния ряда противовоспалитель-

ных препаратов на прогрессирование атеросклероза [21, 65–70]. Убедительный «антиатеросклеротический» эффект продемонстрировало исследование **CANTOS** (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) по применению канакинумаба – моноклональных антител к ИЛ1β у больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [68]. Выявлено снижение риска ряда кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получающих канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, по сравнению с группой плацебо. Известно, что ИЛ1β синтезируется макрофагами под влиянием разнообразных патогенных стимулов (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs и damage-associated molecular patterns – DAMPs), взаимодействующими с мембранными toll-подобными и цитоплазматическими NOD-подобными рецепторами (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors). Участие ИЛ1β в атерогенезе осуществляется посредством усиления адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистой эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток, синтеза воспалительных медиаторов, оксида азота и простагландинов, его «прокоагулянтной» активности [71]. Такие «проатерогенные» факторы, как внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), кристаллы холестерина и фосфата кальция, оЛПНП в макрофагах индуцируют синтез ИЛ1β за счет активации сборки NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3 или NOD-like receptor protein 3) инфламма-сом [72].

Результаты экспериментальной работы J. Fuster и соавт. [73] показали, что продуцирование NLRP3-ИЛ1β может способствовать развитию ускоренного атеросклероза в условиях клонального гемопоэза. Исследование фокусировалось на одном из генов клонального гемопоэза, *TET2* (ten-eleven translocation 2), – первом описанном гене, приводящем к соматическим мутациям в клетках крови у лиц с клональным гемопоэзом, не связанным с развитием злокачественных заболеваний кроветворной системы [74]. Ав-

торы обнаружили, что частичное восстановление костного мозга TET2-дефицитными клетками у Ldlr (рецептор ЛПНП)-/- мышей оказалось достаточным для развития клонального гемопоэза, что впоследствии приводило к выраженному увеличению размера атеросклеротических бляшек. Таким образом, клональный гемопоэз, вызванный соматическими мутациями в гене *TET2*, может вызывать прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, а блокада ИЛ1β или ингибирование воспаления NLRP3 – быть особенно эффективными для профилактики и лечения ССЗ у пациентов с соматическими мутациями в *TET2*.

Определены и другие локусы клонального гемопоэза (гены *DNMT3A*, *ASXL1*, *JAK2*), связанные с повышенным риском ССО у людей и ускоренным экспериментальным атеросклерозом [75, 76].

Другим препаратом, успешно применяемым в ревматологии и снижающим риск кардиоваскулярных катастроф, является метотрексат (МТ). Антиатерогенный эффект МТ связан с подавлением ИФНγ-индуцированной трансформации макрофагов в пенистые клетки, активацией аденозинтрифосфат-связывающего кассетного транспортера-А1 (ABCA1), участвующего в обратном транспорте холестерина, снижением экспрессии эндотелиальных молекул адгезии [77]. А. Reiss и соавт. [78] на культуре клеток (человеческие ТНР1-моноциты/макрофаги) показали, что активация А2А-рецептора аденозина МТ усиливает обратный транспорт холестерина и уменьшает трансформацию «пенистых» клеток. Исследование N. Olsen и соавт. [79] продемонстрировало провоспалительные эффекты МТ на клеточной культуре моноцитов/макрофагов человека, включая усиление гена и секрецию цитокинов ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα. Данный механизм, по-видимому, реализуется по NF-κB пути, а не через аденозиновые рецепторы. Возможно, что антиатерогенный эффект МТ не ограничивается противовоспалительным влиянием.

Успехи терапии ингибиторами ФНОα у больных РА также могут свидетельствовать об участии макрофагов в развитии РА [80]. Блокада ФНОα, как известно, приводит к ингибированию синтеза ИЛ1β, ИЛ6 и ИЛ8 [82]. Кро-

ме того, в работе M. Elliott и соавт. [82] в синовиальной жидкости и тканях у пациентов с РА обнаружены высокие уровни ИЛ17 и его рецептора. В этом контексте исследователи предположили, что путь ИЛ23–ИЛ17, а не ИЛ12–ИФНγ, имеет более важное значение для развития коллаген-индуцированного артрита [83]. Действительно, ИЛ10 ингибирует экспрессию ИЛ17 и RORγt (retinoid-related orphan receptor γt) в макрофагах и подавляет макрофаги «провоспалительного» фенотипа M1 [84].

Таким образом, функциональные нарушения макрофагов и их медиаторы важны для понимания как развития самого заболевания, так и возможных терапевтических вмешательств при РА.

### Заключение

Изучение ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления – активированных моноцитов-макрофагов – позволит не только углубить знания о патогенезе хронического воспаления, но и расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения сосудов при РА. Более глубокое понимание взаимодействия между этими типами макрофагов может способствовать разработке новых и улучшению известных терапевтических стратегий. Совокупность методов диагностики, основанных на изучении роли макрофагов, и оптимизация методов лечения являются важным аспектом персонализированной медицины.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;(5):3–10 [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;(5):3–10 (In Russ.)].
3. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart*. 2016 May 15;102(10):790–5. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307838
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017 Apr;37(4):487–93. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5
6. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Acute coronary syndrome in new-onset rheumatoid arthritis: a population-based nationwide cohort study of time trends in risks and excess risks. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1642–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211066
7. Zhang Y, Lu N, Peloquin C, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:408–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058
8. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):402–11. doi: 10.1002/art.20853
9. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131–5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747
10. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Feb;23(1):71–82. doi: 10.1016/j.berh.2008.11.007

11. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med.* 2010 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
12. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1595-601. doi: 10.1136/ard.2004.034777
13. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheum.* 2015 Jun;67(6):1449-55. doi: 10.1002/art.39098
14. Mantel A, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J.* 2015 Dec 21;36(48):3413-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv461
15. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, et al. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2015 Feb 27;17:38. doi: 10.1186/s13075-015-0552-2
16. Erre GL, Buscetta G, Paliogiannis P, et al. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018 May 7. doi: 10.1007/s00296-018-4039-8
17. Lopez-Mejias R, Genre F, Corrales A, et al. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1749-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
18. Ibrahim I, Humphreys J, Mokhtar I, et al. Association of chemokine CXC ligand 12 gene polymorphism (rs1746048) with cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):2099-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207851
19. Lee YH, Bae SC. Monocyte chemoattractant protein-1 promoter -2518 polymorphism and susceptibility to vasculitis, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Mar 20;62(3):65-71.
20. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Mar 7. pii: annrheumdis-2017-212614. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212614
21. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;(5):4-12 [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;(5):4-12 (In Russ.)].
22. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018 Mar 27;29:1-5. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
23. Soehnlein O, Lindbom L, Weber C. Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment. *Blood.* 2009;114(21):4613-31. doi: 10.1182/blood-2009-06-221630
24. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potentially enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med.* 1992;176:287-92. doi: 10.1084/jem.176.1.287
25. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:23-35. doi: 10.1038/nri978
26. Hao NB, Lü MH, Fan YH. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumor. *Clin Develop Immunol.* 2012;2012:948098. doi: 10.1155/2012/948098
27. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, et al. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology.* 2006;211(6-8):473-86. doi: 10.1016/j.imbio.2006.05.017
28. Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H. Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 2014;4:4146. doi: 10.1038/srep04146
29. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trend Immunol.* 2004;25(12):677-86. doi: 10.1016/j.it.2004.09.015
30. Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes. *J Biol Chem.* 2012;286(26):21816-25. doi: 10.1074/jbc.M111.327031
31. Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials* 2014;35(15):4477-88. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.012
32. Kreider T, Anthony RM, Urban JF, Gause WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(4):448-53. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002
33. Avdic S, Cao JZ, McSharry BP. Human cytomegalovirus interleukin-10 polarizes monocytes toward a deactivated M2c phenotype to repress host immune responses. *J Virol.* 2013;87(18):10273-82. doi: 10.1128/JVI.00912-13
34. Zizzo G, Hillard BA, Monestier M, Cohen PL. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires «M2c» polarization and MerTK induction. *J Immunol.* 2012;187(7):3508-20. doi: 10.4049/jimmunol.1200662
35. Xiong W, Frasca SC, Thomas SM, et al. Induction of TGF-β1 synthesis by macrophages in response to apoptotic cells requires activation of scavenger receptor CD36. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e72772. doi: 10.1371/journal.pone.0072772
36. Sindrilaru A, Peters T, Wieschalka S, et al. An unrestrained pro-inflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice. *J Clin Invest.* 2011;121:985-97. doi: 10.1172/JCI44490
37. Сарбаева НН, Пономарева ЮВ, Милякова МН. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. *Гены и клетки.* 2016;9(1):9-17 [Sarbaeva NN, Ponomareva YuV, Milyakova MN. Macrophages: a variety of phenotypes and functions, interaction with foreign materials. *Geny i Kletki.* 2016;9(1):9-17 (In Russ.)].
38. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med.* 2017 Feb 15;15(1):36. doi: 10.1186/s12967-017-1141-8
39. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2017 Oct;591(19):3042-60. doi: 10.1002/1873-3468.12786
40. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):653-67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256
41. Kim H. The transcription factor MafB promotes anti-inflammatory M2 polarization and cholesterol efflux in macrophages. *Sci Rep.* 2017 Aug 8;7(1):7591. doi: 10.1038/s41598-017-07381-8
42. Gong M, Zhuo X, Ma A. STAT6 Upregulation Promotes M2 Macrophage Polarization to Suppress Atherosclerosis. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017 Jun 15;23:240-9. doi: 10.12659/MSMBR.904014
43. Rahman K, Vengrenyuk Y, Ramsey SA, et al. Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127(8):2904-15. doi: 10.1172/JCI75005
44. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab.* 2006 Jul;4(1):13-24. doi: 10.1016/j.cmet.2006.05.011
45. Stöger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012 Dec;225(2):461-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013
46. Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Aug;12(8):472-85. doi: 10.1038/nrrheum.2016.91
47. Wang J, Lü H, Liu X, et al. Functional analysis of discoidin domain receptor 2 in synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2002 Nov;19(3):161-8. doi: 10.1006/jaut.2002.0606
48. Kinne RW, Stuhlmueller B, Burmester GR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):224. doi: 10.1186/ar2333
49. Brühl H, Cihak J, Plachy J, et al. Targeting of Gr-1+, CCR2+ monocytes in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):2975-85. doi: 10.1002/art.22854



50. Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJ, et al. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 11;14(2):R74. doi: 10.1186/ar3796
51. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:292-304. doi: 10.1038/nri2062
52. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40:5-18. doi: 10.1002/art.1780400104
53. Davignon JL, Hayder M, Baron M, et al. Targeting monocytes/macrophages in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr;52(4):590-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes304
54. Krasselt M, Baerwald C, Wagner U, Rossol M. CD56+ monocytes have a dysregulated cytokine response to lipopolysaccharide and accumulate in rheumatoid arthritis and immunosenescence. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 1;15(5):R139. doi: 10.1186/ar4321
55. Wendling D, Abbas W, Godfrin-Valnet M, et al. Dysregulated serum IL-23 and SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0119981. doi: 10.1371/journal.pone.0119981. eCollection 2015.
56. Lu MC, Lai NS, Yin WY, et al. Anti-citrullinated protein antibodies activated ERK1/2 and JNK mitogen-activated protein kinases via binding to surface-expressed citrullinated GRP78 on mononuclear cells. *J Clin Immunol*. 2013 Apr;33(3):558-66. doi: 10.1007/s10875-012-9841-6
57. Noort AR, Tak PP, Tas SW. Non-canonical NF- $\kappa$ B signaling in rheumatoid arthritis: Dr Jekyll and Mr Hyde? *Arthritis Res Ther*. 2015 Jan 28;17:15. doi: 10.1186/s13075-015-0527-3
58. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines precedes the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:383-391 doi: 10.1002/art.27186
59. Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies Induce Macrophage Subset Disequilibrium in RA Patients. *Inflammation*. 2015 Dec;38(6):2067-75. doi: 10.1007/s10753-015-0188-z
60. Alvarado-Vazquez PA, Bernal L, Paige CA, et al. Macrophage-specific nanotechnology-driven CD163 overexpression in human macrophages results in an M2 phenotype under inflammatory conditions. *Immunobiology*. 2017 Aug;222(8-9):900-12. doi: 10.1016/j.imbio.2017.05.011
61. Roberts CA, Dickinson AK, Taams LS. The Interplay Between Monocytes/Macrophages and CD4(+) T Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2015 Nov 19;6:571. doi: 10.3389/fimmu.2015.00571. eCollection 2015.
62. Fukuda T, Takeda S, Xu R, et al. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature*. 2013 May 23;497(7450):490-3. doi: 10.1038/nature12115
63. Teng Y, Yin Z, Li J, et al. Adenovirus-mediated delivery of Sema3A alleviates rheumatoid arthritis in a serum-transfer induced mouse model. *Oncotarget*. 2017 Aug 3;8(39):66270-80. doi: 10.18632/oncotarget.19915
64. Dongsheng Z, Zhiguang F, Junfeng J, et al. Cyclophilin A Aggravates Collagen-Induced Arthritis via Promoting Classically Activated Macrophages. *Inflammation*. 2017 Oct;40(5):1761-72. doi: 10.1007/s10753-017-0619-0
65. Llodra J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Aug 10;101(32):11779-84. doi: 10.1073/pnas.0403259101
66. Potteaux S, Gautier EL, Hutchison SB, et al. Suppressed monocyte recruitment drives macrophage removal from atherosclerotic plaques of ApoE<sup>-/-</sup> mice during disease regression. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):2025-36. doi: 10.1172/JCI43802
67. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
68. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 25. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
69. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
70. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
71. Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 Suppl 1:S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
72. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017 May 1;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
73. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017 Feb 24;355(6327):842-7. doi: 10.1126/science.aag1381. Epub 2017 Jan 19.
74. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012 Nov;44(11):1179-81. doi: 10.1038/ng.2413
75. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014 Dec 25;371(26):2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617
76. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719
77. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70-9 [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70-9 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
78. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3675-83. doi: 10.1002/art.24040
79. Olsen NJ, Spurlock CF 3rd, Aune TM. Methotrexate induces production of IL-1 and IL-6 in the monocytic cell line U937. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 20;16(1):R17. doi: 10.1186/ar4444
80. Walleit MA, Walleit SM, Guillof G, et al. IFN $\gamma$  primes macrophages for inflammatory activation by high molecular weight hyaluronan. *Cell Immunol*. 2010;262:84-8. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.02.013
81. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
82. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1681-90. doi: 10.1002/art.1780361206
83. Ye L, Wen Z, Li Y, et al. Interleukin-10 attenuation of collagen-induced arthritis is associated with suppression of interleukin-17 and retinoid-related orphan receptor  $\alpha$  production in macrophages and repression of classically activated macrophages. *Arthritis Res Ther*. 2014 Apr 16;16(2):R96. doi: 10.1186/ar4544
84. Mauri C, Gray D, Mushtaq N, Londei M. Prevention of arthritis by interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med*. 2003 Feb 17;197(4):489-501. doi: 10.1084/jem.20021293

# Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях

Авдеева А.С.

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

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

**Контакты:** Анастасия Сергеевна Авдеева;  
**9056249400@mail.ru**

**Contact:** Anastasia Avdeeva;  
**9056249400@mail.ru**

Поступила 06.06.18



**Авдеева А.С.** –  
научный сотрудник  
лаборатории стандартизации  
терапии ревматических заболеваний  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
канд. мед. наук,  
научный руководитель –  
академик РАН Е.Л. Насонов

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100, состоит из двух белковых кальций-связывающих молекул, S100A8 и S100A9 (MRP8/14, кальгранулин А/В). MRP8/14 – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, оказывающий провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствующий развитию воспалительного процесса *in vivo*; он является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток.

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. При ревматоидном артрите (РА) КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. В ряде работ продемонстрированы роль КП в мониторинге активности РА, выявление субклинического воспаления и прогнозирование обострений заболевания. КП имеет важное значение в мониторинге эффективности терапии РА базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Значение КП при спондилоартритах (SpA) неоднозначно: с одной стороны, данный маркер высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со SpA и коррелирует с уровнем острофазовых показателей, с другой – его корреляция с индексами активности заболевания весьма противоречива и требует дальнейшего уточнения.

В целом, КП является перспективным лабораторным маркером, имеющим важное клиническое значение.

**Ключевые слова:** кальпротектин; ревматоидный артрит; спондилоартриты; активность заболевания; эффективность терапии.

**Для ссылки:** Авдеева А.С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):494-499.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF CALPROTECTIN IN RHEUMATIC DISEASES

Avdeeva A.S.

Calprotectin (CP) belongs to the S100 leukocyte protein family, consists of two calcium-binding protein molecules, S100A8 and S100A9 (MRP8/14, calgranulin A/B). MRP8/14 is the main intracellular protein of neutrophil granulocytes and monocytes, which exerts a proinflammatory effect on phagocytes, endothelial cells *in vitro* and favors the development of the inflammatory process *in vivo*; it is an important mediator of many regulatory functions, such as chemotaxis; activation of neutrophil degranulation and phagocytosis; inhibition of immunoglobulin synthesis, cell proliferation and differentiation.

CP is currently considered as a potential acute-phase marker in many inflammatory and autoimmune diseases. In rheumatoid arthritis (RA), CP maintains chronic inflammation, by activating the endothelium and increasing the migration of neutrophils into the inflamed synovial fluid. A number of studies have demonstrated the role of CP in monitoring RA activity, detecting subclinical inflammation, and predicting disease exacerbations. CP is of great importance in monitoring the efficiency of RA therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents.

The value of CP in spondyloarthritis (SpA) is ambiguous: on the one hand, this marker is highly expressed in the synovial tissue of patients with SpA and correlates with the level of acute-phase reactants; on the other hand, its correlation with disease activity indices is very contradictory and requires further clarification.

By and large, CP is a promising laboratory marker of great clinical significance.

**Keywords:** calprotectin; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; disease activity; efficiency of therapy.

**For reference:** Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):494-499 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-494-499

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. Это нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул – S100A8 и S100A9 (MRP8/14, кальгранулин А/В), кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21 [1]. КП содержит цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. MRP8/14 – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; он практически отсутствует в цитоплазме лимфоцитов. КП является эндогенным лигандом toll-подобного рецептора 4 (TLR4); оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [1–8]; является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [4–6].

Наряду с его классической ролью в качестве эндогенного активатора врожденного иммунитета, КП может являться связующим звеном между воспалением и адаптивным иммунным ответом [1]. При активации антиген-презентирующих клеток (АПК) КП способствует индукции аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитов [3]. КП оказывает роль костимуляции при взаимодействии CD40/CD40-лиганд, что приводит к потере толерантности Т-лимфоцитов [3]. На животной модели у мышей было продемонстрировано, что отсутствие S100A8 и S100A9 приводило к сокращению продукции интерлейкина 17 (ИЛ17) аутореактивными CD8+ Т-лимфоцитами, а также к более низкому синтезу аутоантител [3]. В дополнение к его провоспалительной активности, КП также выполняет функцию регулирования в адаптивной иммунной системе. Сверхэкспрессия КП в дендритных клетках связана с нарушением Т-клеточной пролиферации [9]. Исследование, проведенное L. Chih-Ru и соавт. [10], показало, что КП может выполнять роль эндогенного лиганда CD69, экспрессирующегося на регуляторных Т-клетках, взаимодействие с которым приводит к уменьшению дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. Кроме того, КП регулирует продукцию цитокинов, в основном трансформирующего фактора роста  $\beta$ , обладающего противовоспалительным эффектом [10].

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP8/14 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых и ряде других заболеваний [1, 11–13].

#### Кальпротектин и ревматоидный артрит

КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие синовиального воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [1, 5]. Большинство исследований указывают на повышенный уровень КП в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА), по сравнению с больными остеоартритом [5, 6]. Учиты-

вая низкую молекулярную массу молекулы КП (36,5 кДа), она может легко диффундировать из мест воспаления и определяться в периферическом кровотоке, однако период полураспада КП в плазме составляет в среднем около 5 ч. Предполагается, что MRP8/14 является потенциально более чувствительным биомаркером активности заболевания при ревматических заболеваниях, чем классические острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), поскольку он непосредственно отражает воспаление в синовиальной оболочке [14].

#### Взаимосвязь кальпротектина с активностью заболевания

В ряде работ продемонстрирована роль КП в мониторинге активности РА, выявлении субклинического воспаления и прогнозировании обострений заболевания [15–17]. М.К. Jonsson и соавт. [18, 19] проанализировали взаимосвязь уровня КП с СОЭ, концентрацией СРБ, а также клиническими и ультразвуковыми (УЗ-) показателями активности воспаления. В анализ было включено 230 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; данные исследования ARCTIC); 61% составляли женщины, в возрасте  $50,9 \pm 13,7$  года с умеренной активностью заболевания. Исходный уровень КП составил 1045 (567–2235) мкг/л и достоверно снижался на фоне терапии: 485 (296–805) к 12-му месяцу лечения. Выявлялась достоверная корреляция между уровнем КП и СОЭ ( $r=0,51$ ), концентрацией СРБ ( $r=0,66$ ), а также клиническими и УЗ-показателями активности заболевания (показателями серой шкалы и энергетического доплера) исходно и через 12 мес. Отмечалась достоверная разница в уровне КП в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по SDAI и УЗ-ремиссии на фоне терапии ( $p<0,05$ ). По данным многофакторного анализа, КП являлся независимым фактором рентгенологического прогрессирования через 2 года наблюдения. Сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности заболевания были получены А. Soliman и соавт. [20] при изучении уровня данного показателя у 32 пациентов с ранним РА. Исходный уровень КП в сыворотках пациентов был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами ( $3057 \pm 1527$  и  $1268 \pm 511$  нг/л соответственно) и снижался на фоне терапии ( $p<0,05$ ). Отмечалась положительная корреляция уровня КП с СОЭ ( $r=0,646$ ), СРБ ( $r=0,5$ ), DAS28 ( $r=0,61$ ), показателями серой шкалы ( $r=0,73$ ). По данным ROC-анализа было продемонстрировано, что уровень КП  $>1310$  нг/л является чувствительным маркером активности заболевания (AUC 0,513). J. Inciarte-Mundo и соавт. [21] при анализе уровня КП в группе из 87 пациентов с РА, получающих различные ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), продемонстрировали достоверную разницу в уровне КП между группами пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, а также обратную взаимосвязь с уровнем лекарственного препарата в периферическом кровотоке. В другом исследовании J. Inciarte-Mundo и соавт. [22] анализировалась взаимосвязь между уровнем КП, СОЭ, СРБ и показателями активности заболевания у 33 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ). Были получены сходные данные о более высоком уровне КП в сыворотках

пациентов с РА, а также более выраженная корреляция уровня КП с показателями активности заболевания, по сравнению с СРБ и СОЭ. Н. Намтег и соавт. [23] также была установлена корреляция данного биомаркера с активностью заболевания и его важная роль в качестве независимого предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [23]. Таким образом, определение уровня КП может быть полезно для оценки активности заболевания на ранних стадиях РА.

#### Роль кальпротектина в оценке эффективности терапии

В работе I. Choi и соавт. [24] была изучена роль КП в мониторинге эффективности терапии различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и прогнозировании ее результатов. В исследование было включено 170 пациентов с РА, получавших ритуксимаб (РТМ; n=24), инфликсимаб (n=60) и адалимумаб (n=86). Исходный уровень MRP8/14 был достоверно выше в группе пациентов, «ответивших» на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень MRP8/14 >1665 нг/мл ассоциировался с ответом на терапию РТМ через 24 нед лечения [отношение шансов (ОШ) 55; p=0,002]. При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, позитивность по ревматоидному фактору – РФ – и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП) уровень MRP8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ 210,21; p=0,002). В этой же когорте пациентов S. Naig и соавт. [25] была выявлена взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP8/14, DAS28 и ответом на терапии РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [26] при анализе уровня MRP8/14 в группе из 139 пациентов с РА, на фоне терапии ингибиторами ФНОα и РТМ. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени), авторы пришли к выводу о целесообразности мониторинга уровня MRP8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА. L. Tweehuysen и соавт. [27] оценили роль КП в прогнозировании эффективности терапии различными ингибиторами ФНОα (n=125). «Ответившие» на терапию показали более высокие исходные уровни КП по сравнению с «не ответившими» на лечение: 985 и 645 нг/мл соответственно (p=0,04). Клиническое значение динамики концентрации КП изучено также в рамках исследования ЭТАЛОН [28], в группе из пациентов с РА, получавших терапию этанерцептом (ЭТЦ). Отмечена достоверная корреляция между концентрацией КП и СОЭ, уровнем СРБ, ЧПС, индексом DAS28. На фоне терапии ЭТЦ установлено статистически значимое снижение концентрации КП через 12 и 25 нед по сравнению с исходным (p<0,0001), особенно у пациентов, достигших 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50 и ACR70). Однако исходный уровень КП не позволял прогнозировать эффективность терапии ЭТЦ. Н. Moncrieffe и соавт. [29] проанализировали ин-

формативность определения КП для прогнозирования эффективности терапии метотрексатом (МТ) в группе из 87 пациентов с ювенильным РА (ЮРА). Авторы выявили достоверную взаимосвязь между эффективностью терапии МТ и более высоким исходным уровнем КП в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа уровень КП >3000 нг/мл ассоциировался с достижением ACR50 [ОШ 16,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,00–129,3], в отличие от других изучаемых параметров (СРБ, СОЭ уровни ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ18 и ФНОα). Противоположные данные были получены S. Smith и соавт. [30], проанализировавшими взаимосвязь между уровнем S100A9 и эффективностью терапии ЭТЦ в группе из 236 пациентов с РА. При проведении логистического регрессионного анализа авторы не выявили взаимосвязи между эффективностью терапии и уровнем S100A9 в сыворотке крови (p>0,05).

Учитывая, что КП является внутриклеточным белком, содержащимся в нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах, А. Обгу и соавт. [31] изучили его содержание в мононуклеарах периферической крови, а также в сыворотке у пациентов РА на фоне комбинированной терапии МТ и ЭТЦ. В исследовании было включено 28 пациентов с РА, которым была инициирована комбинированная терапия. Принимая во внимание, что КП является гетеродимером, в мононуклеарах авторы изучали экспрессию отдельно протеина S100A8 и S100A9, в сыворотке крови оценивался уровень как КП, так и отдельно молекул S100A8 и S100A9. В результате работы была получена достоверная взаимосвязь более высокого исходного уровня S100A9 как в периферическом кровотоке, так и в мононуклеарах с эффективностью терапии МТ+ЭТЦ. При проведении ROC-анализа было установлено, что исходное содержание S100A9 <6,17 нг/мл ассоциируется с отсутствием эффекта терапии через 6 мес.

#### Кальпротектин и субклиническое воспаление суставов

Мониторинг уровня КП может быть полезным для выявления «остаточного» воспаления у пациентов в состоянии ремиссии/низкой активности болезни. J. Inciarte-Mundo и соавт. [32] изучили уровень КП, данные УЗ-исследования (УЗИ) суставов у 92 пациентов (42 – с РА и 50 – с псориатическим артритом), находящихся в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНОα. Активный синовит по данным УЗИ выявлялся у 46,7% пациентов. Среди больных с активным синовитом регистрировался более высокий уровень КП, СРБ и СОЭ (p<0,05); при использовании более жестких критериев выявления синовита обнаруживался лишь повышенный уровень КП, достоверных различий в содержании СРБ и СОЭ не выявлялось. При проведении ROC-анализа было выявлено, что уровень КП >1,66 мг/мл ассоциируется с наличием активного синовита по данным УЗИ (AUC 0,826; 95% ДИ 0,742–0,910); использование уровня СРБ или СОЭ для выявления синовита давало менее значимый результат. При проведении многофакторного анализа также была получена выраженная взаимосвязь между уровнем КП и активностью синовита по данным УЗИ (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,31–9,26; p<0,001).

КП может являться перспективным лабораторным маркером для контроля активности заболевания у пациен-

тов с болезнью Стилла. Q. Guo и соавт. [33] сравнили содержание КП в сыворотке крови у больных различными ревматическими заболеваниями: болезнью Стилла (n=46), РА (n=34), синдромом Шегрена (n=40), системной красной волчанкой (СКВ; n=39), остеоартритом (n=20) и здоровых доноров (n=49). Уровень КП был максимальным среди пациентов с болезнью Стилла ( $55,26 \pm 18,0$  нг/мл) и достоверно коррелировал с содержанием ферритина и обратно коррелировал с уровнем гемоглобина. По данным ROC-анализа было установлено, что уровень КП  $>45,488$  нг/мл с чувствительностью и специфичностью 63 и 80,1% соответственно может быть полезен для диагностики болезни Стилла.

Таким образом, MRP8/14 можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера для мониторинга эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения.

### Кальпротектин и спондилоартриты

Данные литературы о клиническом значении КП при спондилоартритах (СПА) весьма противоречивы. Возможно, это связано с различными группами пациентов, включенными в анализ. Так, ряд исследователей учитывают только пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), в других работах анализируются все варианты СПА. КП высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со СПА, что подтверждается высоким содержанием в синовиальной ткани моноцитов и гранулоцитов, являющихся его основными продуцентами [34]. В работе L. De Rycke и соавт. [35] уровень КП был достоверно повышен в синовиальной жидкости пациентов со СПА, также регистрировалась его положительная корреляция с острофазовыми показателями. Ряд авторов сообщают о повышенном уровне КП в сыворотках пациентов со СПА [35–37], тогда как другие обнаружили сходные уровни данного биомаркера в сыворотках больных и здоровых доноров [38, 39]. Имеются данные о более низком или аналогичном уровне КП в сыворотках пациентов со СПА и РА [34, 40]. В работе H. Suresh и соавт. [40] выявлены повышенные уровни КП в крови у пациентов с вовлечением в патологический процесс периферических суставов и нормальные уровни данного показателя при поражении осевого скелета.

Было показано, что уровень КП положительно коррелирует с концентрацией СРБ, СОЭ, числом лейкоцитов и тромбоцитов [35, 40, 41], однако достоверной корреляции КП с показателями активности заболевания (ASDAS, BASDI, BASFI) не отмечается [35, 37, 39]. В работе J. Huang и соавт. [42] уровень КП был достоверно повышен у пациентов с АС и нерентгенологическим аксиальным СПА по сравнению со здоровыми донорами. Выявлялась корреляция концентрации КП с СРБ, СОЭ, BASDAI и ASDAS, достоверной корреляции с BASFI не отмечалось.

Примечательно, что КП секретируется не только в суставах, но и в других воспаленных тканях, таких как слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Установлено, что около половины пациентов со СПА имеют субклиническое воспаление кишечника, которое может приводить к увеличению сывороточной концентрации КП [43]. Именно вклад воспаления слизистой оболочки кишечника в увеличение циркулирующего уровня КП может объяснить «скромную» корреляцию данного био-

маркера активностью СПА [40]. В настоящее время нет удобных, простых и информативных биомаркеров, которые позволили бы выявлять группу пациентов, имеющих субклиническое воспаление кишечной стенки. В связи с этим интерес вызывает работа H. Suresh и соавт. [40], оценивших уровень сывороточного и фекального КП в группе пациентов со СПА. Всем больным была проведена колоноскопия для выявления микроскопического воспаления кишечника, фекальный КП был определен у 44 больных. Микроскопическое воспаление кишечника было выявлено у 53 (42,4%) пациентов, достоверной взаимосвязи между уровнем КП, СРБ и морфологическим воспалением выявлено не было, однако воспаление кишечника регистрировалось у 64% пациентов в группе больных с одновременно повышенным уровнем КП и СРБ и лишь у 25% в группе с нормальным уровнем биомаркеров. Таким образом, авторы предложили следующий алгоритм для диагностики субклинического воспаления: первичная оценка сывороточного КП и СРБ и в последующем при необходимости оценка уровня фекального КП, применение данного алгоритма позволяет выявлять воспаление кишечника с 74,4% вероятностью. Большая информативность оценки именно фекального КП была продемонстрирована A. Duran и соавт. [38] на группе, включавшей 51 пациента со СПА. Авторы не выявили достоверной разницы в уровне сывороточного КП между группами больных и здоровых доноров, однако уровень фекального КП среди пациентов со СПА был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Регистрировалась корреляционная взаимосвязь между уровнем фекального КП и показателями активности заболевания: BASDAI, BASFI, СРБ и СОЭ ( $p < 0,05$ ).

Уровень КП быстро снижается на фоне терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  как при осевом, так и при периферическом варианте СПА, что можно использовать для мониторинга активности заболевания на фоне терапии, совместно с уровнем СРБ [37, 41].

Была продемонстрирована роль КП в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника при осевом СПА [41]. Концентрация КП  $>0,5$  мг/мл ассоциировалась с прогрессированием роста синдесмофитов при двухлетнем наблюдении [41].

Таким образом, КП можно рассматривать в качестве острофазового показателя, уровень которого более точно отражает воспаление синовиальной оболочки суставов, по сравнению с СРБ и СОЭ. Изучение уровня КП может быть полезно для более точной оценки активности заболевания, выявления «остаточного» воспаления и прогнозирования обострения патологического процесса при решении вопроса о дальнейшей стратегии терапии.

КП является перспективным маркером мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования ее результатов. Повышенный уровень КП может являться маркером развития эрозивного поражения суставов при РА.

Значение КП при СПА неоднозначно: с одной стороны, данный маркер высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со СПА и коррелирует с уровнем острофазовых показателей, с другой — его корреляция с индексами активности заболевания весьма противоречива

и требует дальнейшего уточнения. Сывороточный и фекальный КП может служить полезным маркером для выявления субклинического воспаления стенки кишечника у пациентов со СПА, что необходимо учитывать при ведении данной группы больных.

В целом, КП является перспективным лабораторным маркером, имеющим бесспорно важное клиническое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exper Biol Med*. 2017;242:859-73. doi: 10.1177/1535370216681551
- Chen YS, Yan W, Geczy CL, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
- Loser K, Vogl T, Voskort M, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med*. 2010;16:713-7. doi: 10.1038/nm.2150
- Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160:1427-35.
- Uchida T, Fukawa A, Uchida M, et al. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome Res*. 2002;1:495-9. doi: 10.1021/pr025531w
- Van Lent PL, Grevers L, Blom AB, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1750-8. doi: 10.1136/ard.2007.077800
- Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2005;105:2955-62. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
- Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*. 2004;104:4260-8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
- Averill MM, Barnhart S, Becker L, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123:1216-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
- Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, et al. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J*. 2015;29:5006-17. doi: 10.1096/fj.15-273987
- Kopec-Medrek M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54:6. doi: 10.5114/reum.2016.64907
- Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1):49-55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018
- Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 May 18;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
- Garcia-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:49-56. doi: 10.1007/s40291-013-0016-9
- Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:1266-73. doi: 10.1001/jama.2010.375
- Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:974-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
- Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2075-81. doi: 10.1136/ard.2011.152496
- Jonsson MK, Hammer HB, Nordal HH, et al. Calprotectin levels correlate with inflammation in early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic drug treatment and after 12 months of treatment [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. <https://acrabstracts.org/abstract/calprotectin-levels-correlate-with-inflammation-in-early-rheumatoid-arthritis-before-disease-modifying-antirheumatic-drug-treatment-and-after-12-months-of-treatment/>. Accessed July 17, 2018.
- Jonsson MK, Sundlisaeter NP, Nordal HH, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2031-7. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211695
- Soliman A, Elnadya B, Shaker R, Mansour A. Potential role of calprotectin as a monitoring biomarker for clinical and sonographic activity and treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2016;43(3). doi: 10.4103/1110-161X.189824
- Inciarte-Mundo J, Victoria Hernandez M, Ruiz-Esquide V, et al. Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res*. 2016;68:899-906. doi: 10.1002/acr.22795
- Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernandez MV, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology*. 2015;54:2239-43. doi: 10.1093/rheumatology/kev251
- Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1093-7. doi: 10.1136/ard.2006.064741
- 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
- Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, et al. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE*. 2016;11(3): e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
- Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From synovial tissue to peripheral blood: Myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253

## 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.

27. Tweehuysen L, den Broeder N, Joosten LAB, et al. No added predictive value of serum calprotectin for treatment response to adalimumab or etanercept in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2017;69 Suppl 10. <https://acrabstracts.org/abstract/no-added-predictive-value-of-serum-calprotectin-for-treatment-response-to-adalimumab-or-etanercept-in-ra-patients/>. Accessed July 17, 2018.
28. Пчелинцева АО, Жорняк АП, Иониченок НГ и др. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):379-84 [Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, et al. Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(4):379-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-379-384
29. Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1467-76. doi: 10.1093/rheumatology/ket152
30. Smith S, Plant D, Eyre S, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatology.* 2017;56:1019-24. doi: 10.1093/rheumatology/kew387
31. Obry A, Lequerre T, Hardouin J, et al. Identification of S100A9 as Biomarker of Responsiveness to the Methotrexate/Etanercept Combination in Rheumatoid Arthritis Using a Proteomic Approach. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e115800. doi: 10.1371/journal.pone.0115800
32. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernandez MV, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:160. doi: 10.1186/s13075-016-1032-z
33. Guo Q, Zha X, Li C, et al. Serum calprotectin - a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35:73-9. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6
34. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1795-804. doi: 10.1002/art.21914
35. De Rycke L, Baeten D, Foell D, et al. Differential expression and response to anti-TNF treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in auto-immune arthritis. *J Pathol.* 2005;206:17-27. doi: 10.1002/path.1758
36. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Invest Med.* 2014;62:880-4. doi: 10.1097/JIM.000000000000095
37. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, et al. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:413. doi: 10.1186/s13075-014-0413-4
38. Duran A, Kobak S, Sen N, et al. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015;16:71-4.
39. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in faeces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435-44. doi: 10.3109/00365521.2011.648953
40. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1357-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
41. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506
42. Huang J, Yin Z, Song G, et al. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Dis Markers.* 2017;2017:Article ID 7574147. 5 p. doi: 10.1155/2017/7574147
43. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Apr 17;8(5):288-95. doi: 10.1038/nrrheum.2012.42

# Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

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

**Контакты:** Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

**Contact:** Ekaterina Agafonova; busy89@mail.ru

Поступила 12.01.18

В обзоре представлен анализ зарубежной и отечественной литературы, опубликованной в течение последних 30 лет и посвященной диагностике и лечению коксита при анкилозирующем спондилите (АС). Результаты ранее проведенных работ выявили высокую частоту поражения тазобедренных суставов (ТБС) при АС, но до сих пор остается неясным, какой метод диагностики является наиболее чувствительным для раннего обнаружения коксита. Было показано, что коксит служит одним из предикторов ранней инвалидизации пациентов. В настоящее время наиболее изученным методом лечения коксита является эндопротезирование ТБС, для которого четко разработаны показания и противопоказания, тогда как вопрос о медикаментозной терапии остается открытым.

**Ключевые слова:** коксит; анкилозирующий спондилит; диагностика; лечение.

**Для ссылки:** Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):500-505.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COXITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Agafonova E.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

The review analyzes the foreign and Russian literature published in the past 30 years and devoted to the diagnosis and treatment of coxitis in ankylosing spondylitis (AS). The results of previous works have revealed the high rate of hip joint injury (HJI) in AS, but it is still unclear which diagnostic technique is the most sensitive for the early detection of coxitis. The latter has been shown to serve as one of the predictors of early disability in patients. The most studied treatment for coxitis is now HJI endoprosthesis, for which indications and contraindications have been clearly developed, while the question of drug therapy remains open.

**Keywords:** coxitis; ankylosing spondylitis; diagnosis, treatment.

**For reference:** Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):500-505 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505

Анкилозирующий спондилит (АС) — это системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета из группы спондилоартритов (СпА) с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем [1–3]. Развитие заболевания сопровождается хронической болью воспалительного характера и нарастанием ограничения функции позвоночника, что нередко приводит к быстрому снижению качества жизни [4], ранней инвалидизации и в ряде случаев может сокращать продолжительность жизни пациентов [5]. Все это представляет серьезную медико-социальную проблему, сопровождается большими экономическими затратами [6–9] как для самого пациента, так и для общества в целом [10]. Хронический характер течения заболевания обуславливает постепенное нарастание функциональных нарушений: сначала возникают ограничения профессиональной, а затем и повседневной деятельности, в тяжелых случаях теряется способность к самообслуживанию. По данным ряда работ, стойкая утрата трудоспособности при этом заболевании развивается у 13–49% пациентов [11, 12].

Как известно, при АС помимо позвоночника в воспалительный процесс вовле-

каются различные суставы, среди которых к наиболее тяжелым последствиям приводит патология тазобедренных суставов (ТБС).

Результатом поражения ТБС при АС являются ранняя инвалидизация пациентов, быстрое нарастание функциональной недостаточности. Большинство исследователей воспалительное поражение ТБС — коксит — рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [13, 14]. Так, в недавно проведенном исследовании М.В. Подрядновой и соавт. [15] было показано, что потеря трудоспособности и инвалидизация у больных с поражением ТБС наступают быстрее, чем у пациентов без коксита.

Коксит — это результат вовлечения в системный воспалительный процесс структур ТБС. Как известно, ТБС — наиболее труднодоступный для обследования и анатомически сложно устроенный сустав. Поэтому осмотр и пальпация, которые широко используются для выявления признаков артрита периферических суставов, в данном случае не информативны.

Коксит развивается примерно у 1/3 пациентов с АС, поражает молодых людей в наиболее продуктивном возрасте (на третьей декаде жизни) и оказывает негативное влияние на работоспособность, получе-



ние образования, создание семьи [16]. Развитие коксита достаточно часто приводит к потере трудоспособности больных АС [17]. Анализ регистров больных АС, проведенный В. van der Cruyssen и соавт. [18], показал, что частота коксита в зависимости от длительности АС может варьировать от 24 до 36%, а потребность в эндопротезировании составляет 8%. В российском исследовании поражение ТБС наблюдалось более часто – в 56% случаев, т. е. в России каждый второй пациент с этим заболеванием, помимо высокой активности, имеет такой фактор неблагоприятного прогноза заболевания, как коксит, нередко двусторонний (43%) [14, 19]. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа по изучению эпидемиологии и факторов риска, ассоциированных с эндопротезированием ТБС [18]. Оценивались данные двух европейских и одного североамериканского регистров пациентов с АС, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ИФНО $\alpha$ ). Вовлечение ТБС оценивалось по трем показателям: число пациентов с кокситом, по мнению ревматолога, число пациентов с минимальными изменениями по индексу Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI-hip) счет  $\geq 1$ , число пациентов, имеющих показания для эндопротезирования ТБС. В результате было выявлено, что 50% пациентов имеют тяжелые структурные изменения ТБС, соответствующие в 30% случаев 3-й стадии по BASRI-hip и в 15–20% – 4-й стадии. Большинство пациентов, которым требовалось эндопротезирование, имели ювенильное начало АС. Еще в 1994 г. В. Amor и соавт. [14] сделали вывод о том, что при СПА одним из основных прогностически неблагоприятных факторов течения заболевания является развитие коксита в первые 2 года болезни.

По данным А.Г. Бочковой и соавт. [20], коксит развивался чаще всего в детском и юношеском возрасте. Среди заболевших в возрасте старше 20 лет поражение ТБС возникало, как правило, только через несколько лет после начала болезни (в среднем через 5 лет). В то же время, по данным J.S. Marks и К. Hardinge [21], коксит возникал у мужчин в среднем через 12 лет, а у женщин – через 7 лет после начала АС. О меньшем интервале сообщали I.L. Dwoosh и соавт. [22]. Среди наблюдавшихся ими больных АС (возраст начала болезни составлял в среднем 25 лет) коксит в большинстве случаев развивался в первые 5 лет болезни. В свою очередь, А. Kalin и J. Elswood [23] на основании анализа анамнеза болезни пациентов, которым проводилось эндопротезирование ТБС, показали, что первые признаки коксита возникали в среднем через 6,3 года после начала АС.

При АС с кокситом наблюдаются более выраженные функциональные ограничения по сравнению с больными АС без коксита [18, 24] за счет более быстрого рентгенологического прогрессирования [25], и протезирование ТБС может потребоваться в 16–23% случаев [26]. В то же время у пациентов с кокситом были выявлены более выраженные структурные изменения по индексу BASRI-spine и функциональные ограничения в шейном и поясничном отделах позвоночника. В недавнем немецко-бельгийском исследовании было показано [13], что с рентгенологическим прогрессированием коксита ассоциировались мужской пол и более ранний дебют СПА, в то время как наличие В27-антигена, периферического артрита и внесуставных проявлений (увейт, псориаз,

воспалительные заболевания кишечника) не имело такой ассоциации. В этом же исследовании было установлено, что пациенты с кокситом инвалидизировались гораздо быстрее, имели более высокий индекс BASFI и более тяжелое поражение позвоночника. Интересно, что пол, длительность течения АС и наличие внесуставных проявлений меньше влияли на индекс BASFI по сравнению с кокситом. В исследовании А. Voonen и соавт. [13] также не была выявлена связь коксита с внеаксиальными проявлениями заболевания, в том числе с периферическим артритом. Рентгенологическая стадия и клинические проявления коксита достоверно коррелировали между собой, однако различий в активности, которая оценивалась по индексу BASDAI, между пациентами с поражением ТБС и без него не было.

В клинической практике врачам для диагностики поражений ТБС в основном приходится ориентироваться на жалобы больного (боль и ограничение подвижности при пассивных движениях ТБС) и данные рентгенологического обследования. Клинически диагноз коксита может быть установлен при наличии жалоб на боль при ходьбе или в покое, но наиболее характерна боль в паховой области (ингинвальная боль). Необходимо отметить, что стойкие болевые ощущения чаще возникают при выраженных рентгенологических изменениях. Волнообразность течения и отсутствие возможности объективного осмотра сустава усложняют диагностику, и диагноз нередко устанавливается только при наличии необратимых рентгенологических изменений, которые требуют эндопротезирования ТБС. В работе, проведенной А.Г. Бочковой и соавт. [20], отмечена нестойкость клинической симптоматики коксита при АС. Многие пациенты (40%) сообщали, что в первые годы, спонтанно или под влиянием стандартного лечения, клинические проявления коксита (боль, хромота) существенно снижались. О транзиторности клинических проявлений коксита, не оставляющих рентгенологических изменений, также упоминали I.L. Dwoosh и соавт. [22]. Несколько неожиданным результатом исследования А.Г. Бочковой и соавт. [20] стало обнаружение рентгенологических изменений ТБС (сужение суставной щели или остеофиты головки бедренной кости) у ряда больных АС при отсутствии клинических и ультразвуковых признаков коксита.

В ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению коксита при АС, анализировали в основном рентгенологические изменения ТБС. I.L. Dwoosh и соавт. [22] среди 118 пациентов с АС (средняя длительность заболевания – 23 года) выявили такие изменения у 42 больных в 81 суставе. Чаще всего обнаруживали остеофиты (58%) и сужение суставной щели (56%), преимущественно концентрическое (49%). Характерными были двусторонность (93%) и симметричность (73%) изменений. Протрузии вертлужной впадины выявили в 15% измененных ТБС, а ишемический некроз головки бедренной кости был диагностирован только у одного больного (изменения были двусторонними). По данным некоторых авторов, в 2,5–12% случаев поражение ТБС может прогрессировать до полного анкилоза [27, 28]. Сходные данные были получены А.Г. Бочковой и соавт. [20].

Известно, что одной из рентгенологических особенностей коксита при СПА является раннее развитие своеобразной костной пролиферации в области головки

бедренной кости. Эти изменения возникают, как показывают единичные рентгеноморфологические исследования [28], у края суставного хряща головки, существенно выше зоны прикрепления капсулы, т. е. не являются следствием оссификации энтезисов. Сначала бывает заметен небольшой костный выступ («горбик») на латеральном контуре головки. Со временем подобный остеофит может обнаруживаться и с медиальной стороны головки, а позже в ряде случаев можно заметить костную пролиферацию, концентрически охватывающую всю шейку бедренной кости в виде ожерелья.

Подобные изменения при заболеваниях ТБС другой этиологии встречаются, по-видимому, крайне редко. I.L. Dwosh и соавт. [22], проведя рентгенологический анализ 200 случаев коксартроза, не выявили подобных латеральных остеофитов головки и костной пролиферации вокруг шейки бедренной кости ни в одном случае (в то время как другие виды остеофитов наблюдались часто). Правда, при изучении рентгенограмм 174 ТБС лиц, не имевших патологии опорно-двигательного аппарата, эти авторы в двух случаях обнаружили «ожерелье» на краях головки бедренной кости. А.Г. Бочкова и соавт. [20] наблюдали сходные латеральные остеофиты головки бедренной кости у отдельных больных ювенильным хроническим артритом. Изолированные остеофиты головки бедренной кости были выявлены в 8% ТБС в группе с клиническими признаками коксита. При этом боль и ограничение движений в ТБС были выражены не меньше, а даже несколько больше, чем у пациентов с изолированным сужением суставной щели.

Рентгенологическое исследование ТБС на ранней стадии коксита малоинформативно в связи с отсутствием структурных изменений. В связи с этим можно предположить, что на дорентгенологической стадии коксита будут более информативными ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

УЗИ позволяет обнаружить синовит и некоторые структурные изменения сустава. С помощью УЗИ также выявляют воспаление окружающих мягких тканей и энтезопатии в области большого вертела, что дает возможность дифференцировать патологию ТБС и окружающих его тканей. В настоящее время считается, что при нормальном количестве жидкости в ТБС шеечно-капсулярное расстояние (ШКР) по данным УЗИ не превышает 7 мм [18, 21, 28, 29], хотя следует отметить, что выпот при УЗИ (ШКР  $\geq 7$  мм) обнаруживался и у больных без клинических признаков коксита (23%) и нередко в контрольной группе здоровых лиц (25%) [30].

По данным М.В. Подрядновой и соавт. [15], у 58 больных с болью в ТБС не были обнаружены УЗ-признаки синовита, но у 49 (84%) из них при УЗИ был выявлен энтезит большого вертела, который мог быть причиной этой боли. В то же время у пациентов с АС при отсутствии клинических признаков коксита увеличение ШКР не превышало 8 мм. Учитывая небольшую выборку пациентов, данный факт требует дальнейшего изучения.

По данным Е.В. Волнухина и соавт. [19], у 35 больных АС при УЗИ ТБС был обнаружен выпот в полости сустава, который только в 30% случаев сопровождался клиническими симптомами, в то время как в 27% случаев при наличии клинических проявлений коксита выпот по данным УЗИ не выявлялся.

Результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что УЗИ можно использовать для скринингового обследования пациентов. Данный метод позволяет дифференцировать воспалительные изменения в области ТБС, что даже при отсутствии клинических проявлений позволит заподозрить коксит на ранней (дорентгенологической) стадии.

В последнее время для выявления активного воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах (КПС) используется МРТ в режимах с подавлением жира (STIR и T2-FatSat). Возможности МРТ в режиме с подавлением жира также позволяют выявить воспалительные изменения в ТБС, в том числе выпот в полость сустава. Визуализация воспалительных изменений, предшествующих формированию структурных повреждений, видимых на рентгенограммах, как и при поражении КПС, может помочь диагностировать коксит на ранней (дорентгенологической) стадии. Исследований, посвященных ранней диагностике коксита с помощью МРТ, сопоставления выявляемых при этом воспалительных изменений (ВИ) ТБС у больных СпА с клиническими признаками и данными УЗИ, насколько нам известно, до сих пор не проводилось.

В настоящее время нет и четких рекомендаций, как лечить коксит. Дает ли эффект стандартная терапия?

У большинства больных АС препаратами первой линии продолжают оставаться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП в лечении АС играют большую роль, чем в терапии ревматоидного артрита (РА) или остеоартрита, при которых эти препараты рассматриваются исключительно как симптоматические. Постоянная терапия НПВП, возможно, влияет на течение и исходы АС [31, 32], однако их эффект при кокситах до сих пор не был исследован.

При воспалительных ревматических заболеваниях используется большое число препаратов с различной химической структурой, способных подавлять развитие воспаления [33]. «Золотым стандартом» в ревматологии для лечения многих заболеваний является метотрексат (МТ). Он считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [33]. Результаты различных исследований доказывают противовоспалительный и антидеструктивный эффект МТ при хронических артритах.

По данным Кокрейновского обзора 2006 г., основанном на анализе рандомизированных клинических исследований за период с 1966 по 2006 г., эффективность МТ при АС остается до конца не изученной. Небольшое число участников, а также использование низких доз МТ в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности у больных АС [34].

В одном недавно проведенном открытом исследовании подкожно вводимой формы МТ больным с аксиальной формой АС [35] эффективность препарата также не была доказана. Единичные клинические наблюдения показывают позитивное влияние МТ на синовит ТБС, однако эффект от долгосрочного применения ни в одном из исследований не оценивался [36].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено открытое исследование эффективности и безопасности кратковременного внутривенного применения

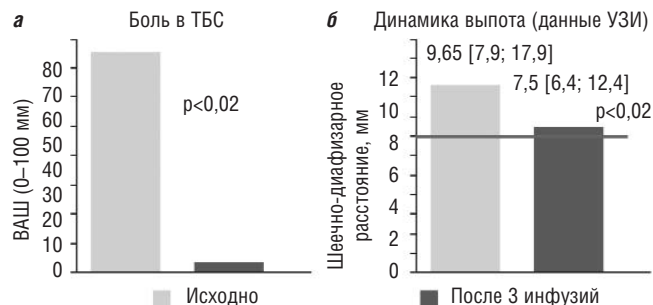
высоких доз глюкокортикоидов (ГК) метилпреднизолона и дексаметазона у 46 пациентов с АС [37]. Быстрый и значительный положительный эффект был отмечен сразу после инфузии у 59% больных. Существенную положительную динамику наблюдали в отношении всех основных проявлений АС: спондилита, коксита, артрита периферических суставов. Выраженность улучшения не зависела от разовой и суммарной дозы ГК, ритма введения (ежедневно или с интервалами в 1–3 дня) и от применявшегося препарата. Относительно длительное (в течение 2–3 мес) и значительное снижение активности болезни (уменьшение BASDAI на 50% и более по сравнению с исходной величиной) наблюдали только у 9% пациентов. Таким образом, внутривенное введение высоких доз ГК способно быстро и значительно уменьшить выраженность воспаления в позвоночнике и ТБС и соответствующие им клинические проявления. Однако в течение длительного времени эффект этой терапии сохраняется лишь у единичных больных [38].

В 2005 г. было проведено 56-недельное открытое исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба (ИНФ) у больных АС. Отдельно оценивались динамика «активного» коксита, наличие которого устанавливалось в случае сочетания двух признаков: боли или болезненности (при пассивных движениях) в ТБС, и выпота в полости сустава по данным УЗИ. «Активный» коксит исходно был выявлен у 22 пациентов (в 33 ТБС). Рентгенологические изменения в этих суставах были преимущественно умеренными (II и III стадия по BASRI [39]) и определялись в 27 из 33 суставов (т. е. в 82% случаев). После трех инфузий ИНФ достоверно и клинически значимо уменьшилась боль в ТБС, которая полностью прекратилась у 9 пациентов в 15 суставах. Уменьшилась и величина выпота в этих суставах по данным УЗИ (см. рисунок).

Выпот перестал определяться у 9 больных в 11 суставах (27%). Полученные результаты показывают, что ИНФ эффективен в отношении коксита, характеризуется быстрым началом лечебного действия и способен вызывать выраженное улучшение у большинства больных [41]. В 2006 г. было опубликовано первое сообщение, что ИНФ сдерживал деструкцию хряща, которую оценивали по ширине суставной щели ТБС у больных АС с кокситом [42]. Недавно этот результат был подтвержден на когорте уже из 20 больных АС, которые в течение 6 лет получали ИНФ [13].

Современная успешная терапия СпА иФНОα значительно улучшила прогноз пациентов с кокситом.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют, что коксит является предиктором ранней инвалидизации пациентов с АС. Многочисленные работы выявили высокую частоту поражения ТБС, но, несмотря на это, до сих пор отсутствуют четкие алгоритмы его диагностики, в первую очередь, на ранних стадиях, т. е. до появления рентгенологических изменений. Исходя из приведенных данных, возникает вопрос, почему при такой высокой частоте поражения ТБС лишь небольшая часть больных нуждаются в хирургической помощи? Возможно, в части случаев речь идет



Динамика проявлений коксита после применения ИНФ.

*а* – значительное уменьшение выраженности болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ТБС у пациентов с АС и кокситом; *б* – достоверное уменьшение выпота (по данным УЗИ) в ТБС после трех инфузий ИНФ [40]

о гипердиагностике воспалительной патологии ТБС, а боли, выявляемые врачом, не связаны с самим суставом. Также нельзя исключить, что у части больных либо самопроизвольно, либо под действием проводимой терапии процесс прекращает прогрессирование и деструкция сустава, требующая вмешательства хирурга, не развивается.

Отсутствуют данные о сопоставлении различных методов визуализации, а также о действии НПВП и иФНОα на клинические проявления коксита (боль, функция суставов) и воспалительные изменения в ТБС, которые выявляются при МРТ и УЗИ (в долгосрочной перспективе – на рентгенологическое прогрессирование коксита). Предварительные данные показывают [43], что частота эндопротезирования ТБС также снижается в последние годы, что, возможно, связано с успешным применением иФНОα. Необходимы контролируемые исследования, чтобы уточнить вопрос, будут ли иФНОα предотвращать структурные изменения в суставах у больных АС. Терапия иФНОα является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

### Заключение

В современных условиях проблема коксита у больных АС представляется весьма значимой, однако малоизученной и практически не освещенной в отечественной литературе. Раннее выявление коксита имеет большое значение и в перспективе при своевременной начатой адекватной терапии может снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

### 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. Эрлес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):604-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
2. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
3. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdes Sh, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 Dec;63(11):815-22.
4. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1178-84. doi: 10.1136/ard.2002.004861
5. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S80-4. Review.
6. Rkain H, Allali F, Bentalha A, et al. Socioeconomic impact of ankylosing spondylitis in Morocco. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2081-8. Epub 2007 Apr 25. doi: 10.1007/s10067-007-0622-1
7. Rafia R, Ara R, Packham J, et al. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2):246-53. Epub 2012 Apr 13.
8. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:732-40. doi: 10.1136/ard.62.8.732
9. Verstappen SMM, Boonen A, Jacobs JWG, et al. The burden of illness: ankylosing spondylitis vs rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):605.
10. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006 Sep;78:4-11.
11. Brunner R, Kissling RO, Auckenthaler C, et al. Clinical Evaluation of Ankylosing Spondylitis in Switzerland. *Pain Physician*. 2002 Jan;5(1):49-56.
12. Gran JT, Scomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:766-71. doi: 10.1093/rheumatology/36.7.766
13. Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36:1249-55. doi: 10.3899/jrheum.0808312
14. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883-7.
15. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрлес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-222
16. Бочкова АГ. К вопросу о раннем диагнозе анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):24-9 [Bochkova AG. Modern approaches to early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-585
17. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology*. 2010;49:3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298
18. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
19. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
20. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-12 [Bochkova AG, Rummyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
21. Marks JS, Hardinge K. Clinical and radiographic features of spondylitis hip disease. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:332-6. doi: 10.1136/ard.38.4.332
22. Dwosh IL, Resnick D, Becker MA. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1976;19:683-92. doi: 10.1002/1529-0131(197607/08)19:4<683::AID-ART1780190405>3.0.CO;2-8
23. Kalin A, Elswold J. The outcome of 138 total hip replacement and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years. *J Rheumatol*. 1989;16:955-8.
24. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2186-92.
25. Brophy PJ. Axoglia junctions: separate the channels or scramble the message. *Curr Biol*. 2001;11(14):R555-7. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00341-4
26. Van der Cruyssen B, Vastesaegeer N, Collantes-Estevéz E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04
27. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology*. 2006;45:129-38. doi: 10.1093/rheumatology/kei171
28. Resnick D, Nimwayama G. Diagnosis of bone and joint disorders. W. B. Saunders Company; 1981. Vol. 2. P. 1074-80.
29. Илюшина ЛВ, Ильиных ЕИ, Мазуров ВИ. Поражение тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите. Доктор.Ру. 2013;6(84):42-5. [Ilyushina LV, Ilynykh EI, Mazurov VI. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Doktor.Ru*. 2013;6(84):42-5 (In Russ.)].
30. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63 [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183

31. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:60-4.
32. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory 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
33. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372-6 [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2000;(9):372-6 (In Russ.)].
34. Chen J, Lui C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD004524.
35. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
36. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452-5 [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):452-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455
37. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом. Терапевтический архив. 2006;(12):71-5 [Rumyantseva OA, Vochkova AG, Loginova EYu, et al. Intravenous application of high doses of glucocorticoids in patients with ankylosing spondylitis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2006;(12):71-5 (In Russ.)].
38. Бочкова АГ. Серонегативные спондилоартриты. Лечение анкилозирующего спондилита. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2006;8:2 [Vochkova AG. Seronegative spondylitis. Treatment of ankylosing spondylitis. *Zhurnal Dokazatel'noy Meditsiny Dlya Praktikuyushchikh Vrachey.* 2006;8:2 (In Russ.)].
39. Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I
40. Richter MB, Woo P, Panayi GS, et al. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1983;53:51-9.
41. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом. Эффективная фармакотерапия. 2011;39:32-7 [Rumyantseva OA, Vochkova AG, Loginova EYu, et al. Investigation of efficacy, safety and tolerability of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2011;39:32-7 (In Russ.)].
42. Konsta M, Sfikakis PP, Bournia VK. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(8):1229-32. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x
43. Nystad TW, Fevang BS, Havelin LI, et al. THU0362 Hip Replacement Surgery in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:A288.

# Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в.

Лебедева В.В., Муравьев Ю.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: Юрий Владимирович Муравьев; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Contact: Yuri Muravyev; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 16.10.15

В обзоре представлены современные данные о болезни Стилла, развившейся у взрослых: причинах ее возникновения, особенностях патогенеза, диагностики, клинической картины (с выделением субтипов), лечения с учетом характера течения и угрожающих жизни осложнений.

**Ключевые слова:** болезнь Стилла, развившаяся у взрослых; генно-инженерные биологические препараты; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты.

**Для ссылки:** Лебедева ВВ, Муравьев ЮВ. Особенности болезни Стилла, развившейся у взрослых, в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):506-514.

## CHARACTERISTICS OF ADULT-ONSET STILL'S DISEASE IN THE 21<sup>ST</sup> CENTURY

Lebedeva V.V., Muravyev Yu.V.

The review gives an update on adult-onset Still's disease: on its causes, the specific features of its pathogenesis, diagnosis, clinical presentations (with identification of subtypes), and treatment with consideration for the nature of the course of the disease and life-threatening complications.

**Keywords:** adult-onset Still's disease; biological agents; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**For reference:** Lebedeva VV, Muravyev YuV. Characteristics of adult-onset Still's disease in the 21<sup>st</sup> century. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):506-514 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-506-514

Детский врач Георг Фредерик Стилл, в 1897 г. впервые описавший 22 случая хронического серонегативного полиартрита у детей с периодами лихорадки, лимфаденопатией, спленомегалией и перикардитом [1], и не предполагал, что этот субтип ювенильного артрита (системный ЮА) будет иметь общепринятый эпоним – болезнь Стилла. Термин «болезнь Стилла, развившаяся у взрослых» (БСРВ), или «болезнь Стилла взрослых», предложил Eric Wywaters, в 1971 г. описавший 14 случаев, сходных с болезнью Стилла, но развившихся у взрослых [2]. В настоящее время появились серьезные доказательства того, что системный ЮА и БСРВ – это одно и то же заболевание [3–5].

БСРВ – редкая болезнь, и пока нет единого мнения о частоте и распространенности ее в разных популяциях. Болезнь поражает женщин несколько чаще, чем мужчин, и у 3/4 болезнь начиналась в возрасте от 16 до 35 лет [6], однако она может возникнуть и в возрасте старше 70 лет. Европейские ретроспективные исследования показали, что частота ежегодных новых случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения [7–9].

Этиология БСРВ неизвестна, поэтому обсуждается гипотеза, согласно которой БСРВ может быть реактивным синдромом, при котором разные инфекционные агенты инициируют болезнь у генетически предрасположенного хозяина (относительный риск развития, связанный с HLA-B17, -B18, -B35, -DR2у, колеблется от 2,1 до 2,9) [10, 11]. Однако имеются исследования, не подтверждающие такую генетическую предрасположенность [12].

Некоторые болезни, вызванные вирусами, очень похожи по клинической картине на БСРВ; описаны даже временные взаимоотношения между началом БСРВ и вирусными инфекциями (парвовирус В19, вирус краснухи, свинка, эховирус, вирус герпеса человека, вирус парагриппа, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, Коксаки-вирус, аденовирус) или возбудителями бактериальных заболеваний (хламидии, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus*, *Borrelia burgdorferi*) [13]. Однако доказательств инфекционной этиологии БСРВ не получено.

Предполагается, что при БСРВ нарушен иммунный ответ. С одной стороны, возможна активация макрофагов и нейтрофилов (врожденный иммунитет) под действием провоспалительного интерлейкина 18 (ИЛ18) [14]. С другой стороны, отмечается повышение уровня интерферона  $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и ИЛ2, влияющих на активность болезни, в результате ответа на преобладание (врожденный иммунитет) Т-хелперов (Th1) [15]. Кроме того, рассматривается роль Th17 в патогенезе БСРВ, поскольку уровень Th17-зависимых цитокинов, включая ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, повышается [16].

Синонимы БСРВ: болезнь Стилла взрослых, синдром Висслера (Wissler's), синдром Висслера–Фанкони (Wissler–Fanconi). Кодирована согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): M06.1 Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. Пока единственным доказанным фактором риска БСРВ является стресс.

Клинические проявления обычно характеризуются триадой: резкие высокие подъемы температуры, характерная сыпь, артриты/артралгии. Лихорадка  $>39^{\circ}\text{C}$ , преходящая, обычно ежедневная, как правило, поздно вечером или рано утром. К неспецифическим симптомам относятся миалгии, серозиты, включая плеврит и перикардит, боли в горле. Сыпь обычно эфемерная, оранжево-розового цвета, макулопапулярная, локализующаяся на туловище, конечностях и сопровождающаяся лихорадкой, часто исчезающая после нормализации температуры. Артриты – симметричные и деструктивные, с вовлечением лучезапястных, коленных и голеностопных суставов [17, 18]. Выраженное поражение запястных суставов является отличием

БСРВ от ревматоидного артрита (РА). Не все три симптома из триады могут быть представлены в начале болезни, могут наблюдаться и атипичные признаки, что часто ведет к отсрочке установления диагноза. В целом клинические признаки недавно возникшей БСРВ, обнаруженные в разных регионах, представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлена частота лабораторных признаков недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира.

Согласно большому ретроспективному исследованию БСРВ, лихорадка (повышение температуры тела  $>39^{\circ}\text{C}$ ) как начальный симптом наблюдается более чем у 95% больных. Отмечается классическая лихорадка – одно- или двукратные резкие подъемы температуры выше  $39^{\circ}\text{C}$ , чаще

**Таблица 1** Частота клинических проявлений недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира, %

Показатель	Греция	Китай	Греция	Испания	Китай	Италия	Корея	Япония	Иран	Индия	Кувейт	Турция	Норвегия
Цитируемые источники	Vaxevas G. et al. [19]	Chen P.D. et al. [20]	Laskari K. et al. [21]	Riera E. et al. [22]	Kong X.D. et al. [23]	Franchini S. et al. [24]	Lee S.W. et al. [25]	Mitamura M. et al. [26]	Mehrpoor G. et al. [27]	Singh S. et al. [28]	Uppal S.S. et al. [29]	Pay S. et al. [30]	Evensen K.J. et al. [31]
Год	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2008	2008	2008	2007	2006	2006
Число больных	22	61	25	41	104	66	71	34	28	14	28	95	13
Средний возраст, годы	32	30	32	38	37	37	40	41	25	30	28	27	34
Доля женщин, %	32	52	48	61	66	58	88	65	75	36	79	53	20
Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$	100	100	96	100	100	95	100	94	100	100	100	99	100
Артралгии	91	80	88	98	Н. д.	100	85	91	92	Н. д.	100	100	Н. д.
Артрит	18	Н. д.	66	88	90	79	Н. д.	41	60	100			
Сыпь	73	79	64	93	95	79	84	91	85	57	64	85	69
Лимфаденопатия	73	52	56	41	66	54	68	56	57	71	85	82	77
Гепатоспленомегалия	Н. д.	Н. д.	44	Н. д.	44	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	61	37	62
Гепатомегалия	Н. д.	21	Н. д.	22	Н. д.	41	30	27	Н. д.	57	Н. д.	Н. д.	Н. д.
Спленомегалия	Н. д.	64	Н. д.	17	Н. д.	38	37	64	32	57	55	45	23
Серозиты	Н. д.	Н. д.	20	15	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	57	42	23
Плеврит	Н. д.	11	Н. д.	15	Н. д.	18	15	9	Н. д.	7	17	22	Н. д.
Перикардит	Н. д.	10	Н. д.	12	Н. д.	14	14	9	28	14	3	8	Н. д.
Миалгии	Н. д.	36	Н. д.	Н. д.	Н. д.	70	70	50	Н. д.	Н. д.	Н. д.	70	Н. д.
Боль в горле	73	84	56	90	78	58	57	85	95	56	57	66	62

**Примечание.** Н. д. – нет данных. Во всех исследованиях использовались критерии диагностики М. Yamaguchi и соавт. [31].

**Таблица 2** Частота лабораторных признаков недавно возникшей БСРВ в разных регионах мира, %

Показатель	Греция	Китай	Греция	Испания	Китай	Италия	Корея	Япония	Иран	Индия	Кувейт	Турция	Норвегия
Цитируемые источники	Vaxevas G. et al. [19]	Chen P.D. et al. [20]	Laskari K. et al. [21]	Riera E. et al. [22]	Kong X.D. et al. [23]	Franchini S. et al. [24]	Lee S.W. et al. [25]	Mitamura M. et al. [26]	Mehrpoor G. et al. [27]	Singh S. et al. [28]	Uppal S.S. et al. [29]	Pay S. et al. [30]	Evensen K.J. et al. [31]
Год	2012	2012	2011	2011	2010	2010	2009	2008	2008	2008	2007	2006	2006
Число больных	22	61	25	41	104	66	71	34	28	14	28	95	13
Лейкоцитоз $>10^4$	91	80	84	93	98	79	Н. д.	74	92	Н. д.	100	Н. д.	91
Анемия	Н. д.	18	64	24	69	39	Н. д.	33	Н. д.	50	54	75	36
Тромбоцитоз	Н. д.	36	32	Н. д.	77	20	Н. д.	Н. д.	Н. д.	71	82	48	46
Увеличение уровней ферментов печени	86	70	60	51	62	79	Н. д.	76	89	50	14	64	62
Гипербилирубинемия	Н. д.	72	Н. д.	Н. д.	Н. д.	65	Н. д.	70	Н. д.	Н. д.	Н. д.	42	37
Повышение СОЭ	91	98	96	100	96	100	Н. д.	89	Н. д.	100	96	94	Н. д.
Повышение уровня СРБ	91	100	100	100	92	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	97	Н. д.
Повышение уровня ферритина	95	94	96	86	99	97	Н. д.	100	71	87	89	89	62
РФ(+)	5	7	4	0	5	0	Н. д.	12	4	10	0	Н. д.	0
АНА(+)	5	10	12	0	0	8		23	4	0	0	Н. д.	0

**Примечание.** РФ – ревматоидный фактор, АНА – антиядерные антитела, СРБ – С-реактивный белок.

поздно вечером, спонтанно проходящие в течение нескольких часов. В то же время примерно у 20% больных лихорадка может быть длительной или возникать рано утром [32]. Симптомы, которые иногда предшествуют лихорадке и могут подтверждать подозрение на БСРВ: боль в горле (у 80% больных), а также анорексия, миалгия или артралгия, утомляемость и потеря массы тела.

Мышечно-скелетные боли (миалгии, артралгии, артриты) отмечаются практически у всех больных БСРВ в начале заболевания и часто нарастают в периоды лихорадки. Вначале артриты могут быть легкими и преходящими. Через несколько месяцев может возникнуть тяжелый деструктивный симметричный полиартрит. Наиболее часто поражаются коленные, лучезапястные и голеностопные суставы, хотя могут вовлекаться локтевые, плечевые, проксимальные и дистальные межфаланговые, пястно-фаланговые, плюснефаланговые, височно-челюстные суставы, описано также поражение тазобедренных суставов [20, 22, 24, 30].

Изменения синовиальной жидкости демонстрируют легкое или умеренное воспаление у большинства больных. Гистологическая картина неспецифична и характеризуется хроническим синовитом с незначительной пролиферацией покровных синовиальных клеток, сосудистым застоном разной степени и умеренной инфильтрацией моноцитами [32, 33].

Ранние рентгенологические признаки обычно не специфичны: периартикулярная остеопения и незначительное сужение межсуставных щелей. Вовлечение запястных суставов с отдельным поражением запястно-пястных и межзапястных суставов (сужение, эрозии), ведущим к анкилозу, может быть дифференциально-диагностическим отличием от РА [34]. Могут поражаться тазобедренные суставы с двусторонней деструкцией.

Миалгии распространены и часто возникают с повышением температуры. Редко наблюдаются воспалительные миопатии, хотя сообщается о повышении уровней мышечных ферментов, но электромиография и биопсия мышц в целом не позволяют диагностировать миозит.

Сыпь, характерная для БСРВ, эфемерна, оранжево-розовая, макулярная или макулопапулярная, возникает при повышении температуры. Она возникает преимущественно на туловище, конечностях; также могут вовлекаться ладонная, подошвенная поверхности и лицо. Феномен Кебнера может наблюдаться у 30–60% больных [15, 35].

Морфологическое исследование биоптатов кожи выявляет слабо выраженные воспалительные инфильтраты полиморфно-ядерных и мононуклеарных клеток в верхних слоях дермы [36]. Хотя эти изменения не специфичны, но биопсия кожи может иметь важное значение при дифференциальной диагностике с васкулитом, Sweet-синдромом и другими состояниями. Атипичные кожные повреждения кожи, связанные с БСРВ, включают крапивницу и стойкие зудящие папулы, при этом в ороговевшем слое так же, как в эпидермисе, обнаруживаются кераноциты [36].

Другим частым признаком является боль в горле, распространенная в начале болезни (55–90%) и часто рецидивирующая при обострении [37]. При обследовании выявляется негнойный фарингит с отрицательными посевами на бактериальную культуру.

Лимфаденопатия отмечается у 33–77% больных, наиболее часто вовлекаются шейные лимфатические узлы. У 17–64% больных наблюдается спленомегалия. Взаи-

мосвязь между лимфаденопатией и спленомегалией или гепатомегалией остается непонятной. Такая комбинация нередко приводит к ошибочной диагностике лимфомы. При гистологическом исследовании лимфатического узла обнаруживается доброкачественная реактивная гиперплазия инфильтрацией полиморфно-ядерными и плазматическими клетками [32, 33].

Патология печени, преимущественно гепатомегалия или нарушение функциональных проб печени, отмечается у 20–90% больных. Фульминантная печеночная недостаточность, требующая пересадки печени, развивается крайне редко.

Перикардит, экссудативный плеврит, транзиторные инфильтраты в легких также наблюдаются при БСРВ. Больные могут жаловаться на кашель, плевральные боли и легкую одышку. Описываются выраженные интерстициальные болезни легких, прогрессирующие до острого дистресс-синдрома. Менее часто встречаются миокардит, тампонада сердца, асептический менингит и энцефалит, увеит, интерстициальный нефрит, амилоидоз почек и синдром активации макрофагов.

Следует отметить отсутствие характерных патогномических признаков при БСРВ, но изменение лабораторных показателей, отражающих системное воспаление (почти всегда повышены СОЭ и уровень СРБ, что сопровождается лейкоцитозом с преобладанием нейтрофилов, типичны анемия хронического заболевания и тромбоцитоз), в сочетании с клиническими симптомами может помочь клиницистам установить диагноз [32]. При этом гематологические нарушения иногда бывают значительными и напоминают первичные гематологические болезни. Гистологическая картина пунктата костного мозга характеризуется гиперплазией предшественников гранулоцитов и, в некоторых случаях, гемофагоцитозом [38].

Отклоняющиеся от нормы показатели ферментов печени (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ и гаммаглутамилтрансфераза – УГГТ) отмечаются у 75% больных (чаще с гепатомегалией) [32, 39]. Нарушение функции печени может быть частью воспалительного процесса и склонно к нормализации после достижения ремиссии болезни, хотя применение потенциально гепатотоксичных препаратов часто затрудняет интерпретацию обнаруженных изменений [40].

Сывороточный ферритин повышается не менее чем у 70% больных [40], коррелируя с активностью болезни, что может быть использовано для контроля ответа на лечение [41]. Превышение уровнем сывороточного ферритина верхней границы нормы более чем в 5 раз может указывать на наличие болезни; чувствительность – 80%, специфичность – 46%; при комбинации с уменьшенным показателем гликозилированного ферритина (<20%) специфичность возрастает до 93% [42]. Отсутствуют АНА [31] – малый критерий БСРВ. Однако низкие титры могут наблюдаться менее чем у 10% больных, что отражает их наличие в общей популяции. Изменение уровня комплемента редко наблюдается; так, уровень С3-компонента комплемента в целом бывает в пределах нормы или слегка повышен при остром процессе.

Таким образом, БСРВ – редкое системное аутовоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся ежедневными резкими подъемами температуры тела выше 39 °С, артралгиями или артритом, быстро исчезающей кожной сыпью, лейкоцитозом с преобладанием



нейтрофилов. Вначале суставные симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными, но у ряда больных развивается стойкая деструктивная артропатия, причем пока нет доступных специфических тестов, которые могут помочь в диагностике БСРВ. Поэтому диагноз основывается на распознавании характерных для БСРВ признаков и исключении других причин.

БСРВ необходимо дифференцировать с рядом других состояний:

- инфекциями (краснуха, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, эпидемический паротит, Коксаки-вирус, аденовирус);
- новообразованиями (лейкемия, лимфома, ангиобластная лимфаденопатия);
- аутоиммунными заболеваниями (реактивный артрит, спондилоартропатии, дерматомиозит, васкулит);
- периодическими лихорадочными синдромами (средиземноморская лихорадка; периодический синдром, связанный с рецепторами ФНО $\alpha$ , – TRAPS).

Предложен ряд критериев для диагностики БСРВ, наиболее часто применяемые из них представлены в табл. 3.

Японские критерии [31] имеют высокую чувствительность у больных с определенной БСРВ [45], но сопровождаются длинным списком болезней, которые должны быть исключены. Более специфичными являются критерии В. Fautrel и соавт. [44], однако для них требуется мало-

доступное в клинической практике измерение уровня гликозилированного ферритина.

В настоящее время выделяют три клинических варианта БСРВ (табл. 4), каждый из которых наблюдается примерно у трети больных.

Для оценки активности БСРВ разработан системный счет активности заболевания [32] (табл. 5).

Недавно БСРВ была реклассифицирована в полигенное аутовоспалительное заболевание [47, 48], что было сделано на основании полученных доказательств центральной роли врожденных иммунных механизмов, главным образом участия двух цитокинов из семейства ИЛ1 – ИЛ1 $\beta$  и ИЛ18. Другие цитокины, такие как ИЛ6 и в меньшей степени ФНО $\alpha$ , также вовлечены в патогенез БСРВ. В последнее время накапливаются данные о том, что БСРВ, с учетом цитокинового профиля, клинических проявлений и исходов, может быть разделена на два субтипа [49–52], один из которых представлен системными проявлениями (системный), другой – выраженным артритом (суставной). Прогностическими факторами суставного субтипа являются женский пол, воспаление проксимальных суставов в начале болезни, тромбоцитоз и глюкокортикоидная зависимость, в то время как высокая лихорадка, высокие уровни ферментов печени или острофазовых показателей связаны с системным субтипом БСРВ [11, 53, 54]. Другими признаками, позволяющими идентифицировать системный субтип БСРВ, являются тромбоцитопения, реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (РГЛ) и гипер-

Таблица 3 Часто применяемые диагностические критерии БСРВ

Авторы	Большие критерии	Малые критерии	Диагноз
М. Yamaguchi et al. [31] (чувствительность – 96,2%, специфичность – 92,1%)	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ , длящаяся $\geq 1$ нед 2. Артралгия $\geq 2$ нед 3. Типичная сыпь 4. Лейкоцитоз ( $\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ )	1. Боль в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Нарушение функции печени 4. Отрицательные РФ и АНА	Исключить: 1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз) 2) злокачественные новообразования (особенно лимфому) 3) ревматическое заболевание (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями) Необходимы $\geq 5$ критериев, включая $\geq 2$ больших
J.J. Cush et al. [43] (чувствительность – 84%)	(2 балла) 1. Ежедневная лихорадка $> 39^\circ\text{C}$ 2. Стиллозная (быстро исчезающая) сыпь 3. Лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ $> 40$ мм/ч 4. Отрицательные тесты РФ, АНА 5. Анкилоз лучезапястного сустава	(1 балл) 1. Начало до 35 лет 2. Артрит 3. Предшествующие боли в горле 4. Нарушение функции печени 5. Серозит 6. Анкилоз шейного отдела позвоночника и предплюсны	Вероятная БСРВ – 10 баллов в течение 12 нед наблюдения Определенная БСРВ – 10 баллов в течение 6 мес
В. Fautrel et al. [44] (чувствительность – 80,6%, специфичность – 98,5%)	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгия 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$	Требуется $\geq 4$ больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия

Таблица 4 Клинические варианты БСРВ

Клинический вариант БСРВ	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающаяся/моноциклическая [46]	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение года после начала эпизода. Прогноз благоприятный
Прерывистая/полициклическая [32]	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хроническая суставная [46]	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

ферритинемия. С системным субтипом связано повышение уровней ИЛ18, интерферона  $\gamma$ , ИЛ10 и ИЛ4, в то время как с суставным — ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23 [52, 54, 55]. Выделение двух субтипов крайне важно для дифференцированно-го лечения БСРВ.

**Лечение.** Доступным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако отношение вред/польза у этих препаратов неблагоприятно. Более того, свыше 80% больных не достигают ремиссии на фоне лечения НПВП и примерно 20% страдают от НР [56, 57]. Однако НПВП могут быть назначены в течение диагностического периода, при моноциклическом клиническом варианте без выраженных системных и суставных симптомов или в случаях изолированного слабо выраженного артрита. В таких случаях некоторые авторы предпочитают высокие дозы индометацина (150–200 мг/сут) [32, 43, 46]

Препараты первого ряда в лечении БСРВ, независимо от клинических проявлений, — глюкокортикоиды (ГК). ГК следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза ГК — 0,5–1 мг/кг/сут, но может быть использована пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов [23, 58]. Ответ на лечение ГК следует получить в течение нескольких часов или дней [59]. Как правило, дозу ГК можно снижать спустя 4–6 нед, когда исчезнут симптомы и нормализуются лабораторные показатели.

ГК позволяют контролировать состояние около 60% больных и оказались более эффективными при системном субтипе, нежели при суставном [9, 60]. Стероидозависимость отмечается у 45% больных и связана с низким уровнем гликозилированного ферритина, спленомегалией, повышением СОЭ и молодым возрастом в начале БСРВ [61]. Поэтому в случаях неэффективности ГК или развития стероидозависимости может рассматриваться назначение модифицирующих болезнь антиревматических препаратов (МБАП; в отечественной литературе эту группу препаратов называют базисными противовоспалительными препаратами — БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [61]. Благодаря стероид-сберегающему эффекту и одинаковому влиянию на системные и суставные проявления, МТ в дозе 7,5–20 мг/нед вызывает ремиссию у 70% больных и способствует значительному уменьшению дозы ГК [62]. Повышение уровней печеночных ферментов не является противопоказанием для его назначения, но тре-

бует тщательного контроля. Если МТ оказался недостаточно эффективным, назначаются другие МБАП. В некоторых ретроспективных сериях случаев и описаниях случаев сообщалось об эффективности таких МБАП, как циклоспорин А, лефлуномид, азатиоприн, плаквенил, Д-пеницилламин [24, 26, 62], однако положительные результаты остаются исключением.

Лечебное действие внутривенно введенного иммуноглобулина противоречиво, в двух рандомизированных открытых исследованиях показана некоторая его эффективность при использовании в начале заболевания [64, 65], что не нашло подтверждения в ретроспективных работах [56, 61].

Резистентность к лечению ГК и МБАП называется рефрактерной БСРВ, чаще всего это относится к полициклическому и/или хроническому клиническим вариантам и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), считающихся препаратами второго ряда [65]. Ингибиторы ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) были первыми ГИБП, примененными для лечения рефрактерной БСРВ. Полная ремиссия наблюдалась [66–71], но препараты недостаточно влияли на системные проявления [49, 72], перевод с одного препарата на другой был неэффективным [73], более того, у двух больных, начавших лечение этанерцептом и адалимумабом, развился РГЛ, который по времени возникновения можно было связать с ними [74]. В целом ингибиторы ФНО $\alpha$  оказались эффективными только в лечении хронического суставного варианта БСРВ [24, 61]. Поэтому в рефрактерных случаях в первую очередь рассматриваются антагонисты ИЛ1, поскольку при системном субтипе их лечебный эффект более выражен, нежели при суставном [56, 57, 75, 76]. Анакинра применяется подкожно по 100 мг/сут. После достижения контроля болезни и нормализации показателей воспаления можно увеличить промежутки между введениями. В настоящее время кроме анакинры доступны еще три антагониста ИЛ1: рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ра), канакинумаб и рилонацепт. Больше всего сообщений (ретроспективные серии случаев и одно открытое рандомизированное исследование) касаются применения анакинры в лечении БСРВ [21, 75–79]. Анакинра особенно эффективна в быстром уменьшении системных проявлений, менее часто сообщается о ее влиянии на суставные симптомы. Почти во всех случаях маркеры воспаления нормализовались в течение 2 нед и можно было снижать дозу ГК, а затем и отменить их. Однако эффект анакинры был нестойким и обострение часто возникало, как только препарат отменялся. В некоторых случаях нарастающее снижение дозы позволяло отменить анакинру. В случае недостаточного эффекта анакинру можно заменить на рилонацепт или канакинумаб (оба эффективны при БСРВ), поскольку они имеют более длинный период полувыведения и могут применяться соответственно раз в неделю или раз в 8 нед [80–83].

В серии случаев рефрактерной БСРВ тоцилизумаб также оказался эффективным, одинаково влияя на системные и суставные симптомы, вызывая заметный стероид-сберегающий эффект [84–87]. Описаны случаи эффективного применения ритуксимаба [88].

К нерепрактерной БСРВ относят случаи эффективного лечения ГК в комбинации с МТ или без него. Чаще всего это моноциклический и полициклический варианты.

**Осложнения.** К угрожающим жизни осложнениям БСРВ относятся РГЛ, миокардит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромботическая

Таблица 5 Системный счет активности БСРВ\*

1. Лихорадка
2. Сыпь
3. Плеврит
4. Пневмонит
5. Перикардит
6. Гепатомегалия или нарушение функции печени
7. Спленомегалия
8. Лимфаденопатия
9. Лейкоцитоз $>15 \cdot 10^9/\text{л}$
10. Боли в горле
11. Миалгии
12. Абдоминальные боли

\*Каждый показатель оценивается в 1 балл.

тромбоцитопеническая пурпура, диффузное альвеолярное кровотечение.

РГЛ представляет собой активацию ретикулоэндотелиальной системы с последующим фагоцитозом активированными фагоцитами клеток гемопоэза (клиническая картина и диагностические критерии представлены в табл. 6) и наблюдается у 12–17% больных БСРВ [89, 90], показатель смертности колеблется от 10 до 24% [91–93].

Пункция костного мозга требуется в сомнительных случаях [90]. РГЛ имеет сходство с БСРВ, однако имеющиеся различия позволяют диагностировать это осложнение [94]: лихорадка обычно постоянная, наблюдается падение числа лейкоцитов, причем быстрое снижение числа лейкоцитов или быстрое увеличение показателя триглицеридов указывает на начало осложнения. Пункция костного мозга считается золотым стандартом для диагностики и может применяться в атипичных случаях.

Лечение РГЛ при БСРВ чаще всего эмпирическое и заключается в назначении внутривенной пульс-терапии ГК или внутривенном введении иммуноглобулина [94]. Применяется также ряд иммуносупрессивных лекарственных препаратов, в частности циклоспорин А, микофенолата мофетил или этопосид [94, 95]. Совсем недавно ряд авторов сообщили об успешном лечении РГЛ при БСРВ антагонистами ИЛ1 [96–98]. В то же время доказано, что ингибиторы ФНО $\alpha$  не эффективны и даже вредны в лечении РГЛ. Так, описаны несколько случаев РГЛ, связанного с применением этанерцепта [99, 100]. Появились сообщения об эффективности тоцилизумаба при РЛГ, осложнившим БСРВ [101].

ДВС характеризуется нерегулируемой активацией системы свертывания и описано при БСРВ у нескольких больных [94]. Однако диагноз может быть затруднен, поскольку клиническая картина может имитировать сепсис; кроме того, ДВС может осложнить РГЛ, связанный с БСРВ [102–104]. Рекомендации по лечению ДВС при БСРВ отсутствуют, хотя имеются сообщения об эффективном лечении преднизолоном [105], циклоспорином [106], анакинрой [78] и тоцилизумабом [107].

Недавно опубликованы данные о четырех случаях миокардита, связанного с БСРВ, и обзор 20 других подобных случаев [108]. Миокардит – раннее осложнение, он наблюдается в течение первого года после начала болезни, поражая молодых людей, преимущественно мужского пола. Все больные получали лечение высокими дозами ГК (внутривенную пульс-терапию или 1 мг/кг массы тела), внутривенный иммуноглобулин (6 из 24), МТ (5 из 24), ингибиторы ФНО $\alpha$  (3 из 24). Один больной скончался.

У 10 больных наблюдалась тромбоцитопеническая пурпура (ТПП) [94] – осложнение, характеризующееся высокой смертностью, поэтому необходима ранняя диагностика (настораживающий признак – острая потеря зрения [109]), поскольку позднее начало лечения приводит к развитию почечной недостаточности, отеку мозга и смерти [110, 111]. Тромбоцитопения и необъяснимая гемолитическая анемия являются основанием для установления диагноза ТПП при БСРВ [112]. Обмен плазмы всегда требуется в случае возникновения ТПП при БСРВ. С успехом назначаются ГК, внутривенный иммуноглобулин, азатиоприн, циклофосфамид, ритуксимаб, тоцилизумаб [109, 111]. Диффузное альвеолярное кровотечение, редкое жизнеугрожающее осложнение БСРВ, характеризуется накоплением эритроцитов в альвеолах легких и появ-

**Таблица 6** Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза\*

Лабораторные критерии	1. Тромбоцитопения 2. Повышение уровня АСТ 3. Лейкопения 4. Гипофибриногемия
Клинические критерии	1. Дисфункция ЦНС 2. Кровотечения 3. Гепатомегалия
Гистологические критерии	1. Картина макрофагального гемофагоцитоза в пунктате костного мозга

*Примечания.* \*Для постановки диагноза требуется два или более лабораторных критерия или два или более клинических и/или лабораторных критерия. ЦНС – центральная нервная система.

лением кровохарканья, кашля и одышки, прогрессирующей до респираторного дистресса, что сопровождается падением гематокрита и геморрагической жидкостью, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. Лечение заключается во внутривенном введении высоких доз метилпреднизолона (1 г/сут в течение 5 дней), обмене плазмы или внутривенном введении циклофосфамида [113, 114].

Недавно появились сообщения о связи между БСРВ и беременностью [115]. У этого субтипа женщин, без наличия БСРВ в анамнезе, болезнь возникала в I или II триместре. В связи с воспалением в ряде случаев происходили преждевременные роды. У женщин второго субтипа, страдающих БСРВ, воспаление развивается реже и обычно наблюдается во II триместре или в послеродовом периоде [115, 116]. Лечение во время беременности всегда включает преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела. ГК безопасны в обычных дозах, но влияние высоких доз остается неясным [117]. Применяется иммуноглобулин, но его лечебный эффект невозможно четко определить [115]. Нередко используются НПВП, однако во время беременности их назначение не рекомендуется, особенно после 24-й недели. Сообщается об эффективном применении анакинры во время беременности, дети родились вовремя и здоровыми [118, 119].

### Заключение

БСРВ – комплексная болезнь с полиморфной клинической картиной. При постановке диагноза, помимо диагностических критериев, следует учитывать стадию (недавно возникшая – менее 6 мес – и развернутая), субтип (системный или суставной), клинический вариант (моноциклический, полициклический, хронический), активность (в зависимости от субтипа, согласно системному счету или DAS28), рефрактерность к проводимому лечению, рентгенологическую стадию (для суставного субтипа), ФК (для суставного субтипа) и осложнения, поскольку это очень важно для назначения лечения.

### 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 получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47-60 (Reprinted in: *Arch Dis Child.* 1941;16:156-65). doi: 10.1136/adc.16.87.156
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:121-33. doi: 10.1136/ard.30.2.121
3. Tanaka S, Matsumoto Y, Ohnishi H, et al. [Comparison of clinical features of childhood and adult onset Still's disease]. *Ryumachi Rheum.* 1991;31:511-8.
4. Uppal SS, Pande IR, Kumar A, et al. Adult onset Still's disease in northern India: comparison with juvenile onset Still's disease. *Br J Rheumatol.* 1995;34:429-34. doi: 10.1093/rheumatology/34.5.429
5. Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. «Adolescent-onset Still's disease»: characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:427-30.
6. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1991;5:263-75. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80283-3
7. Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:587-90. doi: 10.1136/ard.54.7.587
8. Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of rare systemic rheumatic and connective tissue diseases in Finland. *J Intern Med.* 1996;240:81-4. doi: 10.1046/j.1365-2796.1996.14843000.x
9. Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:48-51. doi: 10.1080/03009740510026616
10. Joung CI, Lee HS, Lee SW, et al. Association between HLA-DRB1 and clinical features of adult onset Still's disease in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21:489-92.
11. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology.* 2001;40:1398-404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
12. Sampalis JS, Medsger TA Jr, Fries JF, et al. Risk factors for adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:2049-54.
13. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564-72. doi: 10.1136/ard.2005.042143
14. Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *Int J Inflam.* 2012;2012:879020. doi: 10.1155/2012/879020
15. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, et al. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1300-6. doi: 10.1136/ard.2003.013680
16. Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. *Rheumatology.* 2010;49:2305-12. doi: 10.1093/rheumatology/keq284
17. Муравьев ЮВ, Жуковская ГН, Лебедева ВВ. О синдроме Стилла у взрослых. *Ревматология.* 1991;(1):37-40 [Murav'ev YuV, Zhukovskaya GN, Lebedeva VV. About Still's syndrome in adults. *Revmatologiya.* 1991;(1):37-40 (In Russ.)].
18. Муравьев ЮВ, Насонов ЕЛ. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(2):58-65 [Murav'ev YuV, Nasonov EL. Adult-onset Still's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(2):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-604
19. Baxevanos G, Tzimas T, Pappas G, Akritidis N. A series of 22 patients with adult-onset Still's disease presenting with fever of unknown origin. A difficult diagnosis? *Clin Rheumatol.* 2012;31:49-53. doi: 10.1007/s10067-011-1761-y
20. Chen PD, Yu SL, Chen S, et al. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol.* 2012;31:175-8. doi: 10.1007/s10067-011-1798-y
21. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R91. doi: 10.1186/ar3366
22. Riera E, Olive A, Narvaez J, et al. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:331-6.
23. Kong XD, Xu D, Zhang W, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1015-9. doi: 10.1007/s10067-010-1516-1
24. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Adult onset Still's disease: clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:41-8.
25. Lee SW, Park YB, Song JS, Lee SK. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2009;36:156-62.
26. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2009;19:57-63. doi: 10.3109/s10165-008-0126-0
27. Mehrpoor G, Owlia MB, Soleimani H, Ayatollahi J. Adult-onset Still's disease: a report of 28 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.* 2008;18:480-5. doi: 10.3109/s10165-008-0104-6
28. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol.* 2008;27:35-9. doi: 10.1007/s10067-007-0648-4
29. Uppal SS, Al-Mutairi M, Hayat S, et al. Ten years of clinical experience with adult onset Still's disease: is the outcome improving? *Clin Rheumatol.* 2007;26:1055-60. doi: 10.1007/s10067-006-0440-x
30. Pay S, Türkcapar N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:639-44. doi: 10.1007/s10067-005-0138-5
31. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424-30.
32. Pouchout J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118-36. doi: 10.1097/00005792-199103000-00004
33. Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, et al. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:39-57. doi: 10.1016/0049-0172(87)90015-1
34. Björkengren AG, Pathria MN, Sartoris DJ, et al. Carpal alterations in adult-onset Still disease, juvenile chronic arthritis and adult-onset rheumatoid arthritis: comparative study. *Radiology.* 1987;165:545-8. doi: 10.1148/radiology.165.2.3659381
35. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT, et al. Adult-onset Still' disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:76-80. doi: 10.1097/01.rhu.0000158544.38663.0a
36. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: important diagnostic values. *Rheumatol Int.* 2012;32:2233-7. doi: 10.1007/s00296-011-2330-z
37. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24:592-7.
38. Min JK, Cho CS, Kim HY, Oh EJ. Bone marrow findings in patients with adult Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:119-21. doi: 10.1080/03009740310000148
39. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, et al. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol.* 1987;14:1139-46.
40. Andres E, Kurts JE, Perrin AE, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease with special focus on liver abnormalities. *Hepato-gastroenterology.* 2003;50:192-5.
41. Akritidis N, Giannakakis I, Giouglis T, et al. Ferritin levels and response to treatment in patients with Adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:201-2.

42. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001;28:3223.
43. Cush JJ, Medsger Jr T, Christy WC, et al. Adult-onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum.* 1987;30:186-94. doi: 10.1002/art.1780300209
44. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:194-200. doi: 10.1097/00005792-200205000-00003
45. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:495-7.
46. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med.* 1986;61:1055-65.
47. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
48. Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell.* 2010;140:784-90. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.002
49. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
50. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C, et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032
51. Canna SW. Editorial. Interferon- $\gamma$ : friend or foe in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2014;66:1072-6. doi: 10.1002/art.38362
52. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013;61:345-8. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.025
53. Chen D-Y, Lan J-L, Lin F-J, Hsieh T-Y. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2004;31:2189-98.
54. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis: association with low levels of ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct 7. [Epub ahead of print].
55. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology.* 2010;49:1645-53. doi: 10.1093/rheumatology/keq133
56. Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset Still disease: manifestations, treatments, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:91-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000021
57. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2530-5. doi: 10.1002/art.27532
58. Kim YJ, Koo BS, Kim Y-G, et al. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:28-33.
59. Hot A, Toh M-L, Coppere B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:37-46. doi: 10.1097/MD.0b013e3181caf100
60. Nagashima T, Iwamoto M, Matsumoto K, Minota S. Interleukin-18 in adult-onset Still's disease: treatment target or disease activity indicator? *Intern Med.* 2012;51:449. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6678
61. Kim H-A, Sung J-M, Suh C-H. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012;32:1291-8. doi: 10.1007/s00296-011-1801-6
62. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1999;26:373-8.
63. Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, et al. Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:295-8.
64. Permal S, Wechsler B, Cabane J, et al. [Treatment of Still's disease in adults with intravenous immunoglobulins]. *Rev Med Interne.* 1995;16:250-4. doi: 10.1016/0248-8663(96)80703-X
65. Муравьев ЮВ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при болезни Стилла, развившейся у взрослых. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 398-404 [Murav'ev YuV. The use of genetically engineered biological agents in the disease of Still, developed in adults. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 398-404 (In Russ.)].
66. Benucci M, Li GF, Del Rosso A, Manfredi M. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:733.
67. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:727-35. doi: 10.1002/art.1780380602
68. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1171-6. doi: 10.1002/art.10231
69. Cavagna L, Caporali R, Epis O, et al. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:329-32.
70. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis.* 2001;60 Suppl 3:iii55-7.
71. Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, et al. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol.* 2004;23:45-9. doi: 10.1007/s10067-003-0775-5
72. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B; Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:262-6. doi: 10.1136/ard.2004.024026
73. Aikawa NE, Ribeiro AC, Saad CG, et al. Is anti-TNF switching in refractory Still's disease safe and effective? *Clin Rheumatol.* 2011;30:1129-34. doi: 10.1007/s10067-011-1735-0
74. Kaneko K, Kaburaki M, Muraoka S, et al. Exacerbation of adult-onset Still's disease, possibly related to elevation of serum tumor necrosis factor-alpha after etanercept administration. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:e67-9. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01544.x
75. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:647-8. doi: 10.1136/ard.2004.026617
76. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794-803. doi: 10.1002/art.21061
77. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, et al. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:842-3. doi: 10.1136/ard.2006.066381
78. Köttler I, Wacker A, Koch S, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:189-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.002
79. Rudinskaya A, Trock DH. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset Still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol.* 2003;9:330-2. doi: 10.1097/01.rhu.0000089966.48691.7f

80. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
81. Kontzias A, Efthimiou P. The use of canakinumab, a novel IL-1 $\beta$  long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
82. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum*. 2012;64:557-67. doi: 10.1002/art.33342
83. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2396-406. doi: 10.1056/NEJMoa1205099
84. Puechal X, DeBandt M, Berthelot J-M, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res*. 2011;63:155-9. doi: 10.1002/acr.20319
85. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. *Clin Rheumatol*. 2014;33:49-55. doi: 10.1007/s10067-013-2381-5
86. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. *J Rheumatol*. 2014;41:244-7. doi: 10.3899/jrheum.130881
87. Ortiz-Sanjuan F, Blanco R, Calvo-Rio V, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1659-65. doi: 10.1002/art.38398
88. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, Gross WL. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1117-8. doi: 10.1136/ard.2005.047621
89. Arlet J-B, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1596-601. doi: 10.1136/ard.2005.046904
90. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13:289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3
91. Silva CA, Silva CH, Robazzi TC, et al. [Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:517-22. doi: 10.2223/1267
92. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:401-3.
93. Tristano AG. Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases. *Med Sci Monit*. 2008;14:RA27-36.
94. Efthimiou P, Kadavath S, Mehta B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2014;33:305-14. doi: 10.1007/s10067-014-2487-4
95. Mizrahi M, Ben-Chetrit E. Relapsing macrophage activating syndrome in a 15-year-old girl with Still's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:138. doi: 10.1186/1752-1947-3-138
96. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:615-20. doi: 10.1038/ncprheum0919
97. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:23-7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d
98. Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011;38:180-1. doi: 10.3899/jrheum.100726
99. Pamuk ON, Pamuk GE, Usta U, Cakir N. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. *Clin Rheumatol*. 2007;26:797-800. doi: 10.1007/s10067-006-0238-x
100. Stern A, Riley R, Buckley L. Worsening of macrophage activation syndrome in a patient with adult onset Still's disease after initiation of etanercept therapy. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:252-6. doi: 10.1097/00124743-200108000-00013
101. Kobayashi M, Takahashi Y, Yamashita H, et al. Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome. *Mod Rheumatol*. 2011;21:92-6. doi: 10.3109/s10165-010-0348-9
102. Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, et al. [Still's disease in adults with disseminated intravascular coagulation]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1991;80:376-8.
103. Arai Y, Handa T, Mitani K. [Adult-onset Still disease presenting with disseminated intravascular coagulation]. *Rinsho Ketsueki*. 2004;45:316-8.
104. Park J-H, Bae JH, Choi Y-S, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci*. 2004;19:137-41. doi: 10.3346/jkms.2004.19.1.137
105. Yokoyama M, Suwa A, Shinozawa T, et al. [A case of adult onset Still's disease complicated with adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1995;18:207-14. doi: 10.2177/jsci.18.207
106. Mori T, Tanigawa M, Iwasaki E, et al. [Cyclosporine therapy of adult onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1993;34:147-52.
107. Matsumoto K, Nagashima T, Takatori S, et al. Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2009;28:485-7. doi: 10.1007/s10067-009-1097-z
108. Gerfaud-Valentin M, Seve P, Iwaz J, et al. Myocarditis in adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:280-9. doi: 10.1097/MD.0000000000000112
109. Perez MG, Rodwig FR Jr. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura in adult onset Still's disease. *South Med J*. 2003;96:46-9. doi: 10.1097/01.SMJ.0000047763.56451.F0
110. Masuyama A, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura with retinal microangiopathy and rapidly fatal cerebral edema. *Mod Rheumatol*. 2013;23:379-85. doi: 10.3109/s10165-012-0650-9
111. Sayarlioglu M, Sayarlioglu H, Ozkaya M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome and adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2008;18:403-6. doi: 10.3109/s10165-008-0061-0
112. Onundarson PT, Rowe JM, Heal JM, Francis CW. Response to plasma exchange and splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura. A 10-year experience at a single institution. *Arch Intern Med*. 1992;152:791-6. doi: 10.1001/archinte.1992.00400160089017
113. Cheema GS, Quismorio FP. Pulmonary involvement in adult-onset Still's disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5:305-9. doi: 10.1097/00063198-199909000-00007
114. Sari I, Birlık M, Binicier O, et al. A case of adult-onset Still's disease complicated with diffuse alveolar hemorrhage. *J Korean Med Sci*. 2009;24:155-7. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.155
115. Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud C, et al. Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2014;34:867-71. doi: 10.1007/s00296-013-2765-5
116. Le Loët X, Daragon A, Duval C, et al. Adult onset Still's disease and pregnancy. *J Rheumatol*. 1993;20:1158-61.
117. Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol*. 1998;107 Suppl:136-8. doi: 10.1080/03009742.1998.11720789
118. Fischer-Betz R, Specker C, Schneider M. Successful outcome of two pregnancies in patients with adult-onset Still's disease treated with IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:1021-3.
119. Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1794-5. doi: 10.1136/ard.2008.105833

# Поражение суставов после отморожения (описание случая)

Эрдес Ш.Ф., Красненко С.О., Уримова М.М.

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

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

**Контакты:** Шандор Федорович Эрдес;  
123456\_57@mail.ru

**Contact:** Shandor Erdes;  
123456\_57@mail.ru

Поступила 19.03.18

Описан случай поражения суставов и костей фаланг пальцев кистей у 36-летнего мужчины, которое возникло через полтора года после тяжелого отморожения.

**Ключевые слова:** отдаленные последствия отморожения; поражение суставов после отморожения.

**Для ссылки:** Эрдес ШФ, Красненко СО, Уримова ММ. Поражение суставов после отморожения (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):515-518.

## JOINT DAMAGE AFTER FROSTBITE (A CASE REPORT)

Erdes Sh.F., Krasnenko S.O., Urumova M.M.

The paper describes a case of a 36-year-old man with finger joint and bone damage that occurred a year and a half after severe frostbite.

**Keywords:** long-term sequelae of frostbite; joint damage after frostbite.

**For reference:** Erdes ShF, Krasnenko SO, Urumova MM. Joint damage after frostbite (a case report). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):515-518 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-515-518

*Отморожение* — термин, обозначающий повреждение тканей человека холодом. В нашей стране, особенно в северных районах, отморожения могут составлять 30% всех случаев термических травм или до 1% от числа всех несчастных случаев, причем до 40% пострадавших становятся инвалидами [1]. Кроме того, по последним данным, ампутации конечностей проводят 18% больных с холодовой травмой, а ампутации пальцев — 24% [2].

К настоящему времени хорошо изучены клиничко-морфологические характеристики ранних повреждений тканей человека холодом (т. е. в дореактивном и реактивном периодах течения локализованного отморожения), однако отдаленные последствия этого процесса изучены слабо [3].

Основные публикации, посвященные отдаленным последствиям отморожения, как в отечественной, так и в зарубежной литературе приходятся на период 80-х годов XX в. Общепринятыми последствиями отморожений считают возникновение болезни Бюргера, синдрома Рейно, полинейропатии, остеопороза, артрозов, трофических язв. Наиболее грозное осложнение — развитие окклюзионных поражений сосудов нижних конечностей. Последние данные показывают, что отдаленный период отморожения характеризуется высокой частотой развития осложнений. Лишь 10% пострадавших в течение 5 лет после отморожения остаются практически здоровыми. Среди осложнений наибольшее значение имеют нарушения кровообращения, а также инфекционные поражения костей и мягких тканей [4].

По последним данным, развившаяся вследствие отморожения и сохраняющаяся

эндотелиальная дисфункция впоследствии становится ведущим патогенетическим механизмом развития его отдаленных осложнений [5]. Она сопровождается нарушениями микроциркуляции и тканевого обмена в зоне поражения, причем накопление цитокинов и прочих биологически активных субстанций способно усугублять повреждение эндотелиоцитов. Изменение секреторной функции клеток эндотелия при отморожениях оказывает выраженное неблагоприятное действие на сосудистый тонус, микроциркуляторный и коагуляционный гемостаз, фибринолиз, работу механизмов защиты и репарации [6]. Проведенные недавно исследования позволяют говорить об эндотелиальной дисфункции как о пусковом механизме поражения при отморожении. Этот же процесс, очевидно, является пусковым в развитии отдаленных последствий отморожения [3, 5].

Для оценки течения отдаленного периода холодовой травмы недавно [7] предложена классификация, однако она касается хирургических осложнений отморожений, поскольку считается, что именно хирургические осложнения являются наиболее опасными и чаще всего ведут к стойкой утрате трудоспособности. К ним относятся: 1) *гнойные осложнения* — длительно незаживающие раны, трофические язвы, хронический остеомиелит и др.; 2) *сосудистые осложнения* — развитие облитерирующих поражений (эндартериит), прогрессирование атеросклеротического процесса и 3) *осложнения смешанного характера*.

Сведения о возможных ревматических проявлениях отдаленного периода тяжелого локального отморожения практически отсутствуют. Имеются единичные зарубежные пуб-

ликация [8–13], в которых описываются поражения суставов у пациентов, перенесших тяжелую холодовую травму верхних конечностей. В англоязычной литературе они фигурируют под названием *Frostbite arthritis* (*артрит отморожения*). Отмечается, что обычно повреждение суставов развивалось через несколько лет после тяжелого отморожения, причем клинически и рентгенологически оно напоминает картину тяжелого остеоартрита [13]. Как правило, в патологический процесс вовлекаются суставы дистальных отделов кистей, часто асимметрично. Клинически такие изменения проявляются на поздних этапах болями, которые могут быть эпизодическими или очень выраженными. Постепенно суставы деформируются.

Приводим собственное наблюдение поражения суставов кистей после тяжелого отморожения.

**Больной Г.В.**, 36 лет, находился на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 06.02.2018 г. по 01.03.2018 г. Житель Магаданской области.

При поступлении жаловался на боли и припухлость суставов кистей, ограничение объема движений в них.

Из анамнеза известно, что 20.12.2014 г. перенес отморожение кистей (3–4-й степени). Получил несколько курсов сосудистой терапии (трентал). Проходил стационарное лечение в Клинике термических поражений ВМА им. С.М. Кирова, где в феврале 2015 г. проведена остеонекрэктомия II–IV пальцев правой и I–III пальцев левой кисти с одномоментной кожной пластикой.

В дальнейшем при малейшей травматизации пальцев кистей отмечалось развитие остеомиелита, в связи с чем проведены удаление некротизированного костного фрагмента дистальной фаланги с формированием культи II пальца левой кисти и остеонекрэктомия торца культи III пальца правой кисти с пластикой местными тканями в 2015 г., в марте 2016 г. в плановом порядке выполнена реампутация III пальцев обеих кистей.

С апреля 2016 г. пациент стал отмечать припухание V проксимального межфалангового сустава (МФС) правой кисти, затем припухлость и деформации IV дистальных МФС, V проксимального МФС левой кисти, ограничение объема движений в них.

В 2016 г. был поставлен диагноз спондилоартрита и назначен метотрексат (МТ) 10 мг/нед с повышением дозы до 20 мг/нед. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) патологии не было выявлено.

В дальнейшем пациент был обследован у ангиохирурга, проведено дуплексное сканирование сосудов верхних конечностей и поставлен диагноз: ангиотрофоневроз верхних конечностей 2-й степени.

В августе 2017 г. обследован в г. Краснодар, поставлен диагноз недифференцированного серонегативного артрита, рентгенологическая стадия II. Было рекомендовано продолжить прием МТ в комбинации с сульфасалазином 1 г/сут.

В октябре 2017 г. вновь обследован по месту жительства, где поставлен диагноз анкилозирующего спондилита, обнаружен HLA-B27. Было рекомендовано продолжить прием МТ и отменить сульфасалазин.

На фоне приема МТ 17,5 мг/нед сохранялась припухлость V проксимального МФС правой кисти и IV дистальных МФС кистей. Пациент отмечал нарастание деформации суставов. За период заболевания показатели СОЭ, содержание С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора оставались в пределах нормы.

Госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в связи с наличием стойкого артрита, недостаточным эффектом проводимой терапии.

**Объективный статус при поступлении:** состояние удовлетворительное. Рост — 167 см, масса тела — 67 кг. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы пальпаторно не увеличены. Отсутствуют дистальная фаланга II пальца, средняя и дистальная фаланги III пальцев кистей, дистальные фаланги I, II, III пальцев левой кисти (рис. 1). Артрит V проксимального межфалангового сустава правой кисти, ограничение разгибания V проксимального МФС правой кисти (170°). Дефигурация II дистальных МФС обеих кистей, V дистального МФС левой кисти.

Позвоночные индексы не изменены.

В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Перкуторно звук легочный, число дыханий — 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, патологических шумов нет, число сердечных сокращений — 70 в 1 мин, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, равномерно участвует в акте дыхания. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

В общих и биохимических анализах крови патологических изменений нет; СОЭ — 3–5 мм/ч, СРБ — 0,86 мг/л, ревматоидный фактор — отр., содержание антител к ДНК и к Scl70 — в пределах нормы.

При капилляроскопии отмечено, что для осмотра доступны только IV, V пальцы обеих кистей. Форма капилляров — в виде шпилек. Плотность капилляров — не расширены. Геморрагий нет. Кустовидных капилляров нет. Подсосочковый слой не визуализируется. Заключение: на участках, доступных для визуализации, капилляроскопических изменений нет.

Денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра снижения плотности костной ткани не выявила.

Рентгенография кистей и стоп (рис. 2–4): эрозивный артрит кистей. Патологических изменений в суставах стоп нет. При анализе рентгенограмм кистей видно, что кортикальный слой костей дистальных и проксимальных фаланг отсутствует и замещен губчатой костью, кости порозны. Кроме того, заметны



**Рис. 1.** Кисти пациента Г.В. Хорошо видны культи фаланг ряда пальцев после ампутации и остеотомии, деформации проксимальных МФС V пальцев и дистальных МФС правого IV и левого V суставов



выраженные пролиферативные и деструктивные процессы в большинстве оставшихся дистальных и в отдельных проксимальных межфаланговых суставах. В то же время в пястно-фаланговых суставах обычная костная структура сохраняется, хотя можно заметить перестройку дистальных головок пястных костей в виде появления кистовидных просветлений, особенно в местах более сильного отморожения.

Рентгенограмма таза (рис. 5) — КПС не изменены, щели тазобедренных суставов не сужены. Энтезопатии в области седалищных бугров.

МРТ правой кисти — отсутствуют дистальная фаланга II пальца, средняя и дистальная фаланги кости III пальца правой кисти. Субтотальная деструкция V проксимального МФС, его дефигурация с наличием выраженного отека костного мозга в виде участков повышения интенсивности сигнала в режиме STIR (рис. 6), уплотнения и неравномерности хода волокон коллатеральных связок, а также многочисленных островков секвестрации костной ткани в полости сустава. В IV и V дистальных МФС определяются участки отека костного мозга; множественные эрозии в I, II, IV, V дистальных МФС, небольшое количество свободной жидкости в пястно-фаланговых суставах, умеренный синовит V пястно-фалангового сустава. Теносиновиты сухожилий сгибателей не определяются.

Через неделю после госпитализации в клинику в области правого локтевого сустава появилось эритематозное высыпание размером 1×1 см, с небольшим шелушением по краям, которое дерматолог расценил как псориатическое.

### Обсуждение

В нашей стране большая часть населения проживает на территории, где возможны холодовые травмы, отморожения конечностей встречаются нередко. Однако отсроченные последствия этого воздействия мало изучены и, как упоминалось выше, сведения о возможных ревматологических проявлениях практически отсутствуют. Имеющиеся в литературе описания в первую очередь указывают на развитие остеопороза в дореактивный и реактивные периоды холодовой травмы, а также поражений суставов по типу тяжелого остеоартрита. Обычно



Рис. 4. Патология суставов на рентгенограмме стоп не определяется



Рис. 5. Рентгенограмма таза больного ГИВ. Признаков поражения КПС нет. Отсутствуют энтезиты по краям костных структур. Тазобедренные суставы без патологии



Рис. 2. Рентгенография кистей больного Г.В. через 3 года после отморожения. Кортикальный слой костей дистальных и проксимальных фаланг отсутствует и замещен губчатой костью, кости порозны. Заметны выраженные пролиферативные и деструктивные процессы в большинстве оставшихся дистальных и в отдельных проксимальных МФС, на кончиках дистальных фаланг. В пястно-фаланговых суставах обычная костная структура сохраняется, хотя в дистальных головках пястных костей имеются большие кистовидные просветления



Рис. 3. Увеличение рентгенограммы V пальца правой кисти. Отсутствие кортикального слоя костей всех фаланг пальца, пролиферативные явления в проксимальной фаланге, в проксимальном и дистальном участках дистальной фаланги. Выраженные деструктивные процессы в проксимальном и дистальном МФС суставах в виде больших эрозий, местами похожих на остеолиз



Рис. 6. МРТ правой кисти. Остеит и синовит в области правого проксимального МФС

выраженные изменения в суставах развиваются через много месяцев, а то и лет (имеется описание развития патологии костей и суставов даже через 17 лет [13]), после отмирания.

В приведенном клиническом наблюдении первые признаки поражения суставов у больного появились практически через 1,5 года после отморожения, а через 3 года на рентгенограммах кистей видны тяжелые повреждения костей в виде остеопороза, выраженной пролиферации и деструкции. При этом, как можно заметить, патологический процесс затрагивает не только суставы, но и костную ткань ряда фаланг на всем протяжении.

Наблюдаемая у представленного пациента рентгенологическая картина имеет черты эрозивного остеоартрита и псориатического артрита. Кроме того, отмечается выраженная перестройка костной ткани.

В настоящее время уже доказано, что во время и после отморожения в тканях развиваются патологические процессы, в первую очередь связанные с повреждением микроциркуляторного русла холодом с последующей аноксией тканей. Критическое воздействие холодом на начальном этапе может вызвать не только спазм сосудов, но и агрегацию тромбоцитов с последующим эндотелиальным некрозом и развитием местного воспаления. Эн-

дотелиальная дисфункция и обратимый спазм сосудов были доказаны еще в 80-е годы прошлого столетия [14]. С другой стороны, пролиферативные явления, которые наблюдаются в костях при некоторых заболеваниях, в том числе после тяжелого отморожения, позволяют предположить, что в основе их лежат схожие патофизиологические процессы.

В заключение следует сказать, что у пациентов с поражением дистальных (и проксимальных) МФС, при отсутствии повреждений суставов других локализаций, во время сбора анамнеза следует обращать внимание и на возможную роль в их развитии предшествующей холодовой травмы.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Столяров ЕА, Грачев ВД. Термическая травма: Учебное пособие. Самара: СГМУ; 1995. 72 с. [Stolyarov EA, Grachev VD. *Termicheskaya travma: Uchebnoe posobie* [Thermal Injury: Textbook]. Samara: SGMU; 1995. 72 p. (In Russ.)].
- Андреев ОВ, Самойленко ГЕ, Синяченко ОВ, Егудина ЕД. Эффективность лечения пострадавших от холодовой травмы. Травма. 2016;16(1):88-92 [Andreev OV, Samoilenko GE, Sinyachenko OV, Egudina ED. The effectiveness of treatment of victims of cold trauma. *Travma*. 2016;16(1):88-92 (In Russ.)].
- Гамзатова ПК, Однокозова ЮС. Клиническая характеристика отдаленного периода холодовой травмы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014;4(3):143 [Gamzatova PK, Odnokozova YuS. Clinical characteristics of the long-term period of cold trauma. *Byulleten' Meditsinskikh Internet-Konferentsiy*. 2014;4(3):143 (In Russ.)].
- Шапкин ЮГ, Стекольников НЮ, Гамзатова ПК, Однокозова ЮС. Эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014;7(4):359-63 [Shapkin YuG, Stekol'nikov NYu, Gamzatova PK, Odnokozova YuS. Endothelial dysfunction in the long-term period of cold trauma. *Vestnik Eksperimental'noy i Klinicheskoy Khirurgii*. 2014;7(4):359-63 (In Russ.)].
- Шапкин ЮГ, Стекольников НЮ, Гамзатова ПК, Мамедова ММК. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при глубоких отморожениях конечностей. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики (Серия: Естественные и технические науки). 2017;(9):106-9 [Shapkin YuG, Stekol'nikov NYu, Gamzatova PK, Mamedova MMK. The possibilities of correction of endothelial dysfunction with deep frostbites of the extremities. *Sovremennaya Nauka: Aktual'nye Problemy Teorii i Praktiki (Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki)*. 2017;(9):106-9 (In Russ.)].
- Шаповалов КГ. Роль дисфункции эндотелия в альтерации тканей при местной холодовой травме. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016;68(4):26-30 [Shapovalov KG. The role of endothelial dysfunction in tissue alteration in local cold trauma. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2016;68(4):26-30 (In Russ.)].
- Гамзатова ПК, Однокозова ЮС. Классификация отдаленных осложнений холодовой травмы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014;4(8):996 [Gamzatova PK, Odnokozova YuS. Classification of long-term complications of cold trauma. *Byulleten' Meditsinskikh Internet-Konferentsiy*. 2014;4(8):996 (In Russ.)].
- Tishler JM. The 'soft-tissue and bone changes in frostbite injuries. *Radiology*. 1972;102:511-3. doi: 10.1148/102.3.511
- Vinson HA, Schatzki R. Roentgenologic bone changes encountered in frostbite, Korea. 1950-51. *Radiology*. 1954;63:685-95. doi: 10.1148/63.5.685
- Glick R, Parhami N. Frostbite arthritis. *J Rheumatol*. 1979;6:456-60.
- Carrera GF, Kozin F, McCarty DJ. Arthritis after frostbite injury in children. *Arthritis Rheum*. 1979;22:1082-87. doi: 10.1002/art.1780221006
- Robert JR, McKendry A. Frostbite arthritis. *CMA J*. 1981;125:1128-30.
- Kahn JE, Lidove O, Laredo JD, Blety O. Frostbite arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:966-7. doi: 10.1136/ard.2004.027961
- Gralino BJ, Porter JM, Rosch J. Angiography in the diagnosis and therapy of frostbite. *Radiology*. 1976;119:301-5. doi: 10.1148/119.2.301

# Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (описание случая)

Башкова И.Б.<sup>1</sup>, Мадьянов И.В.<sup>2</sup>, Шостак М.С.<sup>3</sup>, Прокопьева Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия; <sup>2</sup>БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР, Чебоксары, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>1</sup>428015, Чебоксары, Московский проспект, 15; <sup>2</sup>428018, Чебоксары, Московский проспект, 9; <sup>3</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>1</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia; <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia; <sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
<sup>1</sup>15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015; <sup>2</sup>9, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428018; <sup>3</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

**Контакты:** Инна Борисовна Башкова;  
[innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

**Contact:** Inna Bashkova;  
[innabashkova@yandex.ru](mailto:innabashkova@yandex.ru)

Поступила 11.01.18

При лечении ревматоидного артрита (РА) ритуксимабом (РТМ) возможны различные неблагоприятные реакции, среди которых особое место занимает прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Заболевание обусловлено активацией оппортунистической вирусной (JC-вирус) инфекции на фоне ослабления клеточного иммунитета, что приводит к массивной демиелинизации структур головного мозга. В статье описан клинический случай применения РТМ у пациентки с РА с системными проявлениями. Это лечение было эффективно в течение двух лет, но после последнего (четвертого) курса инфузий наблюдалось развитие многоочагового поражения головного мозга, характерного для ПМЛ. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, которые сопровождаются сходными изменениями головного мозга, позволила авторам рассматривать ПМЛ как наиболее вероятный диагноз у данной пациентки, несмотря на отрицательный результат определения в ликворе и крови ДНК JC-вируса.

Выбранная лечебная тактика с учетом предполагаемой у пациентки ПМЛ (снижение дозы глюкокортикоидов, прием ингибитора обратного захвата серотонина, антидепрессанта мirtазапина, лечебный плазмаферез) себя оправдала и обеспечила умеренную позитивную динамику.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ритуксимаб; осложнения терапии генно-инженерными биологическими препаратами; прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

**Для ссылки:** Башкова ИБ, Мадьянов ИВ, Шостак МС, Прокопьева ТВ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия как осложнение терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (описание случая). Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):519-524.

## PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY AS A COMPLICATION OF RITUXIMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (A CASE REPORT)

Bashkova I.B.<sup>1</sup>, Madyanov I.V.<sup>2</sup>, Shostak M.S.<sup>3</sup>, Prokopyeva T.V.<sup>2</sup>

When rheumatoid arthritis (RA) is treated with rituximab (RTM), there may be various adverse events, among which progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) occupies a special place. The disease is caused by activation of opportunistic viral (JC-virus) infection in the presence of weakened cellular immunity, which leads to massive demyelination of brain structures. The paper describes a clinical case of using RTM in a female patient with RA with systemic manifestations. This treatment was effective during two years, but multifocal brain damage characteristic of PML developed after the last (fourth) cycle of infusions. Differential diagnosis with other diseases accompanied by similar brain changes allowed the authors to regard PML as the most likely diagnosis in this patient despite the negative result of determining JC virus DNA in blood and spinal fluid.

The chosen therapy policy (a reduced dose of glucocorticoids, the use of a serotonin reuptake inhibitor, the antidepressant mirtazapine, and therapeutic plasmapheresis) with regard for presumed PML the patient has been proven to be effective and provided a modest positive trend.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; rituximab; biological therapy complications; progressive multifocal leukoencephalopathy.

**For reference:** Bashkova IB, Madyanov IV, Shostak MS, Prokopyeva TV. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of rituximab therapy for rheumatoid arthritis (a case report). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):519-524 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-519-524

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, при ревматоидном артрите (РА) с внесуставными (системными) проявлениями у больных, имеющих противопоказания к назначению ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) может использоваться ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные моноклональные антитела к трансмембранному CD20-антигену В-лимфоцитов [1, 2].

Терапия РТМ характеризуется, в целом, удовлетворительным профилем безопасности

[2, 3], и, тем не менее, его применение может обусловить развитие неблагоприятных реакций (НР), в том числе весьма грозных. К последним по праву можно отнести прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (ПМЛ), характеризующуюся крайне агрессивным клиническим течением и негативным прогнозом для жизни [3, 4].

ПМЛ в настоящее время рассматривается как оппортунистическая вирусная инфекция с первичным инфицированием JC-вирусом воздушно-капельным или фекально-оральным путем, вероятно, еще в ранний период жизни [5]. В обычной ситуации

(у здоровых лиц) вирус находится в латентном состоянии. В условиях иммунодефицита (чему может способствовать само ревматическое заболевание или применяемые для его лечения средства) вероятно формирование условий для активации JC-вируса. Считается, что клиническая манифестация ПМЛ возможна в случае нарушения клеточного иммунитета [6, 7]. Инфицирование JC-вирусом олигодендроцитов приводит к лизису нейроглиальных клеток и, как следствие, массивной демиелинизации головного мозга.

Среди ревматических заболеваний наибольший риск развития ПМЛ наблюдается при системной красной волчанке [8–11]. В последние годы стали появляться сообщения о возрастании риска развития ПМЛ и у больных РА, в том числе получавших РТМ [8, 12–16]. Согласно данным отдельных авторов, неврологическая симптоматика ПМЛ появлялась в среднем через 15 и 5 мес после первой и последней инфузии РТМ соответственно [17].

Клиническая картина классической ПМЛ не имеет специфичных проявлений, но сопровождается характерными морфологическими и нейровизуализационными изменениями [18]. Заболевание развивается в течение нескольких дней или недель и клинически манифестирует возникновением и прогрессированием когнитивных нарушений (от небольшого снижения концентрации внимания до быстро развивающейся деменции) и, в зависимости от локализации очагов поражения в белом веществе полушарий головного мозга, развитием отдельных неврологических симптомов (нарушения координации движений, речи, зрения и др.) [3]. Клинические проявления обычно нарастают постепенно по мере увеличения размера и количества очагов поражения.

Диагностика ПМЛ достаточно сложна, так как ее «золотым» стандартом является гистологическое исследование биоптата головного мозга, получение которого сопряжено с известными трудностями и осложнениями [5]. При отсутствии биоптата подспорьем в постановке диагноза ПМЛ в определенной мере может служить совокупная оценка клинических, нейровизуализационных и лабораторных показателей, характерных для ПМЛ (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской академии неврологии [19], в зависимости от сочетания клинических данных, МРТ-признаков и обнаружения JC-вируса в ликворе выделяют 4 градации диагноза ПМЛ: определенный, вероятный, возможный и отвергнутый (табл. 2).

Достоинством такого подхода к диагнозу ПМЛ является, на наш взгляд, то, что отрицательные результаты ПЦР на ДНК JC-вируса в ликворе при наличии других типичных клинических и нейровизуализационных критериев полностью диагноз ПМЛ не отвергают, а относят к категории возможных, что очень важно с клинической точки зрения. В условиях, когда специфического лечения ПМЛ не разработано, малейшие подозрения на возникновение этой патологии у пациентов с РА диктуют пересмотр лечебной тактики. В частности, указывается на целесообразность в этих случаях уменьшения дозы глюкокортикоидов (ГК) и других цитотоксических средств, а также включение в схему лечения плазмафереза и мirtазапина [20].

Приводим случай из нашей практики, в котором у пациентки с РА, получавшей РТМ, появились клинические и нейровизуализационные признаки, характерные для ПМЛ, что обусловило внесение изменений в схему лечения.

*Пациентка Л., 27 лет, образование высшее медицинское, в феврале 2017 г. поступила в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова для уточнения диагноза и определения тактики лечения.*

*На момент поступления в стационар клиническая симптоматика была представлена:*

- симптомами поражения мозжечка (туловищная атаксия, нистагм, дизартрия в виде скандированной речи, интенционный тремор);
- пирамидной симптоматикой (повышение сухожильных рефлексов D>S, патологические кистевые и стопные рефлексы, симптомы орального автоматизма);

**Таблица 1** Клинические, нейровизуализационные и лабораторные признаки ПМЛ

Признаки	Характеристика
Клинические	В дебюте заболевания – двигательные нарушения в виде частичной или полной потери координации произвольных мышечных движений (от ухудшения почерка, затруднений при выполнении пальценосовой/коленно-пяточной проб вплоть до выраженной мозжечковой атаксии), гиперкинезы, гемипарезы. Нарушения зрения – снижение остроты зрения, двоение в глазах, высока вероятность развития гемианопсии. Нарушения высших корковых функций – речевые нарушения (афазия), психические расстройства. В 20% случаев развиваются эпилептические припадки. Возможны расстройства чувствительности, головная боль, выявляются признаки поражения черепно-мозговых нервов. В конечной стадии заболевания наблюдаются прогрессирующая (глубокая) деменция, кома, заканчивающаяся гибелью пациента. Редко наблюдается лихорадка, никогда не поражается зрительный нерв
Нейровизуализационные	Множественные двусторонние (как правило, асимметричные) супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). При исследовании в T1-режиме – очаги пониженной плотности (гипоинтенсивные) без накопления контрастного вещества, в T2-режиме – интенсивность сигналов в очагах поражения выше, чем в окружающей ткани мозга. Наблюдается нечеткость границ очагов. Чаще всего изменения обнаруживают в теменных и затылочных долях, мозжечке (обычно средние ножки, мост или полушария), реже – в лобных долях и мозолистом теле. Спинальный мозг вовлекается крайне редко
Лабораторные	Обнаружение ДНК JC-вируса в ликворе методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Состав ликвора у большинства (71%) пациентов не отличается от нормы. Более чем в четверти случаев (29%) возможно небольшое повышение содержания белка (4080 мг/мл). Крайне редко (6%) обнаруживается невыраженный лейкоцитоз (до 16 клеток в 1 мл). Поскольку JC-вирус не вызывает общевоспалительной реакции, изменения в анализах крови неспецифичны и не коррелируют с наличием вируса в ликворе

- невралгией вестибуло-кохлеарного нерва (двусторонняя глухота);
- невралгией тройничного нерва (снижение чувствительности второй ветви справа);
- синдромом умеренных когнитивных расстройств.

Из анамнеза заболевания: на протяжении последних 7 лет находится под наблюдением ревматологов Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Чебоксары по поводу серонегативного РА. В дебюте заболевания, в связи с высокой воспалительной активностью [артрит коленных, лучезапястных суставов и суставов кистей с выраженной утренней скованностью, индекс DAS28 – 7,2, лихорадка – до 38 °С, СОЭ – 71 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 115 мг/л], пациентке с хорошим эффектом была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 3 г с переходом на пероральный прием преднизолона из расчета 0,5 мг/кг/сут. Через 1,5 нед купировалась лихорадка, регрессировал суставной синдром, уменьшились острофазовые показатели крови. В качестве базисного противовоспалительного препарата (БПВП) был назначен метотрексат в дозе 15 мг/нед, начато постепенное снижение дозы ГК. Развившийся цитолитический синдром (повышение уровней печеночных трансаминаз более чем в 10 раз) послужил поводом для отмены метотрексата. Переносимость другого БПВП, лефлуномида, также оказалась неудовлетворительной. Прием высоких доз преднизолона явился причиной развития острой язвы желудка, что потребовало проведения противоязвенной терапии.

Учитывая рецидив РА на фоне снижения дозы ГК, развитие НР в ответ на прием БПВП и ГК, терапевтическим консилиумом было принято решение инициировать терапию ГИБП, в частности, инфликсимабом, от введения которого пациентка категорически отказалась. В то время она являлась студенткой 5-го курса медицинского института и свой отказ мотивировала опасениями НР инфликсимаба. В связи с этим была продолжена монотерапия преднизолоном под «прикрытием» ингибиторов протонной помпы. Пациентка получала ГК (преднизолон в средних дозах) на протяжении последующих 4 лет. Неоднократные попытки снижения дозы ГК, в том числе предпринимаемые пациенткой самостоятельно, неминуемо приводили к рецидиву суставного синдрома.

В мае 2014 г. при очередном снижении дозы преднизолона до 7,5 мг/сут развилось выраженное обострение заболевания, которое сопровождалось возобновлением артрита лучезапястных, голеностопных и коленных суставов, лихорадкой до 39,5 °С, болями за грудиной, усилившимися в положении лежа и при глубоком вдохе, похуданием, снижением массы тела и общей слабостью. При госпитализации в ревматологическое отделение РКБ г. Чебоксары в анализах были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз ( $15,5 \cdot 10^9/л$  с абсолютным гранулоцитозом до 81%) и повышение уровней острофазовых показателей крови (СОЭ, СРБ, ферритина). При проведении эхокардиографии и компьютерной томографии органов грудной полости с контрастированием диагностированы перикардит и интерстициальный пневмонит, которые расценены как системные проявления РА. Вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (3 г на

курс), увеличена доза перорального преднизолона до 60 мг/сут. Тем не менее улучшения состояния достигнуто не было: сохранялись лихорадка, артрит, перикардит, пневмонит, дополнительно присоединились признаки нефрита (протеинурия до 0,5 г/л, гематурия). На фоне высоких доз ГК развился стероидный сахарный диабет, начата инсулинотерапия.

Учитывая высокую воспалительную активность и системные проявления РА, а также неэффективность ГК, решением консилиума пациентке был назначена терапия оригинальным РТМ в курсовой дозе 1000 мг (по 500 мг на одно введение с интервалом в 2 нед). В течение следующего месяца состояние пациентки значительно улучшилось: исчезла лихорадка, регрессировали суставной синдром и все внесуставные проявления РА, достигнута нормализация острофазовых показателей крови.

На протяжении последующих 2 лет пациентка постоянно получала преднизолон 15 мг/сут, РТМ 1000 мг на курс с кратностью введения 1 раз в 6–7 мес. На фоне проводимого лечения обострений основного заболевания не наблюдалось.

Четвертый (последний) курс терапии РТМ был проведен в марте 2016 г.

С июня 2016 г. окружающие, а позже и сама пациентка, отметили появление и нарастание неврологической симптоматики и когнитивных нарушений в виде:

- снижения памяти (не могла вспомнить события, произошедшие с ней в этот день, не готова была с ходу назвать возраст своего ребенка, испытывала затруднения при выполнении арифметических действий, стала затрачивать больше времени на выполнение отработанных профессиональных операций);
- стойких проблем с речью (она стала скандированной, малопонятной для окружающих, повторить сложные фразы пациентка не могла);
- резкого ухудшения почерка (выписывала буквы разной высоты и величины вне линий, стала писать достаточно медленно);
- слабости в ногах, неуверенности при ходьбе, стала наткаться на окружающие предметы;
- значительных трудностей в понимании речи близких и коллег, невозможности чтения профессиональной литературы (доступными для понимания и пересказа ей стали только книги, адресованные детям дошкольного возраста);
- головных болей, головокружения, онемения в кистях, снижения остроты зрения и слуха.

По рекомендации неврологов была проведена МРТ головного мозга с контрастированием. Выявлены локально-диффузные зоны повышенного сигнала на T2-взвешенных

Таблица 2 Клинические, МРТ-признаки и лабораторные критерии ПМЛ

Диагноз ПМЛ	Типичные клинические признаки	Типичные МРТ-признаки	Обнаружение методом ПЦР в ликворе JC-вируса
Определенный	+	+	+
Вероятный	+	–	+
	–	+	+
Возможный	+	+	–
	–	–	+
Отвергнутый	–	–	–
	+	–	–
	–	+	–

и T2-FLAIR-взвешенных изображениях в белом веществе лобных, теменных и затылочных долей, в базальных структурах, мозжечке и стволе мозга, расположенные субкортикально и перивентрикулярно, асимметричные, диаметром от 0,2 до 1,5 см, с нечеткими неровными контурами. На T1-взвешенных изображениях сигнал от данных зон был гипоинтенсивный. После внутривенного введения контраста («Магневист») зон с патологическим накоплением препарата в веществе мозга не выявлено.

До момента настоящей госпитализации в условиях РКБ г. Чебоксары осуществлен комплекс диагностических мероприятий, направленных на установление природы неврологических нарушений и изменений в белом веществе мозга.

Для исключения демиелинизирующего заболевания головного мозга определялся олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке крови, результат — отрицательный. По клинико-лабораторным данным был отвергнут нейроваскулит. На основании определения в сыворотке крови и ликворе методом ПЦР были исключены генерализации Herpes simplex virus 1, 2, Human Herpesvirus 6, Varicella-Zoster virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Toxoplasma gondii. Не подтвердились данные, указывающие на наличие у пациентки вирусом гепатита, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), туберкулеза.

Учитывая обнаружение у пациентки клинических и нейровизуализационных признаков ПМЛ (см. табл. 1), развитие неврологической симптоматики спустя 3 мес после последней инфузии РТМ, было высказано предположение о развитии у пациентки этого заболевания. Поэтому образцы крови и ликвора были отправлены на определение методом ПЦР ДНК JC-вируса. Результат оказался отрицательным.

В условиях ревматологического отделения РКБ г. Чебоксары в декабре 2016 г. проведен очередной курс пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг трижды с повышением дозы перорально принимаемого метилпреднизолона до 24 мг/сут. Наблюдалось лишь кратковременное (в течение 1-й недели) улучшение состояния в виде уменьшения интенсивности головных болей, расширения двигательного режима и способности к самообслуживанию.

Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

При поступлении в стационар жалобы со стороны костно-суставной системы пациентка активно не предъявляла. Болезненности при пальпации периферических суставов не выявлено, за исключением II–III пястно-фаланговых суставов правой кисти. Припухших суставов на момент осмотра не отмечено. Длительность утренней скованности в суставах не превышала 30 мин. СОЭ по методу Панченкова — 10 мм/ч. Индекс DAS28 — 2,72, что соответствовало низкой степени активности РА.

На рентгенограммах кистей и стоп отмечались умеренно выраженный околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей ряда пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, единичные кистовидные просветления в головках пястных костей. Эрозивных изменений в суставах, краевых деформаций костей выявлено не было, что в совокупности указывало на II рентгенологическую стадию РА, неэрозивную форму.

Проведен ряд иммунологических исследований: СРБ — 0,56 мг/л, циркулирующие иммунные комплексы — 74 Ед (норма 50–100 Ед), С3- и С4-фракции комплемента — 1,33 (нор-

ма 0,9–1,8) и 0,43 (норма 0,1–0,4) г/л соответственно, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) <3 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл), антинуклеарный фактор <1:40, антитела к двуспиральной ДНК — 4,5 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к кардиолипину класса G — 1,89 Ед/мл (норма 0–10 Ед/мл), к кардиолипину М — 0,37 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл), к Смит-антигену — 2,16 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к рибонуклеопротеиду — 2,26 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), к томоизомеразе — 2,73 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе — 0,168 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл), к протеиназе-3 — 0,171 Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл).

Таким образом, на основании вышеприведенных результатов исследований данных, свидетельствующих об иммунологической активности РА, наличии церебрального васкулита, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, не получено.

Спинальная жидкость прозрачная, содержание белка — 0,518 г/л (норма 0,22–0,33 г/л), глюкозы — 3,4 ммоль/л (норма 2,2–3,9 ммоль/л), при анализе ликворограммы выявлено преобладание лимфоцитов (93,5%). Методом ПЦР клещевой энцефалит и лайм-боррелиоз были исключены.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких и внутригрудной лимфаденопатии не выявлено.

В ходе выполнения МРТ головного мозга (через 3,5 мес с момента первого исследования) была отмечена отрицательная динамика в виде нарастания объема диффузно-очагового поражения и более выраженной атрофии вещества головного мозга. После введения контрастного препарата признаков патологического накопления контраста, активности очагового процесса в веществе головного мозга, как и прежде, не наблюдалось.

В связи с доминированием в клинической картине неврологической симптоматики и нейровизуализационных данных, указывающих на многоочаговое поражение головного мозга, пациентка переводится в неврологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова (зав. отд. — к.м.н. В.В. Голдобин). Проконсультирована заведующим кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова профессором С.В. Лобзиным, который также высказался в пользу наличия у больной ПМЛ.

После нахождения с 21.02.17 по 20.03.17 в неврологическом стационаре пациентка выписана со следующим неврологическим диагнозом: ПМЛ, стационарное течение, с центральным тетрапарезом, экстрапирамидными и мозжечковыми расстройствами, гипоталамическими нарушениями, правосторонней гемигиперестезией, двусторонней гипоакузией.

Дальнейшая амбулаторная курация пациентки стала осуществляться совместно ревматологами и неврологами со следующим диагнозом:

Основной диагноз: РА, серонегативный, развернутая клиническая стадия, активность низкая (DAS28 — 2,72), с внесуставными проявлениями (плеврит, перикардит, интерстициальный пульмонит, нефрит в анамнезе), неэрозивный (рентгенологическая стадия II), АЦЦП-негативный.

Конкурирующий диагноз: возможный ПМЛ, стационарное течение, с центральным тетрапарезом, экстрапирамидными и мозжечковыми расстройствами, гипоталамическими нарушениями, правосторонней гемигиперестезией, двусторонней гипоакузией.

В соответствии с диагнозом и по рекомендациям ревматологов и неврологов пациентка после выписки из стационара получает:

- перорально метилпреднизолон: доза постепенно снижена с 24 мг/сут до поддерживающей — 6 мг/сут (получает в настоящее время);
- омега-3 40 мг/сут;
- ингибитор обратного захвата серотонина, антидепрессант миртазапин по 15 мг/сут;
- ноотропное средство идебенон 60 мг/сут.

Особый акцент в лечении делается на регулярные сеансы плазмафереза: в апреле—мае 2017 г. проведено 12 сеансов, после трехмесячного перерыва сеансы возобновлены с частотой 2–3 в месяц.

Спустя 8 мес проводимого лечения отмечается умеренная положительная динамика. Активизировался двигательный режим (пациентка самостоятельно стала присаживаться в кровати, пересаживаться на стул, при использовании дополнительных приспособлений и посторонней помощи может пройти расстояние в пределах нескольких метров), уменьшилась интенсивность головных болей, несколько улучшились слух, зрение, почерк, появился интерес к профессиональной литературе. Однако сохраняются туловищная атаксия, дизартрия. За указанный период обострения суставного синдрома не наблюдалось.

### Обсуждение

Накопленные данные об эффективности, безопасности применения анти-В-клеточной терапии определили отношение ревматологов к РТМ как к чрезвычайно важному препарату первой или второй линии терапии ГИБП.

Не противоречит этим представлениям, казалось бы, и приведенное клиническое наблюдение. По крайней мере, включение РТМ в схему лечения отягощенного системными проявлениями РА выглядело у нашей пациентки на протяжении двух лет достаточно эффективным. Однако через 3 мес с момента последнего введения РТМ (4-й курс) и спустя 23 мес после первой инфузии препарата у пациентки стали постепенно нарастать речевые, двигательные, когнитивные нарушения, которые сопровождалась, по данным МРТ, многоочаговым поражением белого вещества головного мозга, не накапливающим контраст. Динамическое наблюдение в процессе диагностического поиска в условиях стационара демонстрировало нарастание у пациентки неврологического дефицита и ухудшение нейровизуализационных характеристик, что указывало на прогрессирующий характер патологического процесса в головном мозге.

Принимая во внимание рекомендации последних лет, согласно которым возникновение при РА нарушений речи, двигательных расстройств, ухудшения когнитивных функций, появления очагов демиелинизации белого вещества (при МРТ), не накапливающих контрастный препарат, дают основания предполагать развитие ПМЛ [5, 9], мы включили это заболевание в дифференциально-диагностический поиск.

Проводилась дифференциальная диагностика между ПМЛ, демиелинизирующим поражением центральной нервной системы, церебральным васкулитом, лайм-боррелиозом, другими инфекционными поражениями центральной нервной системы, а также ВИЧ-энцефалопатией, лимфомой головного мозга, токсической энцефалопатией. С учетом данных анамнеза (длительная иммуносупрессив-

ная терапия ГК и РТМ), соответствующих клинических проявлений и МРТ-признаков (см. табл. 1), последовательного исключения других заболеваний, сопровождаемых сходными изменениями головного мозга, наиболее вероятным нам представился диагноз ПМЛ.

Если не производится биопсия мозга, диагноз ПМЛ основывается на определении JC-вирусной ДНК методом ПЦР в ликворе. Однако иногда вирус может не выявляться (например, вследствие полиморфизма JC-вирусной ДНК [5]). Не был выявлен JC-вирус и в нашем случае.

Для подобных случаев, когда имеются типичные клинические проявления и нейровизуализационные признаки ПМЛ, а JC-вирус не выявляется (см. табл. 2), эксперты Американской академии неврологов предусмотрели отдельную категорию диагноза — «возможный ПМЛ». В силу исключения всех других очевидных причин, объясняющих развитие у нашей пациентки многоочагового поражения головного мозга, мы сочли уместным придерживаться именно такой трактовки диагноза ПМЛ.

Выбор диагностической концепции наличия у пациентки ПМЛ определил дальнейшую лечебную тактику. Как рекомендуется в таких случаях, были снижены дозы ГК, подключен ингибитор обратного захвата серотонина, антидепрессант миртазапин. Последний, как полагают, может замедлять распространение JC-вируса путем блокирования специфических рецепторов. Кроме того, в схему лечения был включен плазмаферез, который также положительно зарекомендовал себя при ПМЛ [20].

Выбранная лечебная тактика, на наш взгляд, себя оправдала. За 8 мес была достигнута хоть и весьма умеренная, но позитивная динамика: активизировался двигательный режим, несколько улучшились слух и зрение, наметился прогресс в когнитивной сфере.

Таким образом, несмотря на очевидные успехи, связанные с внедрением в лечение РА такого эффективного средства, как РТМ, нельзя забывать о возможности развития НР при его применении. Одним из таких эффектов может стать генерализация инфекций, в том числе оппортунистических. Есть основания считать, что редким, но драматичным примером этой генерализации является ПМЛ.

### Прозрачность исследования

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

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

### Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Борису Сергеевичу Белову, доктору медицинских наук, заведующему лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», и Светлане Владимировне Матосовой, младшему научному сотруднику научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, за помощь в организации и проведении ПЦР-диагностики JC-вируса в условиях Центра молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 200-21 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 200-21 (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. Rheumatoid arthritis. In: *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian Clinical Recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
3. Муравьев ЮВ. Нежелательные реакции при применении ритуксимаба. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 258-95 [Muravyev YuV. Adverse reactions with the use of rituximab. In: Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 258-95 (In Russ.)].
4. Yusof MY, Vital EM, Buch MH. B cell therapies, approved and emerging: a review of infectious risk and prevention during use. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(10):65. doi: 10.1007/s11926-015-0539-7
5. Белов БС. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2015;9(3):4-9 [Belov BS. Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-4-9
6. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4-15 [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-4-15
7. Захарова МН. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии. 2012;9(2):29-33 [Zakharova MN. Progressive multifocal leukoencephalopathy (review). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;9(2):29-33 (In Russ.)].
8. Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):351-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.11.002
9. Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):95-109. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.009
10. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3761-5. doi: 10.1002/art.24966
11. Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:224-5. doi: 10.1093/rheumatology/kem299
12. Clavel G, Moulignier A, Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine*. 2017;84(6):671-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.002
13. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-51. doi: 10.1002/art.34468
14. Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J; ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1865-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201638
15. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103
16. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3225-8. doi: 10.1002/art.24906
17. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl 10):369.
18. Шмидт ТЕ. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и другие неврологические проявления реактивации вируса JC. Неврологический журнал. 2014;(4):4-10 [Shmidt TE. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other neurological symptoms of active JC virus. *Nevrologicheskii Zhurnal = Neurological Journal*. 2014;(4):4-10 (In Russ.)].
19. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1
20. Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):680-6. doi: 10.1007/s11910-012-0313-4



# Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания

Пономарева Е.Ю.<sup>1</sup>, Шульдьяков А.А.<sup>1</sup>, Анащенко А.В.<sup>2</sup>, Ребров А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>2</sup>Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД (ГУЗ «Центр СПИД»), Саратов, Россия  
<sup>1</sup>410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; <sup>2</sup>410009, Саратов, ул. Мельничная, 69

<sup>1</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; <sup>2</sup>Saratov Regional Center for AIDS Prevention and Control, Saratov, Russia  
<sup>1</sup>112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; <sup>2</sup>69, Melnichnaya St., Saratov 410009

**Контакты:** Елена Юрьевна Пономарева; [ponomareva\\_elenal@mail.ru](mailto:ponomareva_elenal@mail.ru)

**Contact:** Elena Ponomareva; [ponomareva\\_elenal@mail.ru](mailto:ponomareva_elenal@mail.ru)

Поступила 10.01.18

Симптомы, сходные с теми, которые выявляются при ревматических заболеваниях, у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), обусловлены различными патогенетическими механизмами (иммунологическим клеточным дисбалансом, выработкой антител и т. п.). Возникновение «ревматических» симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции может приводить к диагностическим ошибкам и неверной тактике лечения (назначению иммуносупрессивной терапии вместо высокодозовой антиретровирусной терапии). В статье приведены два клинических наблюдения ВИЧ-инфекции в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) у женщин молодого и среднего возраста, у которых первоначально были ошибочно диагностированы ревматические заболевания. В первом случае у женщины 34 лет до установления диагноза ВИЧ-инфекции подозревалась системная красная волчанка, а ведущим клиническим синдромом послужила нефропатия (нефротический синдром, артериальная гипертензия). Во втором наблюдении у женщины 62 лет проявления развернутой стадии ВИЧ-инфекции первоначально расценивались как смешанное заболевание соединительной ткани, а наибольшее сходство обнаруживалось с синдромом Шегрена. Обсуждаются причины трудности диагностики в каждом случае, особенности поражения органов в сопоставлении с данными литературы.

**Ключевые слова:** ВИЧ/СПИД; ревматические симптомы; системная красная волчанка; нефропатия; синдром Шегрена; диффузный инфильтративный лимфоцитоз.

**Для ссылки:** Пономарева ЕЮ, Шульдьяков АА, Анащенко АВ, Ребров АП. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):525-530.

## THE CLINICAL MANIFESTATION OF HIV INFECTION SIMULATING RHEUMATIC DISEASES Ponomareva E.Yu.<sup>1</sup>, Shuldyakov A.A.<sup>1</sup>, Anashchenko A.V.<sup>2</sup>, Rebrov A.P.<sup>1</sup>

The symptoms similar to those detected in rheumatic diseases in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) are due to various pathogenetic mechanisms (immune cell imbalance, antibody production, etc.). The occurrence of rheumatic symptoms and syndromes in HIV infection can lead to diagnostic errors and wrong treatment policy (use of immunosuppressive therapy instead of high-dose antiretroviral therapy). The paper describes two clinical cases of HIV infection in the stage of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in young and middle-aged women, who were misdiagnosed rheumatic diseases at baseline. In the first case, a 34-year-old woman was suspected to have systemic lupus erythematosus before HIV infection diagnosis, whereas the leading clinical syndrome was nephropathy (nephrotic syndrome, hypertension). In the other case, in a 62-year-old woman, the manifestations of the advanced stage of HIV infection at baseline were regarded as mixed connective tissue disease, while the greatest similarity was found in the concurrence of Sjögren's syndrome. The paper discusses the reasons for diagnostic difficulties in each case and the specific features of organ damages in comparison with the data available in the literature.

**Keywords:** HIV/AIDS; rheumatic symptoms; systemic lupus erythematosus; nephropathy; Sjögren's syndrome; diffuse infiltrative lymphocytosis.

**For reference:** Ponomareva EYu, Shuldyakov AA, Anashchenko AV, Rebrov AP. The clinical manifestation of HIV infection simulating rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):525-530 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-525-530

Возможность появления симптомов и синдромов, характерных для различных ревматических заболеваний у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), отмечена многими исследователями [1–4]. Разнообразие таких «ревматических» проявлений ВИЧ-инфекции, в том числе в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), довольно значительно: поражение кожи, слизистых оболочек, суставов, внутренних органов [1, 2]. Сходство с ревматическими заболеваниями усугубляется изменениями лабораторных показателей: развитием анемии, тромбоцитопе-

нии, увеличением СОЭ, повышением в сыворотке крови уровня С-реактивного белка (СРБ) и т. п. [3, 4]. Возникновение «ревматических масок» ВИЧ-инфекции обусловлено общностью патогенетических механизмов: продукцией цитокинов, антител, развитием дисбаланса клеток иммунной системы [3, 5, 6]. Наличие ревматических симптомов и синдромов как в дебюте ВИЧ-инфекции, так и в стадии СПИДа может приводить к диагностическим и лечебно-тактическим ошибкам [7]. В настоящей работе представлены два клинических наблюдения, иллюстрирующие указанные положения.

**Наблюдение 1. Волчаночная «маска» ВИЧ-инфекции**

**Пациентка К., 34 лет, с ее собственных слов,**

не имевшая ранее проблем со здоровьем, обратилась к врачу-дерматологу в феврале 2009 г. в связи с появлением за 1–1,5 мес до обращения синошных «сетчатых» высыпаний на коже обеих голени от голеностопных до коленных суставов, не сопровождающихся зудом или отеком. Самостоятельное употребление местных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в виде мази и гелей не привело к положительному эффекту, изменения кожи распространились на область бедер. Изменения расценены как сетчатое ливедо, госпитализирована в дерматовенерологический стационар с диагнозом «полиморфный дермальный ангиит». При физическом обследовании другой патологии не обнаружено, температура тела и самочувствие были нормальными. Выявлено повышение СОЭ до 27 мм/ч, незначительная протеинурия [в общем анализе мочи (ОАМ) белок – 0,3 г/л, суточная протеинурия – 0,9 г], умеренное увеличение концентраций трансаминаз крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 73 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 52 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), обнаружен ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке крови, повторно не определяющийся. Проведено лечение системными НПВП, антигистаминными средствами, аскорутинном, местно использовались мази с глюкокортикоидами (ГК), бетаметазон внутримышечно в течение 10 дней. Высыпания поблекли, новые не появлялись. Рекомендовано продолжить местное применение мазей с ГК, а также обратиться к терапевту/ревматологу в связи с выявленными изменениями в анализах крови и мочи с целью исключения системного заболевания соединительной ткани. В следующие 6–8 мес стала отмечать повышение артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью, сердцебиением, а также утомляемостью и раздражительностью. По рекомендации терапевта начала постоянный прием эналаприла 10 мг/сут с первоначальным хорошим эффектом. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, почек и доплерографии почечных сосудов патологии не выявлено. Проконсультирована инфекционистом-гепатологом, выявлена РНК вируса гепатита С, 3-й генотип (положительный результат полимеразной цветной реакции). Диагностирован хронический вирусный гепатит С, с учетом умеренного повышения уровней трансаминаз (менее двух норм) активность определена как минимальная, рекомендован прием гепатопротекторов. Терапия препаратами интерферона не была рекомендована в связи с аутоиммунными нарушениями. Пациентка внесена в лист ожидания препаратов с прямым противовирусным действием.

Динамика параметров общего анализа крови (ОАК) и изменений в моче на амбулаторном этапе в течение пер-

вого года от появления симптомов до госпитализации пациентки в ревматологический стационар представлена в таблице.

Как видно из таблицы, на протяжении 2 лет отмечены увеличение СОЭ, умеренные анемия и тромбоцитопения, а также постепенное нарастание протеинурии, появление гематурии. В декабре 2010 г. в связи с ухудшением течения артериальной гипертензии (АГ; АД до 170/130 мм рт. ст. на фоне постоянной гипотензивной терапии), начавшимся выпадением волос и выявленными лабораторными изменениями с подозрением на системную красную волчанку (СКВ), нефрит госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Предъявляла жалобы на головную боль при повышении АД, умеренную слабость и вновь появившиеся высыпания на коже голени и бедер (рис. 1).

Таким образом, на протяжении 2 лет отмечены повышение СОЭ, умеренные анемия и тромбоцитопения, постепенное нарастание протеинурии, появление гематурии.

В анамнезе жизни – курение в течение 10 лет по 2–3 сигареты в день, отсутствие лекарственной и пищевой аллергии. Отрицает контакты с больными туберкулезом, венерическими заболеваниями, употребление наркотиков. Не замужем, воспитывает сына 10 лет.

При объективном исследовании сознание ясное, контактна. Сетчатое ливедо на коже голени и бедер. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Температура тела 36,7 °С. Рост – 165 см, масса тела – 70 кг. Индекс массы тела (ИМТ) – 25,7 кг/м<sup>2</sup>. Число сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в 1 мин, ритм правильный. АД 150/90 мм рт. ст. По органам и системам патологии не выявлено.

Результаты дополнительного обследования (патологические изменения выделены жирным шрифтом). ОАК: эр. – 4,14 • 10<sup>12</sup>/л, Hb – 139 г/л, л. – 9 • 10<sup>9</sup>/л, палочкоядерных – 4%, сегментоядерных – 66%, лимф. – 20%, мон. – 10%. Тр. – 138 • 10<sup>9</sup>/л. СОЭ – 27 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 67 г/л, альбумины – 32 г/л, креатинин – 68 мкмоль/л, билирубин – 18 мкмоль/л, АСАТ – 190 Ед/л, АЛАТ – 107 Ед/л (норма до 40 Ед/л). Фибриноген – 3,7 г/л, холестерин – 4,6 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРУ – 101 мл/мин.

СРБ – 36 мг/л (норма до 7 мг/л). LE-клетки, волчаночный коагулянт – не обнаружены. Антитела к нативной ДНК – 35 МЕ (норма – 0–25). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – 100 Ед (норма до 70).

ОАМ: удельная плотность – 1020, белок – 1,3 г/л, эр. – 20–25 в п/зр, л. – 2–4 в п/зр. Суточная протеинурия – 2,78 г.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый правильный, ЧСС – 88 в 1 мин, положение электрической оси нормальное.

Рентгенография органов грудной клетки: патологии нет.

Эхокардиография (ЭхоКГ): размеры полостей сердца, толщина стенок в норме, нарушений сократительной способности нет. Фракция выброса – 65%. Умеренная диастолическая дисфункция миокарда по релаксационному типу, легочная гипертензия I степени (систолическое АД в легочной артерии 39 мм рт. ст.).

Параметры ОАК и изменения в моче пациентки К., 34 лет

Дата (месяц, год)	СОЭ, мм/ч	Эритроциты, •10 <sup>12</sup> /л	Тромбоциты, •10 <sup>9</sup> /л	Гематурия, •10 <sup>12</sup> /л	Суточная протеинурия, г/л
Февраль 2010 г.	27	4,1	180	2	0,9
Сентябрь 2010 г.	31	3,9	133	12 500	2
Декабрь 2010 г.	22	3,8	130	23 700	2,7
Март 2011 г.	20	3,9	140	10 200	6,8
Апрель 2011 г.	12	3,8	145	6200	2,78

Учитывая наличие у пациентки сетчатого ливеда, алопеции, нефрита (протеинурии, гематурии, систоло-диастолической АГ), тромбоцитопении, а также увеличения СОЭ, уровня СРБ, ЦИК, предварительный диагноз сформулирован следующим образом:

**Основное заболевание:** СКВ, высокая степень активности. Люпус-нефрит. Сетчатое ливеда, алопеция. Вторичная АГ. Тромбоцитопения. **Фоновое заболевание:** хронический вирусный гепатит С, фаза репликации HCV-инфекции, минимальная степень активности.

Пациентке назначена терапия ГК (преднизолон 60 мг/сут), с учетом активности нефрита проведена также пульс-терапия преднизолоном (внутривенное введение 510 мг в течение 3 дней). С целью коррекции АГ к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ; энalapрил 20 мг/сут) добавлены антагонисты кальция (амлодипин 10 мг/сут). На этом фоне высыпания поблекли, АД снизилось до нормы. Рекомендовано постепенное уменьшение дозы преднизолона до 40 мг/сут под контролем врача поликлиники.

В марте 2011 г. вновь госпитализирована в ревматологическое отделение. При осмотре констатированы проявления медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга (дуообразное лицо, стрии, гирсутизм). Проявления сетчатого ливеда и алопеции отсутствовали, однако стала отмечать периодическое повышение температуры тела с ознобом до 38 °С, отмечено нарастание протеинурии (см. таблицу), появилась лейкоцитурия (до 20 лейкоцитов в п/зр. в ОАМ, 4800 клеток в 1 мл). Причина лихорадки расценена как вторичный пиелонефрит, проведена антибактериальная терапия ципрофлоксацином 500 мг в течение 7 дней, что привело к нормализации температуры и исчезновению лейкоцитурии. При обследовании у гинеколога диагностирован также двусторонний хронический сальпингофорит. С учетом неэффективности иммуносупрессивной терапии в план обследования включен анализ крови на антитела к ВИЧ, положительный результат которого получен уже после выписки пациентки из стационара. Пациентка проинформирована о результатах, рекомендовано обращение к инфекционисту областного СПИД-центра. Тогда же выяснилось, что больная состоит на учете с ВИЧ-инфекцией с 2001 г. и была информирована о необходимости диспансеризации. Однако повторно обратилась в «Центр СПИД» лишь в 2007 г. на 31-й неделе беременности, врачом-инфекционистом назначена химио-профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ. После разрешения беременности пациентка вновь прекратила посещения инфекциониста и прием препаратов. Все эти обстоятельства пациентка скрывает от врачей поликлиники и стационара. В апреле 2011 г. при обращении к ревматологу представлены результаты исследования вирусной нагрузки (23 500 РНК-копий в 1 мл) и уровня CD4-лимфоцитов (281 кл в 1 мл). Назначена высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ), которая успешно продолжается до настоящего времени. Преднизолон постепенно

полностью отменен. Результаты визита в сентябре 2017 г.: самочувствие и работоспособность удовлетворительные, гематологические показатели в норме, в ОАМ определяется следовая протеинурия, достигнута вирусологическая ремиссия (<20 РНК-копий в 1 мл) и существенное восстановление клеточного иммунитета (CD4-лимфоциты 429 клеток в 1 мл).

**Обсуждение.** Развитие системных («ревматических») симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции связывают с иммунологическим дисбалансом Т-лимфоцитарного звена (относительное увеличение числа CD8-лимфоцитов на фоне снижения количества CD4-лимфоцитов – объекта атаки ВИЧ) [1, 2, 8, 9], активацией В-лимфоцитарного синтеза [10] и высокой частотой образования различных антител (антиядерных, антифосфолипидных, РФ), повышением уровня ЦИК и др. [1, 11]. Синтез антифосфолипидных антител у пациентов с ВИЧ/СПИДом возрастает при присоединении оппортунистических инфекций [4]. Приведенное клиническое наблюдение требует обсуждения нескольких диагностических и лечебно-тактических аспектов. Во-первых, насколько надежной явилась первоначальная диагностика СКВ и в чем причина диагностической ошибки? Во-вторых, вероятно ли в данном случае сочетание СКВ с ВИЧ-инфекцией в качестве коморбидных состояний или имеет место только ВИЧ-инфекция в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С «в маске» СКВ и все имеющиеся симптомы могут быть объяснены именно этим? В-третьих, интерес представляют эффективность ВААРТ и резистентность к ГК, в особенности в отношении нефропатии.

Одним из оснований для ошибочной диагностики СКВ у пациентки явилось наличие сосудистой реакции в виде сетчатого ливеда – признак, возможный, но не типичный для волчаночного поражения кожи в соответствии с диагностическими критериями Американской ревматологической ассоциации (АРА) 2012 г. [12]. Скуловая, дискоидная сыпь (как характерное проявление волчаночного дерматита) и фотосенсибилизация в данном случае отсутствуют. Среди дебютных проявлений не отмечено поражения суставов, лихорадки – симптомов, ассоциированных с высокой активностью СКВ. Гломерулонефрит с протеинурией нефротического уровня, гематурией и АГ, гематологические нарушения (тромбоцитопения и присоединившаяся позднее легкая анемия) и обнаружение антител к ДНК в данном случае составляют три из 11 диагностических критериев СКВ (даже два, так как число тромбоцитов не снижалось до требуемого уровня <100 • 10<sup>9</sup>/л). Таким образом, диагностика СКВ не является надежной и требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска и наблюдения. Противоречащим диагнозу СКВ можно считать отсутствие улучшения и даже ухудшение



Рис. 1. Сетчатое ливеда на коже голени и бедра пациентки К., 34 лет

состояния пациентки (нарастание протеинурии, появление лихорадки) на фоне приема высокой дозы преднизолона.

Ни один из перечисленных симптомов и синдромов, как в отдельности, так и в сочетании, не противоречит диагнозу ВИЧ-инфекции. Сетчатое ливедо нередко ассоциируется с повышением титра антител к кардиолипинам [1, 4, 11], выработка которых происходит и при аутоиммунных заболеваниях [13], и при ВИЧ-инфекции [1, 5, 7]. У пациентки титр антител к кардиолипинам не был определен, но приведенный механизм возникновения сетчатого ливедо весьма вероятен. Наличие диффузного гломерулонефрита (ведущего в клинической картине и трактованного как люпус-нефрит) с нефротической протеинурией, как правило, в отсутствие отеков и АГ, характерно для ВИЧ-ассоциированной нефропатии [13], морфологическим профилем которой чаще является фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже — другие варианты морфологических изменений. У пациентки отсутствовали отеки, несмотря на массивную протеинурию и гипоальбуминемию; нефропатия характеризовалась также микрогематурией и АГ, течение которой ухудшалось параллельно с нарастанием протеинурии. Поражение почек может объясняться не только ВИЧ-инфекцией, но и хроническим гепатитом С, т. е. быть смешанного генеза. «Ревматические» симптомы чаще обнаруживаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией при менее выраженной иммуносупрессии (по уровню CD4-лимфоцитов) [11] или на фоне начала ВААРТ при так называемом синдроме восстановления иммунитета [6]. В данном случае у пациентки определялся уровень CD4 >200 кл/мкл, что объясняет относительную сохранность противоинфекционной защиты и отсутствие явных признаков оппортунистических инфекций, а ВААРТ не назначалась. Таким образом, мы имеем дело именно с волчаночной «маской» ВИЧ-инфекции, а не с сочетанием заболеваний. К сожалению, сокрытие пациентами информации о наличии у них ВИЧ-инфекции нередко во врачебной практике [4, 7], что существенно затрудняет лечебно-диагностический процесс, при этом пациентов не останавливают возможные ошибки диагностики и лечения с самыми серьезными последствиями.

ВААРТ была начата поздно из-за низкой комплаентности пациентки, сознательного отказа от диспансеризации при установлении диагноза, сокрытия факта длительного инфицирования ВИЧ от медицинского персонала, даже на фоне явных клинических симптомов, в том числе тяжелой нефропатии, резистентной к ГК. В терапии ВИЧ-ассоциированной нефропатии ведущая роль принадлежит ВААРТ в сочетании с ингибиторами АПФ, тогда как эффективность ГК не является доказанной [13]. Это отчетливо проявилось в данном случае: на фоне ВААРТ и полной отмены ГК достигнута стабилизация и регресс нефропатии.

**Наблюдение 2. ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа в «маске» смешанно-го заболевания соединительной ткани**

*Пациентка Р., 62 лет, обратилась в городской ревматологический диспансер с жалобами на боли в мышцах бедер и голени преимущественно ночью и снижение чувствительности*



**Рис. 2.** Глоссит при ВИЧ-инфекции

*в дистальных отделах ног (в «зоне гольфов»), затрудняющие самостоятельное передвижение, сухость во рту, глотке, полости носа, сухость кожи, ее шелушение и зуд. Сухость во рту, носу, глотке отмечала в течение нескольких лет, с усилением симптомов в холодное время года во время респираторно-вирусных инфекций, которыми болела часто (не менее 6 раз в год), однако к врачу не обращалась, лечилась самостоятельно. За месяц до обращения к ревматологу вновь ощутила дискомфорт в области глотки, одновременно появились припухлость в левой подчелюстной области, субфебрилитет. На фоне лечения амоксициллином появилась пятнисто-папулезная слабозудящая сыпь и лихорадка до 40 °С. Госпитализирована в городской стационар с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция, тяжелое течение, регионарный лимфаденит, аллергическая реакция на амоксициллин». При обследовании выявлено повышение СОЭ до 36 мм/ч (остальные параметры ОАК соответствовали норме), увеличение уровня лактатдегидрогеназы крови до 1020 Ед/л при нормальных уровнях остальных ферментов печени, значительное повышение уровня СРБ (96 мг/л при норме до 5 мг/л), умеренная спленомегалия. На фоне лечения антигистаминными препаратами и НПВП кожная сыпь исчезла, температура нормализовалась. Однако после выздоровления стала отмечать описанные выше боли в мышцах, затрудняющие ходьбу, к сухости в носу и ротоглотке добавились сухость и шелушение кожи, зуд, а также сухость и образование корочек в области красной каймы губ, трещины кожи в углах рта. В течение последнего года похудела на 5–6 кг. С подозрением на синдром Шегрена направлена в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратов.*

*Из особенностей анамнеза жизни — раннее наступление менопаузы (с 40-летнего возраста). Вредные привычки отрицает.*

*При обследовании состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Масса тела — 54 кг, рост — 161 см, ИМТ — 20,83 кг/м². Выявлены уплотнение и гиперпигментация кожи в области локтевых и коленных суставов, единичные рубчики над левым коленным суставом, единичные телеангиэктазии. Полость рта без видимых изменений, слизистые оболочки розовые. Губы сухие, «заеды» в области углов рта. Язык сухой, обложен желто-коричневым налетом (рис. 2).*

*Пальпируются подмышечные лимфатические узлы диаметром до 1 см, эластичные, безболезненные. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧСС 88 в 1 мин, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст. Печень, селезенка не пальпируются.*

*Приведены результаты дополнительного обследования, патологические изменения выделены жирным шрифтом.*

**ОАК:** эр. —  $3,3 \cdot 10^{12}/л$ , **Нб** — 98 г/л, л. —  $6,1 \cdot 10^9/л$ , тр. —  $202 \cdot 10^9/л$ , **СОЭ** — 56 мм/ч. ОАМ без патологии. Биохимический анализ крови: общий белок — 76 г/л, альбумины — 30 г/л, холестерин — 4,3 ммоль/л, креатинин — 83 мкмоль/л, АЛАТ — 34 Ед/л, АСАТ — 44 Ед/л, креатинфосфокиназа — 164 Ед/л, СРБ — 4,2 мг/л, **антитела к ДНК** — 182 МЕ/мл (норма от 0 до 25). РФ не обнаружен.

**ЭКГ:** ритм синусовый, ЧСС 90 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца. ЭхоКГ: размеры

полостей сердца и толщина стенок в пределах нормы. **Легочная гипертензия I степени** (систолическое АД в легочной артерии — 44 мм рт. ст.). **Небольшое количество жидкости в полости перикарда** (сепарация за задней стенкой — 0,3 см, за передней — 0,33 см). Электронейромиография: **признаки поражения нервных стволов нижних конечностей на уровне проксимальных отрезков и корешков, нарушения моторной иннервации верхних и нижних конечностей.** От проведения фиброгастродуоденоскопии пациентка отказалась. Рентгеноскопия органов грудной клетки, пищевода и желудка: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. **Гипотония пищевода.** Дивертикул двенадцатиперстной кишки. Консультация окулиста: выявлена миопия слабой степени.

Пациентке поставлен диагноз при поступлении: **болезнь Шегрена, активность II степени. Ксеростомия, глоссит, ангулярный стоматит, хейлит, ринофарингит, полинейропатия, миалгии, паротит в анамнезе.** В дальнейшем диагноз изменен на «смешанное заболевание соединительной ткани», так как, по мнению лечащего врача, у пациентки выявлялись несколько синдромов, характеризующих различные системные заболевания. Так, о синдроме Шегрена свидетельствовали ксеростомия, сухость слизистых оболочек носа (хотя отсутствовали проявления «сухих глаз»), стоматит, лимфаденопатия, паротит в анамнезе. Гипотония пищевода, телеангиэктазии, периартикулярное уплотнение участков кожи и ее гиперпигментация расценивались как проявления системной склеродермии, а наличие антител к ДНК, анемии, перикардита, спленомегалии в анамнезе — как признаки, характеризующие СКВ. Миалгии и результаты электромиографии с признаками поражения мышц плечевого и тазового пояса могли свидетельствовать в пользу полимиозита (хотя не сопровождалась повышением уровня креатинфосфокиназы крови). Дистальная полинейропатия не является характерной, но и не противоречит ни одному из перечисленных заболеваний. Пациентке назначено 20 мг преднизолона в сутки, на этом фоне уменьшились боли в мышцах ног, стала самостоятельно передвигаться. Однако через 3 дня без катаральных явлений и озноба, а также вне контакта с больными респираторной вирусной инфекцией повысилась температура до 39 °С. Для выяснения причин лихорадки взята кровь на ВИЧ. Рентгенография придаточных пазух носа и осмотр оториноларинголога позволили выявить острый левосторонний гайморит. Назначена антибактериальная терапия (левофлоксацин 500 мг/сут), температура через 2 дня нормализовалась. Рекомендовано продолжить лечение амбулаторно с последующим обращением к ревматологу для коррекции дозы преднизолона. Через 4 дня после выписки из стационара получен позитивный результат обследования на наличие антител к ВИЧ. Пациентка проинформирована о результатах и необходимости дальнейшего обследования в ГУЗ «Центр СПИД», что и было выполнено. Диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний, 4А стадия, прогрессирование в отсутствие ВААРТ, орофарингеальный кандидоз, глоссит, периферическая лимфаденопатия, дистальная полинейропатия, анемия. При обследовании выявлены тяжелый иммунодефицит (CD4 — 159 клеток в 1 мкл), значительная вирусная нагрузка (408 тыс. копий в 1 мкл). Назначена ВААРТ (согласие пациентки получено лишь через 5 мес, за это время уровень CD4 снизился до 68 клеток в 1 мкл), лечение продолжается до настоящего времени, преднизолон отменен. Амбулаторное обследование

в мае 2017 г. позволило констатировать вполне удовлетворительное самочувствие, отсутствие поражения кожи, слизистых оболочек, лимфаденопатии. Вирусная нагрузка составила менее 20 копий в 1 мкл, CD4 — 402 клеток в 1 мкл, т. е. достигнуты удовлетворительные вирусологический и иммунологический ответы и полная регрессия клинических симптомов.

**Обсуждение.** Наличие ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа у пациентки не вызывает сомнения. Помимо подтверждения ВИЧ-инфицирования, об этом свидетельствуют рецидивирующая лихорадка, потеря массы тела, орофарингеальный кандидоз, лимфаденопатия — симптомы прогрессирующей иммуносупрессии. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции в данном случае обусловлена, с одной стороны, длительным отсутствием обращения за медицинской помощью, с другой — недостаточной настороженностью врачей в отношении этой патологии, а также наличием симптомов, имитирующих ревматические заболевания. Госпитализации предшествовали частые инфекции верхних дыхательных путей, потеря массы тела. Симптомы во время первой госпитализации (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, спленомегалия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, кожная сыпь, индуцированная приемом амоксициллина) соответствовали мононуклеозоподобному синдрому. Он может быть обусловлен как возбудителем инфекционного мононуклеоза (вирус Эпштейна–Барр), так и другими оппортунистическими инфекциями. Таким образом, показания к обследованию на ВИЧ существовали уже тогда. Синдром Шегрена, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, сходен с истинным ревматическим заболеванием (ксерофтальмия, ксеростомия, паротит, лимфаденопатия, лихорадка и др.), но, в отличие от него, обусловлен диффузной инфильтрацией клетками CD8 тканей и внутренних органов и описан в литературе как ВИЧ-ассоциированный диффузный инфильтративный лимфоцитоз (ДИЛ) [14]. ДИЛ может имитировать также системную склеродермию [14]. При ДИЛ, в отличие от первичного синдрома Шегрена, чаще развивается ксеростомия и реже — ксерофтальмия и сухой кератоконъюнктивит (у пациентки признаки поражения слезных желез отсутствовали). Проявлениями ДИЛ могут быть рецидивирующие синуситы (в данном случае — гайморит), сенсорно-моторные нейропатии (наличие дистальной сенсорно-моторной нейропатии также подтверждено у пациентки), инфильтрация слизистых оболочек желудка и пищевода (обнаружены рентгенологические признаки гипотонии пищевода). Прогностически неблагоприятные признаки ВИЧ-ассоциированного ДИЛ (пневмонит, тубулоинтерстициальный нефрит с развитием почечной недостаточности и канальцевого ацидоза) [9] у пациентки отсутствовали. Развитие ВИЧ-ассоциированного синдрома Шегрена/ДИЛ не сопровождается появлением РФ (у пациентки он не обнаружен), SSA- и SSB-антител [1] и у европейцев связано с носительством антигенов DR6 и DR7 (в отличие от B8, DR3, DW3, DW4 при болезни Шегрена) [11, 15].

### Заключение

Приведенные наблюдения характеризуют клиническое многообразие ВИЧ-инфекции, в том числе сходство с ревматическими заболеваниями, регрессию симптомов

под действием антиретровирусной терапии. В условиях эпидемии ВИЧ/СПИДа необходимо, чтобы о базовых аспектах этой проблемы знали врачи – терапевты и ревматологи. Существует потребность в расширении показаний к обследованию на наличие ВИЧ-инфекции во врачебной практике за счет «ревматических» симптомов и синдромов, а также тесного междисциплинарного взаимодействия (терапевтов, ревматологов, инфекционистов, нефрологов и т. п.) для своевременной диагностики и успешного ведения пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов БС, Белова ОЛ. ВИЧ-инфекция: ревматологические аспекты. Русский медицинский журнал. 2008;24:1615 [Belov BS, Belova OL. HIV infection: rheumatological aspects. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2008;24:1615 (In Russ.)].
2. Filippis LG, Scibilia G, Caliri A, et al. Rheumatic symptoms in patients with human immunodeficiency virus are related to levels of tumor necrosis factor-alpha but not to viral load. *Int J Tissue React*. 2005;27(1):9-13.
3. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology*. 2008;47:952-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken132
4. Пузанова ОГ. Ревматические маски ВИЧ-инфекции. Внутрішня медицина. 2007;(4):45-52 [Puzanova OG. Rheumatic masks of HIV infection. *Vnutrishnya Meditsina*. 2007;(4):45-52 (In Russ.)].
5. Shah D, Flanigan T, Lally E. Routine screening for HIV in rheumatology practice. *J Clin Rheumatol*. 2011 Apr;17(3):154-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214c119
6. Nguyen BY, Reveille JD. Rheumatic manifestations associated with HIV in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):404-10. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832c9d04
7. Рощина АА, Пономарева ЕЮ, Ребров АП. Маски ВИЧ/СПИД в практике терапевта. Терапевтический архив. 2015;87(4):41-6 [Roshchina AA, Ponomareva EYu, Rebrov AP. Masks of HIV/AIDS in the practice of the therapist. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;87(4):41-6 (In Russ.)].
8. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):799-806.
9. Каневская МЗ. Ревматологические синдромы при ВИЧ-инфекции. Клиническая медицина. 2014;(12):12-9 [Kanevskaya MZ. Rheumatological syndromes in HIV infection. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;(12):12-9 (In Russ.)].
10. Daas H, Khatib R, Nasser H. Human immunodeficiency virus infection and autoimmune hepatitis during highly active antiretroviral treatment: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2011;5:233. doi: 10.1186/1752-1947-5-233
11. Viroit E., Duclos A, Adelaide L, et al. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5769. doi: 10.1097/MD.0000000000005769
12. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):186-200 [Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. Modern methods of assessing the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)].
13. Diana NE, Naicker S. Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016;9:223-34. doi: 10.2147/IJNRD.S93887
14. Kole AK, Roy R, Kole D. Musculoskeletal and rheumatological disorders in HIV infection: Experience in a tertiary referral center. *Indian J Sex Transm Dis*. 2013;34(2):107-12. doi: 10.4103/0253-7184.120542
15. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*. 2012;103(1):203-21. doi: 10.1093/bmb/lds022

## 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.

# Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным?

Муравьев Ю.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:** Юрий Владимирович Муравьев; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:** Yuri Muravyev; [murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 14.02.17

В статье обсуждается появление необычных – парадоксальных – неблагоприятных реакций, возникающих в результате лечения ревматических болезней генно-инженерными биологическими препаратами.

**Ключевые слова:** ревматические болезни; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; парадоксальные неблагоприятные реакции.

**Для ссылки:** Муравьев Ю.В. Какие неблагоприятные реакции на генно-инженерные биологические препараты относят к парадоксальным? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):531–534.

## WHAT ADVERSE REACTIONS TO BIOLOGICAL AGENTS ARE PARADOXICAL?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses the appearance of unusual – paradoxical – adverse reactions that occur as a result of treatment of rheumatic diseases with biological agents.

**Keywords:** rheumatic diseases; biological agents; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; paradoxical adverse reactions.

**For reference:** Muravyev Yu.V. What adverse reactions to biological agents are paradoxical? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):531–534 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-531-534

Парадоксальными неблагоприятными реакциями (НР) считают случаи возникновения во время применения при ревматических болезнях генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) патологических состояний, которые обычно лечатся этим классом препаратов, т. е. подозреваемый ГИБП должен изначально иметь доказанный лечебный эффект при том заболевании, которое он вызвал. В таком случае парадоксальная НР классифицируется как «истинная» или «подлинная» [1]. Это хорошо иллюстрируется возникновением заново (*de novo*) псориаза в период применения ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [2]. Аналогично, ГИБП могут ухудшить течение предшествующего заболевания (например, обострение псориаза или псориатического артрита – ПсА, когда начинают лечение ингибитором ФНО $\alpha$ ). Кроме того, парадоксальные НР фактически служат внесуставными проявлениями болезни (например, увеит в период лечения спондилоартрита ингибиторами ФНО $\alpha$ ). Широкий диапазон парадоксальных НР включает дерматологические, кишечные и офтальмологические заболевания, связанные главным образом с применением ингибиторов ФНО $\alpha$ . Истинные парадоксальные НР включают псориаз, болезнь Крона и суппуративный гидраденит [1].

Другие парадоксальные НР могут быть квалифицированы как «пограничные» парадоксальные НР, которыми можно считать возникшие в период применения ГИБП иммунообусловленные состояния, не являющиеся показанием для назначения этих пре-

паратов, несмотря на логическую обоснованность. Например, саркоидоз может возникнуть в период лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ , но ингибиторы ФНО $\alpha$  не одобрены для его лечения [3]. К пограничным парадоксальным НР относят склерит, саркоидоз и другие гранулематозные болезни (анулярную гранулему, гранулематоз кишечника, дерматит), васкулит, витилиго, гнездную алопецию. В то же время ряд специфических НР, возникающих в период лечения ГИБП (например, демиелинизирующие болезни, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром, индуцированные ингибиторами ФНО $\alpha$ ), не следует считать парадоксальными.

Парадоксальные НР не распространены и не наблюдались в период разработки программы по лечению ГИБП. В дальнейшем информация о них сообщалась как описание случаев или серии случаев. Главным образом, парадоксальные НР описывались при назначении ингибиторов ФНО $\alpha$  (впервые – при ревматических заболеваниях, затем – при псориазе и болезни Крона) и гораздо реже – при лечении другими классами ГИБП больных ревматоидным артритом (РА) и другими болезнями. Это объясняется тем, что ингибиторы ФНО $\alpha$  первыми появились в аптечной сети и имели большее число показаний. К парадоксальным НР, связанным с применением ГИБП, относится широкий круг состояний (табл. 1) [1].

Доступные данные о случившихся парадоксальных НР ограничены. Так, с января 2002 г. по сентябрь 2009 г. национальным

фармаконадзором было заявлено о 57 случаях вновь возникшего или обострившегося псориаза у больных, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  [4]. Только в одном центре во Франции среди 296 больных спондилоартритом, лечившихся инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом, было зарегистрировано 12 парадоксальных НР (псориаз, острый передний увеит, воспалительное заболевание кишечника), что в целом составило 1,9 на 100 персон-лет [5].

Первые сообщения о псориазе, связанном с лечением ингибиторами ФНО $\alpha$ , появились в 2003 г. [6], а недавно проведен анализ 207 случаев [7, 8]. Псориаз, возникший в период лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ , может быть индуцирован без предрасполагающих факторов. Применение метотрексата в качестве сопутствующего препарата для лечения основного заболевания не предотвращает возникновения НР. Инфекции не являются провоцирующим фактором. Парадоксальный псориаз наблюдался как у мужчин, так и у женщин, независимо от возраста. У большинства больных не отмечалось псориаза – и в анамнезе, и семейного. При всех болезнях,

леченных ингибиторами ФНО $\alpha$ , может развиваться парадоксальный псориаз, но преимущественно при РА, с хорошим контролем, в целом, основной болезни. После начала лечения парадоксальный псориаз может возникнуть через несколько дней или даже через несколько лет. Бывает псориаз бляшковидный, пустулезный и каплевидный. Наиболее часто поражаются кожа головы, стигмальные поверхности и ладонно-подошвенные области [9]. Менее часто вовлекаются ногти, но с типичными изменениями (онихолизис, обесцвечивание и точечное выкрашивание) [7, 8]. Частота псориаза у получающих ГИБП больных РА в Великобритании составляет 1,04 на 1000 персон-лет [95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,54], этот показатель равен нулю у больных РА, не получавших ГИБП [10]. В табл. 2 представлены показатели случаев парадоксальных НР: псориаза и увеита – из данных регистров разных стран.

Парадоксальный псориаз гистологически не отличался от обычного, и в целом исходы его были благоприятными. Однако у половины больных, которым был назначен другой ингибитор ФНО $\alpha$ , наблюдался рецидив кожных изменений [7].

Предварительные открытые исследования показали, что ритуксимаб может быть эффективным у больных с периферической формой ПсА [14], однако у трех больных (серонегативным РА и системной красной волчанкой) развился псориаз [15]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях абатацепт оказался эффективным при ПсА и улучшал кожные проявления псориаза [16]. В то же время появились сообщения о нескольких случаях возникновения или обострения псориаза в период лечения абатацептом больных РА или ПсА [17–20]. Опубликованы данные о связи лечения тоцилизу-

Таблица 1 Парадоксальные НР на ГИБП

НР	Истинные		Пограничные	
	ГИБП	НР	ГИБП	НР
Псориаз	Ингибиторы ФНО $\alpha$ Ритуксимаб Тоцилизумаб Устекинумаб	Увеит	Ингибиторы ФНО $\alpha$ (этанерцепт)	
Болезнь Крона или язвенный колит	Ингибиторы ФНО $\alpha$ (этанерцепт)	Склерит	Ингибиторы ФНО $\alpha$	
Суппуративный гидраденит	Ингибиторы ФНО $\alpha$ Ритуксимаб	Саркоидоз	Ингибиторы ФНО $\alpha$ (этанерцепт)	
		Анулярная гранулема, гранулематоз кишечника, дерматит, васкулит, гнездная алопеция	Ингибиторы ФНО $\alpha$	
		Витилиго	Ингибиторы ФНО $\alpha$ Устекинумаб	

Таблица 2 Число случаев развития парадоксальных псориаза и увеита в период применения ГИБП (из регистров разных стран)

Регистр	НР	Болезнь	ГИБП	Число больных	Число случаев на 1000 персон-лет (95% ДИ)
Регистр Британского ревматологического общества [10]	Псориаз	РА	Ингибиторы ФНО $\alpha$	9826 больных, леченных ингибиторами ФНО $\alpha$ , и 2880 – БПВП	В целом: 1,04 (0,67–1,54) Адалимумаб относительно этанерцепта: 4,6 (1,7–12,1) Адалимумаб относительно инфликсимаба: 3,5 (1,3–9,3)
Испанский регистр НР ГИБП при ревматических болезнях (BIOBADA-SER) [11]	Псориаз		Ингибиторы ФНО $\alpha$		В целом: 2,31 (1,69–2,35) Адалимумаб: 3,2 (1,8–5,8) Этанерцепт: 2 (1,1–3,6) Инфликсимаб: 2,2 (1,4–3,4)
Французский регистр [12]	Псориаз	РА	Ритуксимаб	1927	Впервые возникший псориаз: 1,04 (0,13–3,8) Обострение псориаза: 2,6 (0,84–6,1)
Шведский биологический регистр [13]	Увеит	Спондилоартрит	Ингибиторы ФНО $\alpha$	1385 Адалимумаб – 406 Этанерцепт – 354 Инфликсимаб – 605	Обострение увеита до и после начала лечения на 100 персон-лет Адалимумаб: 12,9 (11,7–14,2) и 7,7 (5,9–9,6) Этанерцепт: 9,6 (9,4–10,9) и 20,2 (17,5–22,8) Инфликсимаб: 12,7 (11,5–13,8) и 11,7 (10,1–13,3)



мабом с развитием псориаза у единичных больных [21, 22]. Наконец, описаны обострение псориаза у двух больных псориазом, лечившихся устекинумабом [23, 24], и потеря трудоспособности из-за развития ПСА на фоне лечения устекинумабом тяжелого бляшечного псориаза [25]. Сообщается о развитии артрита в период лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  у больных воспалительными заболеваниями кишечника [26].

Результаты открытых и рандомизированных контролируемых исследований показали, что у больных спондилоартритами применение ингибиторов ФНО $\alpha$  может уменьшить частоту обострения увеитов [27–30]. Однако описаны случаи возникновения увеитов в период лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  [31]. Специальный анализ 121 случая показал, что этанерцепт чаще, чем инфликсимаб и адалимумаб, был связан с развитием увеита, в то время как основными заболеваниями были спондилоартрит (72%), ювенильный идиопатический артрит (11%) и РА (10%) [32]. В целом лечение увеита было локальным, без отмены ГИБП. Отмена препарата была у единичных больных, у которых наблюдался рецидив увеита после возобновления лечения ГИБП [13].

Предполагаемые гипотезы для объяснения возникновения парадоксальных НР в период лечения ГИБП ревматических болезней: дисбаланс в продукции цитокинов, различие иммунологических свойств моноклональных антител и растворимых рецепторов ФНО $\alpha$ , единственный тип продукции интерферона I, сдвиги в профиле Th1/Th2.

Таким образом, парадоксальные НР – по сути новая группа НР, не ограничивающиеся ингибиторами ФНО $\alpha$ , что обосновывает необходимость их тщательного изучения и поиска новых, еще не описанных случаев НР, которые могут возникнуть в период применения любых доступных ГИБП.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Toussirot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  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
2. Viguier M, Richette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF- $\alpha$  treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:421-31. doi: 10.1586/eci.09.18
3. Toussirot E, Pertuiset E. TNF  $\alpha$  blocking agents and sarcoidosis: an update. *Rev Med Interne*. 2010;31:828-37. doi: 10.1016/j.revmed.2010.02.007
4. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:700-6.
5. Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:761-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep083
6. Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, et al. Systematic safety follow-up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis*. 2003;62:829-34. doi: 10.1136/ard.62.9.829
7. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008;59:996-1001. doi: 10.1002/art.23835
8. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
9. Rahier JF, Buche S, Peyrin-Biroulet L, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1048-55. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.022
10. 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;68:209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288
11. Hernandez MV, Sanmarti R, Canete JD, et al. Cutaneous adverse events during treatment of chronic inflammatory rheumatic conditions with tumor necrosis factor antagonists: study using the Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2024-31. doi: 10.1002/acr.22096
12. Thomas L, Canoui-Poitaine F, Gottenberg JE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol*. 2012 May;39(5):893-8. doi: 10.3899/jrheum.111347. Epub 2012 Apr 15.
13. Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, et al. The effect of TNF inhibitor treatment on occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1271-2.
14. Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1868-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201897
15. Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2715-18. doi: 10.1002/art.22811
16. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:939-48. doi: 10.1002/art.30176
17. Jost C, Hermann J, Caelen Lel-S, et al. New onset psoriasis in a patient receiving abatacept for rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2009;2009. pii: bcr09.2008.0845.
18. Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Graninger W. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:362-3. doi: 10.2340/00015555-1042
19. Florent A, Albert C, Giaccherio D, Graninger W. Reactivation of cutaneous psoriasis during abatacept therapy for spondyloarthropathy. *Joint Bone Spine*. 2010;77:626-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.09.015
20. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol*. 2010;90:183-5. doi: 10.2340/00015555-0777
21. Laurent S, Le Parc JM, Clerici T, et al. Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab. *Br J Dermatol*. 2010;163:1364-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10005.x

22. Palmou-Fontana N, Sanchez Gavino JA, McGonagle D, et al. Tocilizumab-induced psoriasiform rash in rheumatoid arthritis. *Dermatology (Basel)*. 2014;228:311-3. doi: 10.1159/000362266
23. Puig L, Morales-Munera CE, Lopez-Ferrer A, et al. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: case report and review. *Dermatology (Basel)*. 2012;225:14-7. doi: 10.1159/000339864
24. Hay RA, Pan JY. Paradoxical flare of pustular psoriasis triggered by ustekinumab, which responded to adalimumab therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:751-2. doi: 10.1111/ced.12392
25. Carija A, Ivic I, Marasovic-Krstulovic D, et al. Paradoxical psoriatic arthritis in a patient with psoriasis treated with ustekinumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2114-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev263
26. Cleynen I, Vermeire S. Paradoxical inflammation induced by anti-TNF agents in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:496-503. doi: 10.1038/nrgastro.2012.125
27. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:819-22. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.141
28. Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2006;113:2317-23. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.038
29. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1631-4. doi: 10.1136/ard.2006.052092
30. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
31. Le Garrec J, Marcelli C, Mouriaux F. Can tumor necrosis factor inhibitors induce sclero-uveitis? *J Fr Ophthalmol*. 2009;32:511.e1-6.
32. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005

**Ответы на вопросы к лекции  
А.В. Волкова, Т.В. Мартынюк  
«Легочная артериальная гипертензия  
при системных заболеваниях  
соединительной ткани:  
современное состояние проблемы»**

(с. 485):

- 1 - А
- 2 - А
- 3 - А, В
- 4 - Б
- 5 - А
- 6 - Г
- 7 - А
- 8 - Б
- 9 - Г
- 10 - Г